

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/58



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P3-0321
<b>Naslov programa</b>	Napovedni dejavniki poteka bolezni in odgovora na zdravljenje pri raku dojk in drugih rakih Prognostic and predictive factors for response in treatment of breast cancer and other cancers
<b>Vodja programa</b>	12022 Barbara Jezeršek Novaković
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	22566
<b>Cenovni razred</b>	
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 334 Univerzitetni klinični center Maribor
<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

V zadnjih desetletjih se je značilno izboljšala ozdravljivost številnih rakov. Ta napredek je

omogočila razpoznavna napovednih dejavnikov poteka posameznega raka in napovednih dejavnikov odgovora na posamezno zdravljenje, zlasti sistemsko zdravljenje raka. Medtem ko nam klasični napovedni dejavniki (kot je anatomski obseg bolezni) povedo nekaj o pričakovanem poteku bolezni, nam novi prognostični dejavniki, ki izhajajo iz razširjenega poznavanja biologije raka in njegovih molekularnih označevalcev, povedo več tako o predvidenem poteku bolezni kot o možnostih odgovora na določeno zdravljenje. V okviru zastavljenega raziskovalnega programa smo tako proučevali napovedne dejavnike poteka bolezni in odgovora na določeno zdravljenje pri bolnicah z rakom dojk in pri bolnikih z rakom sečnega mehurja, rakom debelega črevesa ter folikularnimi limfomi. Proučevali smo napovedni pomen serinskih proteaz v tumorju pri različnih podtipih raka dojk, opredeljenih z imunohistokemično določitvijo HR in HER2 statusa. Dodatno smo proučevali napovedni pomen serinskih proteaz za odgovor na sistemsko zdravljenje nasploh in pri podskupinah bolnic glede na molekularni podtip raka dojke. V sodelovanju z MD Anderson smo preučevali genske napovedne dejavnike za odgovor na dopolnilno zdravljenje HER2 negativnega raka dojke z antraciklini in taksani. Namen našega programa je bil tudi proučiti klinične značilnosti ter napovedne dejavnike poteka trojno negativnega raka dojk. Tako smo v letu 2014 proučili prognostični in prediktivni pomen limfocitne infiltracije pri tej podskupini bolnic. V okviru programa smo nadaljevali tudi delo na področju varovalne bezgavke raka dojk in potrdili, da je obsevanje pazduhe najmanj enakovredna metoda kirurškemu zdravljenju pri raku dojke s pozitivno varovalno bezgavko. Analizirali smo podatke pri bolnikih z mišičnoinvazivnim rakom sečnega mehurja radikalno zdravljenimi z neoadjuvantno in adjuvantno kemoterapijo in radikalno operacijo. Pri raku debelega črevesa smo z določanjem mutacij na K-ras genu opredelili tiste bolnike, pri katerih je zdravljenje s kombinacijo cetuksimaba in kemoterapije najučinkovitejše. Namen raziskave pri bolnikih s folikularnim limfomom pa je bil oceniti senzitivnost in ponovljivost konvencionalne kvalitativne in kvantitativne PCR za dokazovanje t(14;18)(q32;q21) kromosomske translokacije. Ocenili smo tudi uporabnost PCR metode pri odkrivanju t(14;18) na bioptičnem materialu in BIOMED2 metode pri določanju klonalnosti limfoidnih neoplazem. Poleg tega smo ugotavljali povezavo prisotnosti t(14;18) z nekaterimi kliničnimi značilnostmi – gradusom folikularnega limfoma, stadijem bolezni ob prezentaciji, odgovorom na zdravljenje in celokupnim preživetjem.

ANG

In the last few decades, there has been a significant increase in the successfulness of treatment for numerous cancers. This progress is due to extensive research on new diagnostic and treatment strategies, mainly based on discovery of new molecular markers, prognostic factors for the course of the disease and predictors for response to a particular systemic therapy. While classical prognostic factors (such as anatomic spread of disease) give us information on the expected course of the disease, new prognostic factors, derived from an extended knowledge of cancer biology and its molecular markers, provide us with a much larger amount of information on the predicted course of the disease and on treatment response. In accordance with the set out plan of work, we evaluated the new, putative prognostic and predictive molecular markers in breast cancer, bladder cancer, colorectal cancer and follicular lymphoma patients. Firstly, we evaluated the prognostic and predictive value of serine protease uPA and its inhibitor PAI-1 in various subtypes of early breast cancer, defined by immunohistochemical determination of HR and HER2 status. In collaboration with MD Anderson we studied genetic predictive factors for response to adjuvant therapy with anthracyclines and taxanes in HER2 negative breast cancer. We were also aimed to evaluate clinical characteristics and prognostic factors in triple negative breast cancer. In 2014 we examined prognostic and predictive significance of lymphocytic infiltration in this subgroup of patients. Furthermore, we continued our work in the field of sentinel lymph node in breast cancer and confirmed that axillary irradiation is equally effective as axillary dissection in breast cancer patients with positive sentinel lymph node. We analyzed the data in patients with invasive bladder cancer radically treated with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and radical surgery. In the field of colorectal cancer, we identified through the detection of K-ras mutations those patients who benefit the most from combined treatment with chemotherapy and cetuximab. The aim of the study in patients with follicular lymphoma was to evaluate the sensitivity and the reproducibility of both conventional qualitative and quantitative PCR assays for detection of the t(14;18)(q32;q21) chromosomal translocation. We also determined the usefulness of PCR-based assays for detection of t(14;18) on biopsy material and the usefulness of BIOMED2 assay for the determination of clonality of lymphoid neoplasms. Furthermore, we correlated the presence of t(14;18) with some clinical parameters – as grade of follicular lymphoma, stage at disease presentation, response to treatment and overall survival.

### 3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)<sup>2</sup>

SLO

Na področju raka dojk smo:

1. Določali vrednosti uPA in PAI1 v tumorskem tkivu,vključili 405 bolnic.Analize nakazujejo pozitivno povezavo med uPA in velikostjo tumorja,gradusom,histološkim tipom,vaskularno in limfno invazijo in negativno povezavo s hormonskimi receptorji,pozitivno povezavo med PAI-1 in velikostjo tumorja,gradusom,histološkim tipom in negativno s hormonskimi receptorji.*Ref:[ID3947583]*.
2. Objavljeni rezultati 10 letnega opazovanja v raziskavi CHEMO N0,ki je potrdila napovedni pomen uPA in PAI1 in uvrstila biomarkerja v številna mednarodna priporočila.*Ref:[ID1561211]*.
3. Potrjujemo,da imajo bolnice z visokimi vrednosti uPA ali/in PAI-1 v primarnem tumorju večjo dobrobit od antraciklinske kemoterapije.*Ref:[ID843131]*.
4. Pri vnetnem raku dojk retrospektivna analiza potrjuje celokupno boljši izhod zdravljenih po letu 2000.*Ref:[ID1100411]*.
5. Bolnice s trojno negativnimi tumorji imajo večinoma zgodnje relapse bolezni,pozni relapsi so redki,bolezen razseje v parenhimske organe.*Ref:[ID1100667]*.
6. Pri trojno negativnem raku dojk sta prizadetost bezgavk in starost več kot 65 let neodvisna napovedna dejavnika za čas do napredovanja bolezni,prizadetost bezgavk pa neodvisni napovedni dejavnik za celokupno preživetje.Tipičen potek s pogostimi ponovitvami v prvih 3 letih,manjša pogostnost ponovitve v nadaljnjih 3 letih,večja pogostnost ponovitve bolezni v oddaljenih organih.*Ref:[ID28183001]*.
7. Sodelovali smo z MD Anderson na področju raziskovanja genskih napovednih dejavnikov za odgovor na dopolnilno zdravljenje raka dojke z antraciklini in taksani.Ugotovili smo,da genetski algoritem,določen na mikromrežah,imenovan ACES,ki kombinira genetske napovednike za odgovor na hormonsko terapijo, rezistenco na kemoterapijo in občutljivost na kemoterapijo,napoveduje odlično in značilno boljše 3-letno preživetje brez bolezni pri bolnicah z rakom dojke,ki so dopolnilno zdravljene s zaporedjem antraciklinov in taksanov.*Ref:[ID1971835]*.
8. Pri recidivnem trojno negativnem raku dojk vrsta predhodne kemoterapije ni vplivala na izhod bolezni.Krajše preživetje pri tistih,ki ne dosežejo odgovora bolezni in z visceralnimi zasevki.*Ref:[ID28695257]*.
9. Pri trojno negativnem raku dojk z intenzivno limfocitno infiltracijo boljše 10-letno preživetje brez bolezni.Limfocitna infiltracija je neodvisen napovedni dejavnik preživetja brez bolezni.*Ref:[ID1972091]*.
10. Objavili priporočila,ki opozarjajo na sočasno uporabo zdravil ob tamoksifenu.*Ref:[ID1344379]*.
11. Nadaljevali delo na področju varovalne bezgavke raka dojk in potrdili,da je obsevanje pazduhe enakovredna metoda kot disekcija pazdušnih bezgavk.V nobeni skupini do sedaj ni bilo ponovitve bolezni.*Ref:[ID1929595]*.
12. Ugotavljali povezavo med uporabo aromataznih inhibitorjev in koronarno srčno boleznijo pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke.*Ref:[ID1687163]*.
13. Določali učinkovitost adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom v vsakodnevni klinični praksi.*Ref:[ID1778043]*.
14. Ugotavljali kardiotsičnost adjuvantnega trastuzumaba.*Ref:[ID1865595]*.

Na področju raka sečnega mehurja (uroloških rakov) smo:

1. Analizirali podatke pri bolnikih z mišičnoinvazivnim rakom sečnega mehurja radikalno zdravljenimi z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo in radikalno operacijo in pripravili priporočila za zdravljenje.*Ref:[ID1536123]*.
2. Objavili rezultate raziskave o spregledani koristi neoadjuvantne kemoterapije.*Ref:[ID1421435]*.
3. Končali raziskavo za ugotavljanje učinkovitosti kemoradioterapije in določanje še

sprejemljive doze gemcitabina.*Ref:[ID1227387]*.

4. Predstavili smernice za obsevanje bolnikov s karcinomi prostat.*Ref:[ID1535355]*.
5. Pričeli vključevanje bolnikov v raziskavo, katere cilj je oceniti zaplete obsevanja pri bolnikih s karcinomi prostat, pri katerih je s PET/CT preiskavo postavljen sum na razsoj v medenične bezgavke.

Na področju kolorektalnega raka smo:

1. Uvedli testiranje vzorcev tumorjev na prisotnost mutacij KRAS. Testirali preko 800 vzorcev za 7 najpogostejših mutacij na kodonu 12 in 13. Najpogostejša mutacija je bila p.Gly12Asp (38,5%). Rezultati učinka specifičnih mutacij KRAS v kodonu 12-*Ref:[ID1454715]*. V 2012 smo pričeli z določanjem BRAF mutacije iz istega vzorca kot mutacije KRAS- napovedna vrednost za preživetje teh bolnikov. V 2013 začeli testirati mutacije KRAS tudi v eksonih 3 in 4 (okoli 10% vseh KRAS mutacij) in mutacij NRAS na istih eksonih (2,3 in 4) zaradi pomena le-teh na odgovor na zdravljenja z EGFR inhibitorji.
2. Retrospektivna analiza učinkovitosti prvolinijskega zdravljenja v korelaciji z BRAF V600E in različnimi KRAS mutacijami pri bolnikih z metastatskim karcinomom-*Ref:[ID1181819]*. Del rezultatov o zdravljenju bolnikov z jetrnimi zasevki s XELIRI in FOLFIR je tema doktorske naloge.*Ref:[ID255272960]*.
3. Objavili podatke o učinkovitosti cetuksimaba v preoperativnem zdravljenju raka danke-*Ref:[ID1362299]* in podatke o primerjavi učinkovitosti shem ECF in ECX pri napredovalem raku želodca-*[ID1215099]*.

Na področju limfomov smo:

1. Ocenjevali senzitivnost in ponovljivost konvencionalne PCR preiskave za dokazovanje t(14;18) pri folikularnih limfomih-*Ref:[ID689275]*. Sicer smo določanje t(14;18) uvedli v rutinsko prakso diagnostike folikularnih limfomov na OIL.
2. Ugotavljali uporabnost BIOMED2 preiskavne metode za določanje klonalnosti pri limfoidnih neoplazmah.*Ref:[ID1715835 in ID1938299]*.
3. Z namenom določiti povezavo t(14;18) z nekaterimi kliničnimi značilnostmi oblikovali bazo podatkov bolnikov s folikularnim limfomom in ugotovili, da prisotnost t(14;18) korelira z višjim stadijem bolezni in višjim FLIPI-jem, ne pa tudi z gradusom limfoma. Bolniki s potrjeno translokacijo imajo večjo korist od sistemskega zdravljenja kot tisti brez translokacije. Članek in doktorska naloga sta v pripravi.
4. Ugotavljali povezanost intenzitete izražanja CD20 z odgovorom na zdravljenje z rituksimabom-*Ref:[ID988283]* in *[ID1085563]*. Na osnovi dela rezultatov je nastala doktorska naloga *[ID1060219]*. Ocenjevali smo vpliv odgovora na zdravljenje in linije zdravljenja z rituksimabom na celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni-*Ref:[ID1015163]*.
5. Primerjali uspešnost rutinskega zdravljenja bolnikov z B celičnimi limfomi z rituksimabom in kemoterapijo na OIL z rezultati večjih kliničnih raziskav-*Ref:[ID1236091]*.

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

SLO

Zastavljene raziskovale cilje smo v času trajanja programa v celoti realizirali.

Posamične raziskave iz navedenih sklopov se nadaljujejo tudi v podaljšanje raziskovalnega programa in sicer validacija prognostične in prediktivne vrednosti uPA in PAI1 pri raku dojke na še večjem številu bolnic in ugotavljanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov pri difuznem velikoceličnem limfomu B. Na področju kardiotoksičnosti trastuzumaba pri raku dojke je predvideno dokončanje doktorske naloge in na področju folikularnega limfoma objava članka ter dokončanje doktorske naloge.

## 5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>

SLO

Sprememb programa v letu 2014 ni bilo, v programski skupini se nam je pridružil dr. Boštjan Šeruga, ki je s svojimi mednarodnimi povezavami pomembno prispeval h kvaliteti raziskovanja v sklopu programa.

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

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1948539	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Prognostični pomen ekspresije receptorske tirozinske kinaze pri raku dojk
		ANG	Prognostic relevance of receptor tyrosine kinase expression in breast cancer
	Opis	SLO	Aberantna aktivacija receptorskih tirozinskih kinaz (RTK) lahko pospeši napredovanje tumorja. Prognostični pomen povečane ekspresije receptorja 2 za humani epidermalni rastni dejavnik in učinkovitost delovanja preko te tarče sta dobro raziskana, prognostični pomen povečane ekspresije ostalih RTK pa je neznan. Članek preučuje povezavo med ekspresijo RTK in preživetjem bolnic z rakom dojk. Opravljena je bila analiza 16 raziskav, ki so vključevale 11,056 bolnic. Ugotovljena je bila povezava med povečano ekspresijo RTK in krajšim 5-letnim celokupnim preživetjem. Povečana ekspresija različnih RTK tako korelira s slabšimi preživetji. Ta ugotovitev predvideva klinično oceno učinka kombinacije učinkovin proti RTK.
		ANG	Receptor tyrosine kinases (RTKs) may facilitate tumor progression if activated aberrantly. The prognostic impact of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression and effectiveness of its therapeutic targeting is well established, but the effects on prognosis of overexpression of other RTKs is unknown. Here we evaluate the association of RTK expression and survival in breast cancer. PubMed was searched to identify studies evaluating the association between expression of RTKs other than HER2 and survival of women with breast cancer. Published data were extracted and computed into odds ratios (OR) for death at 5 years with 95% confidence intervals (CI). Data were pooled in a meta-analysis using the Mantel-Haenszel random-effect model. For studies reporting data for more than one RTK the lowest and highest OR were used for separate analyses. Sixteen studies comprising 11,056 patients were included in the analysis. There was an association between overexpression of RTKs and decreased 5-year OS and this was highly significant when using highest ORs from studies reporting more than one RTK (OR=2.42; 95% CI=1.92-3.06, P<0.001). Similar results were observed for 5-year BCSS. Worse OS was seen with overexpression of fibroblast growth factor receptor 2/3 (FGFR) (OR=3.81; 95% CI=1.79-8.11) and epidermal growth factor receptor (EGFR)/HER1 (OR=2.45; 95% CI=1.90-3.15). Overexpression of various RTKs is associated with poor outcomes. This data suggests the clinical evaluation of combination of agents against RTKs or relevant oncogenic nodes.
	Objavljeno v	Academic Press; Cancer treatment reviews; 2014; Vol. 40, no. 9; str. 1048-1055; Impact Factor: 6.466;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Templeton Arnoud J., Diez-Gonzales Laura, Ace Olga, Vera-Badillo Francisco Emilio, Šeruga Boštjan, Jordán Joaquín, Amir Eitan, Pandiella Atanasio, Ocana Alberto	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	1227387	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Raziskava faze I radiokemoterapije z gemcitabinom pri invazivnem raku

		sečnega mehurja
	ANG	Phase I study of radiochemotherapy with gemcitabine in invasive bladder cancer
Opis	SLO	Pri 33 bolnikih z neoperabilnim lokalno napredovalim prehodnoceličnim rakom sečnega mehurja smo ugotavljali toksičnost radiokemoterapije z gemcitabinom. Odmerek 75 mg/m <sup>2</sup> gemcitabina enkrat tedensko hkrati s standardno radioterapijo 60 Gy/6 tednov je bil sprejemljiv glede toksičnosti. 81% 3-letno preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni zahteva nadaljnje raziskave.
	ANG	Tolerability to gemcitabine radiochemotherapy was evaluated in 33 patients with inoperable, locally advanced transitional-cell bladder cancers. The dose of 75 mg/m <sup>2</sup> gemcitabine once a week, concurrently with standard radiotherapy of 60 Gy/6 weeks, was found to be acceptable. Eighty-one percentage of 3-year local progression-free survival suggests efficiency warranting further studies.
Objavljeno v		Elsevier; Radiotherapy and oncology; 2012; Vol. 102, iss. 3; str. 412-415; Impact Factor: 4.520; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.109; A': 1; WoS: DM, VY; Avtorji / Authors: Kragelj Borut, Zaletel-Kragelj Lijana
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	843131   Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Visoki nivoji uPA in PAI-1 napovedujejo dober odgovor na antracikline
	ANG	High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines
Opis	SLO	Na osnovi preučevanja vloge aktivatorja plazminogena potrjujemo, da imajo bolnice z visokimi vrednosti uPA ali/in PAI-1 v primarnem tumorju večjo dobrobit od antraciklinske kemoterapije kot kemoterapije po shemi CMF.
	ANG	On the basis of investigation of the role of plasminogen activator we confirm that patients with high levels of uPA or/and PAI-1 in primary tumor benefit more from anthracyclin chemotherapy than from CMF chemotherapy.
Objavljeno v		Nijhoff; Breast cancer research and treatment; 2010; Vol. 121, no. 3; str. 615-624; Impact Factor: 4.859; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.959; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Borštnar Simona, Sadikov Aleksander, Možina Barbara, Čufer Tanja
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1632123   Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Bevacizumab in kapecitabin proti kapecitabinu samemu pri zdravljenju starejših bolnikov s predhodno nezdravljenim metastatskim kolorektalnim rakom
	ANG	Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer
Opis	SLO	Članek preučuje učinkovitost in varnost bevacizumaba in kapecitabina v primerjavi s samih kapecitabinom pri zdravljenju starejših bolnikov s predhodno nezdravljenim metastatskim kolorektalnim rakom. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo signifikantno daljše s kombinacijo zdravil (mediano 91 mesecev proti 51 mesecem; p<00001). Toksičnost gradusa 3 ali več se je pojavila pri 40% bolnikov, ki so prejeli kombinacijo in 22% bolnikov na kapecitabinu. Smrti zaradi zdravljenja je bilo 5 v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 4 v skupini s kapecitabinom. Kombinacija bevacizumaba in kapecitabina je učinkovita in dobro prenosljiva pri starejših bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom.

		<p>Elderly patients are often under-represented in clinical trials of metastatic colorectal cancer. We aimed to assess the efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine compared with capecitabine alone in elderly patients with metastatic colorectal cancer. For this open-label, randomised phase 3 trial, patients aged 70 years and older with previously untreated, unresectable, metastatic colorectal cancer, who were not deemed to be candidates for oxaliplatin-based or irinotecan-based chemotherapy regimens, were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice-response system, stratified by performance status and geographical region. Treatment consisted of capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> orally twice a day on days 1-14) alone or with bevacizumab (75 mg/kg intravenously on day 1), given every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent. Efficacy analyses were based on the intention-to-treat population. The primary endpoint was progression-free survival. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00484939. From July 9, 2007, to Dec 14, 2010, 280 patients with a median age of 76 years (range 70-87) were recruited from 40 sites across ten countries. Patients were randomly assigned to receive either bevacizumab plus capecitabine (n=140) or capecitabine only (n=140). Progression-free survival was significantly longer with bevacizumab and capecitabine than with capecitabine alone (median 91 months [95% CI 73-114] vs 51 months [42-63]; hazard ratio 0.53 [0.41-0.69]; p&lt;0.0001). Treatment-related adverse events of grade 3 or worse occurred in 53 (40%) patients in the combination group and 30 (22%) in the capecitabine group, and treatment-related serious adverse events in 19 (14%) and 11 (8%) patients. The most common grade 3 or worse adverse events of special interest for bevacizumab or chemotherapy were hand-foot syndrome (21 [16%] vs nine [7%]), diarrhoea (nine [7%] vs nine [7%]), and venous thromboembolic events (11 [8%] vs six [4%]). Treatment-related deaths occurred in five patients in the combination group and four in the capecitabine group. The most common any-grade adverse event of special interest for bevacizumab was haemorrhage (34 [25%] vs nine [7%]). The combination of bevacizumab and capecitabine is an effective and well-tolerated regimen for elderly patients with metastatic colorectal cancer.</p>	
	ANG		
Objavljeno v		Lancet Oncology; Elsevier; The lancet oncology; 2013; Vol. 14, iss. 11; str. 1077-1085; Impact Factor: 24.725; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; A": 1; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Cunningham David, Lang Istvan, Marcuello Eugenio, Lorusso Vito, Ocvirk Janja, Shin Dong Bok, Jonker Derek J., Osborne Stuart, Andre Niko Alexander, Waterkamp Daniel, Saunders Mark	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	1929595	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Obsevanje ali operacija pazduhe po ugotovitvi pozitivne varovalne bezgavke pri raku dojke
		ANG	Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer
	Opis	SLO	V primeru pozitivne varovalne bezgavke pri raku dojke je standardni postopek aksilarna disekcija bezgavk. Raziskava je primerjala učinkovitost in varnost obsevanja aksile s standardno disekcijo aksilarnih bezgavk. Vključenih je bilo 4823 bolnic, 4806 primernih za randomizacijo. Mediani čas opazovanja je bil 6.1 let. Izkazalo se je, da sta aksilarna disekcija bezgavk in obsevanje pazduhe po ugotovitvi pozitivne varovalne bezgavke primerljivi in učinkoviti metodi pri bolnicah s T1/2 primarnim rakom dojke in netipljivimi pazdušnimi bezgavkami. Obsevanje pazduhe ima manj neželenih učinkov.
			If treatment of the axilla is indicated in patients with breast cancer who

		<p>have a positive sentinel node, axillary lymph node dissection is the present standard. Although axillary lymph node dissection provides excellent regional control, it is associated with harmful side-effects. We aimed to assess whether axillary radiotherapy provides comparable regional control with fewer side-effects. Patients with T1%2 primary breast cancer and no palpable lymphadenopathy were enrolled in the randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Patients were randomly assigned (1:1) by a computer-generated allocation schedule to receive either axillary lymph node dissection or axillary radiotherapy in case of a positive sentinel node, stratified by institution. The primary endpoint was non-inferiority of 5-year axillary recurrence, considered to be not more than 4% for the axillary radiotherapy group compared with an expected 2% in the axillary lymph node dissection group. Analyses were by intention to treat and per protocol. The AMAROS trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00014612. Between Feb 19, 2001, and April 29, 2010, 4823 patients were enrolled at 34 centres from nine European countries, of whom 4806 were eligible for randomisation. 2402 patients were randomly assigned to receive axillary lymph node dissection and 2404 to receive axillary radiotherapy. Of the 1425 patients with a positive sentinel node, 744 had been randomly assigned to axillary lymph node dissection and 681 to axillary radiotherapy; these patients constituted the intention-to-treat population. Median follow-up was 6%1 years (IQR 4%1%8%0) for the patients with positive sentinel lymph nodes. In the axillary lymph node dissection group, 220 (33%) of 672 patients who underwent axillary lymph node dissection had additional positive nodes. Axillary recurrence occurred in four of 744 patients in the axillary lymph node dissection group and seven of 681 in the axillary radiotherapy group. 5-year axillary recurrence was 0%43% (95% CI 0%00%0%92) after axillary lymph node dissection versus 1%19% (0%31%2%08) after axillary radiotherapy. The planned non-inferiority test was underpowered because of the low number of events. The one-sided 95% CI for the underpowered non-inferiority test on the hazard ratio was 0%00%5%27, with a non-inferiority margin of 2. Lymphoedema in the ipsilateral arm was noted significantly more often after axillary lymph node dissection than after axillary radiotherapy at 1 year, 3 years, and 5 years. Axillary lymph node dissection and axillary radiotherapy after a positive sentinel node provide excellent and comparable axillary control for patients with T1%2 primary breast cancer and no palpable lymphadenopathy. Axillary radiotherapy results in significantly less morbidity.</p>
	ANG	
Objavljeno v		Lancet Oncology;Elsevier; The lancet oncology; 2014; Vol. 15, iss. 12; str. 1303-1310; Impact Factor: 24.725;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; A": 1;A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Donkler Mila, Snoj Marko
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

## 7.Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	1961339 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi
		ANG Recommendations for management of patients with malignant lymphomas
	Opis	SLO Vsako leto od 2009 do 2015 posodobljena priporočila, ki vključujejo najnovejša spoznanja in pokrivajo vse vidike obravnave bolnikov z malignimi limfomi.



		ANG	Yearly updated (from 2009 to 2015) recommendations for management of patients with malignant lymphomas that include latest findings and cover all aspects of management of lymphoma patients.
	Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v		Onkološki inštitut; 2015; Avtorji / Authors: Jezeršek Novaković Barbara, Gašljevič Gorana, Gregorič Brigita, Jagodic Monika, Jezeršek Novaković Barbara, Južnič Šetina Tanja, Kloboves-Prevodnik Veronika, Kos Gregor, Skoblar Vidmar Marija, Smrdel Uroš, Vodusek Ana Lina, Vovk Marjeta, Zdravec-Zaletel Lorna
	Tipologija	2.06	Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid
2.	COBISS ID	246033664	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.
		ANG	Oncology: research, diagnostics and treatment of cancer.
	Opis	SLO	Uredništvo Učbenika onkologije, ki pokriva vse aspekte sodobne onkologije. Člani programske skupine so tudi avtorji/soavtorji 10 poglavij v učbeniku.
		ANG	Editorship of the Textbook of oncology that covers all aspects of modern oncology. Members of the research group are also authors/co-authors of 10 chapters of the textbook.
	Šifra	C.02	Uredništvo nacionalne monografije
	Objavljeno v		Mladinska knjiga; 2009; 425 str.; Avtorji / Authors: Novaković Srdjan, Hočevar Marko, Jezeršek Novaković Barbara, Strojjan Primož, Žgajnar Janez, Novaković Srdjan, Hočevar Marko, Jezeršek Novaković Barbara, Strojjan Primož, Žgajnar Janez, Jug-Hartman Maja
	Tipologija	2.03	Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
3.	COBISS ID	245077248	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji
		ANG	Survival of Slovene cancer patients diagnosed between 1991 and 2005
	Opis	SLO	Analiza preživetja bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005, glede na starost, spol, razširjenost bolezni - 5 članov programske skupine je sodelovalo pri analizi in komentarjih preživetja.
		ANG	Analysis of survival of cancer patients diagnosed between 1991 and 2005 according to age, gender, stage of disease - 5 members of research group contributed to analysis and comments of survival.
	Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v		Onkološki inštitut; 2009; 318 str.; Avtorji / Authors: Primic-Žakelj Maja, Zadnik Vesna, Žagar Tina, Zakotnik Branko, Anderluh Franc, Bešič Nikola, Černelč Peter, Čufer Tanja, Debeljak Andrej, Edhemović Ibrahim, Eržen Janez, Fras Albert-Peter, Gadžijev Eldar, Hočevar Marko, Jazbec Janez, Jezeršek Novaković Barbara, Kmetec Andrej, Majdič Elga, Mlakar Uroš, Modic Mojca, Oblak Irena, Ocvirk Janja, Omejc Mirko, Repše Stanislav, Sedmak Boris, Smrdel Uroš, Sok Mihael, Strojjan Primož, Škrbinc Breda, Šmid Alojz, Uršič-Vrščaj Marjetka, Velenik Vaneja, Zver Samo, Zwitter Matjaž, Žgajnar Janez, Žumer-Pregelj Mirjana
	Tipologija	2.02	Strokovna monografija
4.	COBISS ID	275574528	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka
		ANG	Guidelines: How to overcome undesired side effects of systemic treatment

Opis	SLO	Publikacija zajema natančne napotke za premagovanje neželenih učinkov zdravil za sistemsko zdravljenje raka. Sicer so člani programske skupine avtorji/soavtorji skupno 43 publikacij za bolnike.	
	ANG	Publication on how to overcome undesired side effects of systemic anticancer treatment. In total, members of research group are authors/co-authors of 43 publications for patients.	
Šifra	F.01 Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin		
Objavljeno v	Onkološki inštitut; 2014; 124 str.; Avtorji / Authors: Borštnar Simona, Šeruga Boštjan, Bernot Marjana, Horvat Marika, Jezeršek Novaković Barbara, Mlakar-Mastnak Denis, Ocvirk Janja, Rožman Samo, Sonc Monika, Umičević Snežana, Zajc Metka, Zakotnik Branko		
Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid		
5.	COBISS ID	254222848	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	ESMO priročnik za obravnavo raka pri starejših	
	ANG	ESMO handbook of cancer in the senior patient	
Opis	SLO	Uredništvo priročnika za obravnavo raka pri starejših evropskega združenja internistov onkologov. Poleg tega so člani programske skupine uredniki 7 smernic za obravnavo bolnikov z limfomi, 3 mednarodnih revij, 3 domačih revij, publikacije Incidenca raka v Sloveniji in Rak v Sloveniji ter 17 drugih publikacij, med njimi tudi publikacije Transworld research network.	
	ANG	Editorship of ESMO handbook of cancer in the senior patient. Besides, members of research group are editors of 7 national recommendations for management of lymphoma patients, 3 international journals, 3 national journals, publications Cancer incidence in Slovenia and Cancer in Slovenia, as well as of 17 other publications among them the publication of Transworld research network.	
Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige		
Objavljeno v	Informa Healthcare; 2010; XV, 193 str.; Avtorji / Authors: Schrijvers Dirk, Zakotnik Branko		
Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid		

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

Vodja programske skupine je član Strateškega sveta za zdravila pri Ministrstvu za zdravje RS.

Član programske skupine je nacionalni koordinator Državnega programa obvladovanja raka.

Član programske skupine je član Komisije za razvrščanje zdravil na listo.

Član programske skupine je član Programskega sveta SVIT.

Člani programske skupine so člani uredniških odborov Onkologije, Radiology and Oncology, Memo, European Journal of Surgical Oncology, Journal of Balkan Union of Oncology, zbornikov Registra raka RS o incidenci rakavih obolenj, zbornikov Onkoloških vikendov ter pisci recenzij za Annals of oncology, Drug Safety, European Journal of Cancer, European Journal of Internal Medicine, Expert Opinion on Pharmacotherapy, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, Radiology and Oncology, Gynecologic Oncology, International Journal of Gynaecology and Obstetrics, International Journal of Gynecological Cancer, Journal of Cancer Research and Experimental Oncology, Yonsei Medical Journal, European Journal of Inflammation, Central European Journal of Medicine in Zdravniški Vestnik.

Program uvajanja novih diferentnih sistemskih zdravljenj raka na državni ravni.

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

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

SLO

Molekularna onkologija raka, njeno poznavanje in uporaba v boljšem odkrivanju in zdravljenju raka in prenos teh spoznanj v klinično prakso je nedvomno najpomembnejše področje raziskovanja v onkologiji danes. S proučevanjem molekularnih tumorskih označevalcev različnih rakov in njihovega napovednega pomena za odgovor na sistemsko zdravljenje spoznanja našega programa pomembno doprinašajo k novim spoznanjem na področju molekularne onkologije in individualnega sistemskega zdravljenja raka.

ANG

New discoveries in molecular oncology of cancer and translation of this knowledge into diagnosis and treatment of various cancers are the most important fields of cancer research nowadays. Through researching the molecular tumor markers in different solid tumors and lymphomas and through evaluating their prognostic and predictive value for response to systemic treatment our new findings contribute to a better understanding of molecular oncology and an improved individualized systemic therapy of cancer.

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

SLO

Rak je nedvomno največji javno-zdravstveni problem sodobnega sveta. S staranjem prebivalstva je v naslednjih letih pričakovati nadaljnji porast te bolezni v svetu in pri nas. Za dobro obvladovanje raka so izrednega pomena raziskave na področju molekularnih označevalcev raka ter njihov sproten prenos v prakso. Naš raziskovalni program omogoča translacijsko raziskovanje molekularnih označevalcev raka in njihov takojšen prenos v vsakodnevno klinično delo tudi v Sloveniji. To ima velik pomen za obvladovanje raka v Sloveniji, kjer letno zbolijo več kot 10.000 ljudi, prevalenca bolezni pa je okoli 60000.

ANG

Cancer is the major public health issue in whole developed world. With the ageing of the population, a sustained increase in cancer incidence can also be foreseen. Research in the field of molecular oncology and transfer of this knowledge into routine clinical practice are of utmost importance for good cancer control worldwide. Our research program is structured to allow for research of new prognostic and predictive molecular tumor markers and enables the rapid transfer of knowledge into routine clinical practice in Slovenia. The importance of our research is based on the fact that more than 10.000 new cancer patients are diagnosed in Slovenia each year and the prevalence of the disease is already around 60.000.

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>

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

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	6
bolonjski program - II. stopnja	2
univerzitetni (stari) program	9

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
23342	Nebojša Glumac	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
15875	Cvetka Grašič Kuhar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
23187	Faris Mujezinović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24572	Erik Škof	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mateja Horvat	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

24577	Boštjan Šeruga	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
20056	Martina Reberšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
34117	Anita Fekonja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
34807	Mojca Unk	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Petra Krajnc	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Danijela Pušnik	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Milena Oblonšek	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26109	Ivan Pavlović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27985	Andrej Golle	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32614	Tanja Mesti	<input checked="" type="radio"/>	<input 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
23342	Nebojša Glumac	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod

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 študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

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 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>

SLO

Zakotnik Branko:  
 -ORL0111, Treatment selection according to skin reaction to Cetuximab  
 Jezeršek Novaković Barbara:  
 -MabCute MO25455 Roche  
 -Maxima MO19872 Roche  
 -NHL 13 ML18223

Borštnar Simona:

- B. I.G. 2 - 2098
- IBCSG 35-07 BIG 1-07 (SOLE)
- D-CARE Amgen
- IBCSG 32-05 CASA
- IBCSG 18-98 (BIG 1-98)
- EMILIA BO21977- Roche
- KAMILLA-Roche
- IBCSG APHINITY BIG 4-11
- BIG 1-IBCSG
- SNAP-IBCSG

Ocvirk Janja:

- STIVIE - Roche
- EORTC Melanoma Coop.Group Trial 18991/PO 00435
- Raziskava razširjenega dostopa do zdravila RO5185426 pri bolnikih z metastatskim melanomom (BRAF)
- E-VITA
- AMGEN 479-GAMMA (20060540)
- EORTC 18991
- QUASAR2 MO17092
- CECOG/CORE 1.2.002
- MO-25515 Metastatski melanom
- AVEX MO19286 Roche
- KRAS - Merck

Snoj Marko:

- EORTC AMAROS, EORTC10981
- EORTC Melanoma Coop.Group Trial 18991/PO 00435
- V a r n o s t i n učinkovitost intratumorskega elektrotransferja plazmida AMEP pri bolnikih z napredovalim in metastatskim melanomom preizkušanje 1. faze na OI v okviru projekta ANGIOSKIN

Šeruga Boštjan:

Register vzorcev zdravljenja bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (mKORP), ki jim je bolezen napredovala med zdravljenjem s shemo na podlagi docetaksela ali po takšnem zdravljenju (PROXIMA)

Škrbinc Breda:

- Zdravljenje s SU011248 za bolnike z metastatičnim rakom ledvic, neodzivnim za citokine (SUTENT)
- PREDICT
- Izvajanje programa sočutne uporabe zdravila Afinitor (RAD001, everolimus)
- Eva Roche

Poleg tega gre za širše sodelovanje z EORTC, kjer je Onkološki inštitut Ljubljana eden izmed 26 izbranih NOCCI centrov za sodelovanje pri mednarodnih raziskavah, ki vključujejo tako translacijske kot klinične raziskave. Sodelovali smo pri izbiri aktualnih raziskav – Ocvirk Janja. Sodelujemo v tudi translacijski raziskavi z onkološkim centrom MD Anderson (Houston, ZDA) raziskovanja genskih napovednih dejavnikov za odgovor na dopolnilno zdravljenje raka dojke z antraciklini in taksani. Delni rezultati raziskave so bili objavljeni na konferenci ASCO v juniju 2011 *Ref:[ID1971835]*.

Član programske skupine Šeruga Boštjan se je 3 leta izpopolnjeval na Princess Margaret Hospital v Torontu, Kanada in se aktivno vključil v raziskovalno delo mednarodne skupine.

**14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

Jezeršek Novaković Barbara:  
 -sredstva iz naslova terciarne dejavnosti OIL namenjena za raziskovanje  
 -MabCute MO25455 Roche  
 -Maxima MO19872 Roche  
 -NHL13 ML18223  
 Borštnar Simona:  
 -D-CARE Amgen  
 -EMILIA BO21977 Roche  
 -KAMILLA-Roche  
 -IBCSG APHINITY BIG 4-11  
 -IBCSG 35-07 BIG 1-07 (SOLE)  
 -BIG 1-IBCSG  
 -SNAP-IBCSG  
 Ocvirk Janja:  
 -STIVIE Roche  
 -Raziskava razširjenega dostopa do zdravila RO5185426 pri bolnikih z metastatskim melanomom (BRAF)  
 -AMGEN 479 GAMMA -20060540  
 -MO-25515 Metastatski melanom  
 -AVEX MO19286 Roche  
 -E-VITA  
 -KRAS-Merck  
 -CECOG/CORE 1.2.002  
 Snoj Marko:  
 -EORTC AMAROS, EORTC10981  
 Škrbinc Breda:  
 -Eva Roche

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

SLO

--

**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	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors - COBISS-ID:1849979. Oxford University Press.; Journal of the National Cancer Institute; 2014; Vol. 106, iss. 6; Impact Factor: 15.161; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; A'': 1; A': 1; Avtorji / Authors: Templeton Arnoud J., Šeruga Boštjan

Vnetje lahko igra pomembno vlogo pri napredovanju tumorja in visoko razmerje med nevtrofilci in limfociti (RNL) je slab napovedni dejavnik pri številnih rakih. Članek kvantitativno opredeljuje

prognostični pomen RNL pri solidnih tumorjih. Opravljena je bila analiza 100 raziskav, ki so vključevale 40559 bolnikov. Mediana mejne vrednosti RNL je bila 4. Visoko RNL je povezano s slabšim celokupnim preživetjem pri številnih solidnih tumorjih. RNL je poceni in dostopen biomarker, njegovo vključitev v prediktivne indekse za odločitev o zdravljenju pa je potrebno še dodatno raziskati.

## 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Kot izjemen družbenoekonomski dosežek ocenjujemo delovanje prof. B.Zakotnika kot nacionalnega koordinatorja Državnega programa obvladovanja raka. Njegove aktivnosti obsegajo koordiniranje vseh aktivnosti na področju preventive, diagnostike, zdravljenja raka, pa tudi na področju celostne rehabilitacije, paliativne oskrbe, ter raziskovanja in izobraževanja. V letu 2012 so bile oblikovane ter imenovane skupine za nadzor nad posameznimi področju DPOR, katerih koordinacijo prav tako vodi prof. Zakotnik.

## 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. pooblaščen oseba  
matične RO (JRO in/ali RO s  
koncesijo):*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Barbara Jezeršek Novaković

**ŽIG**

Kraj in datum:

Ljubljana

11.3.2015

**Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/58**

<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. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. 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, navedite: "Ni bilo sprememb.". 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 izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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](#)

Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa 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://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

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

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja 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 31.12.2014), izberite oz. 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. 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 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, 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 2014 (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 priložitev 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/2015 v1.00b

76-D9-F5-A0-46-1B-14-D1-40-3B-BD-DF-8A-8A-6F-92-C7-F5-A3-4C



## **Priloga 1**

VEDA: Medicinske vede

Področje: šifra in naziv področja: Onkologija

Dosežek 1: COBISS-ID 1849979 Vir: Cobbis

DOI:10.1093/jnci/dju124  
First published online May 29, 2014

©The Author 2014. Published by Oxford University Press. All rights reserved.  
For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

REVIEW

---

## Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis

Arnoud J. Templeton, Mairéad G. McNamara, Boštjan Šeruga, Francisco E. Vera-Badillo, Priya Aneja, Alberto Ocaña, Raya Leibowitz-Amit, Guru Sonpavde, Jennifer J. Knox, Ben Tran, Ian F. Tannock, Eitan Amir

Manuscript received August 14, 2013; revised April 3, 2014; accepted April 10, 2014.

**Correspondence to:** Eitan Amir, MD, PhD, Princess Margaret Cancer Centre, Division of Medical Oncology, 610 University Ave, Toronto, ON M5G 2M9, Canada (e-mail: [eitan.amir@uhn.ca](mailto:eitan.amir@uhn.ca)).

Kronično vnetje lahko igra pomembno vlogo pri napredovanju raka. Pri različnih rakih je v manjših raziskavah bilo dokazano, da zvišano razmerje med krvnimi nevtrofilnimi granulociti in limfociti (RNL) napoveduje neugoden potek rakave bolezni. V metaanalizi smo želeli preučiti prognostični vpliv RNL pri raku.

V metaanalizo smo vključili 40559 bolnikov iz 100 kliničnih raziskav, ki so preučevale vpliv RNL na izhod rakave bolezni. Ugotovili smo, da imajo bolniki z zvišanim RNL signifikantno slabše skupne preživetje (razmerje obetov 1.81 (95% CI 1-67-1.91)). Učinek je bil enoznačen v vseh analiziranih podskupinah.

RNL je poceni in lahko dostopen prognostični biološki označevalec, ki bi lahko imel pomembno vlogo v onkologiji.

Poljudno opišite pomen oz. uporabnost dosežka  
Tekst, do 300 znakov  
(velikost pisave Arial, 10)