

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/41



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	13-2359
Naslov projekta	Genetska in terapevtska raznolikost bolnikov pri načrtovanju individualizirane terapije pljučnega raka
Vodja projekta	10921 Mitja Košnik
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2328
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	1613 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.02
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Pljučni rak je tretji najpogostejši rak pri moških in ženskah v Sloveniji, pet-letno preživetje pa je eno najslabših, saj komaj presega 10%. Kljub navedenemu napredku, presejalni programi niso privedli do zmanjšanja umrljivosti za pljučnim rakom. Hiter

razvoj novih metod molekularne biologije so botrovala številna odkritja, ki nam danes omogočajo bolj poglobljeno razumevanje procesa kancerogeneze. Velika prizadevanja so bila vložena v raziskovanje molekularnih mehanizmov vpletenih v nastanek raka in molekularnih bioloških značilnosti pljučnega raka. Kljub poznavanju in zavedanju vpletenosti večstopenjskih sprememb v tumorskem genomu, ostaja interpretacija kompleksnosti in variabilnosti genskega izražanja, specifičnega za vsak posamezen tumor, velik izziv.

Individualiziran pristop k zdravljenju je ključen iz več razlogov in lahko prinese napredek v zdravljenju pljučnega raka. Zaradi nepredvidljivosti mutacij v samem tumorju in raznolikosti v genetskem izhodišču bolnika je vsak bolnik s pljučnim rakom edinstven, tako s strani biološkega obnašanja tumorja, kot tudi bolnikovega odziva na sam tumor in način zdravljenja. Individualizacija zdravljenja je potrebna predvsem zaradi:

- ločevanja prognostičnih in predikcijskih kazalcev pred začetkom zdravljenja, za pravilno kasnejše vrednotenje terapijskega poseganja;
- zgodnjega prepoznavanja molekularnih dejavnikov tumorja, ki odločajo o odzivnosti oziroma neodzivnosti na načrtovano zdravljenje.

Osnovni cilj projekta je bil prenos obstoječega znanja s področja zdravljenja pljučnega raka v individualno oblikovane terapijske načrte. Preko spremljanja odziva na zdravljenje smo vzporedno vrednotili različne genetske in biokemijske dejavnike ter ugotavljali njihovo prognostično in predikcijsko vlogo, kot tudi vlogo pri odmerjanju terapije v različnih časovnih obdobjih diagnostike in zdravljenja. Glavni cilji raziskave je bilo ugotavljanje genetskega, epigenetskega in biokemičnega profila tumorja ob sami diagnostiki z namenom ustrežnejšega napovedovanja poteka bolezni in odziva na posamezno vrsto zdravljenja, določitev molekularnih označevalcev (ERCC1, RRM1, BRCA1), ki lahko napovedujejo neodzivnost na sistemsko zdravljenje s citostatiki, določitev molekularnih označevalcev (EGFR, VEGF, VEGFR), možnih napovednih dejavnikov odgovora na tarčno zdravljenje, in ugotavljanje, ali specifične mutacije (EGFR, KRAS, BRAF, NRAS) vplivajo na izhod zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč.

Z individualnim načrtovanjem in spremljanjem zdravljenja pljučnega raka smo integrirali in nadgradili obstoječo prakso zdravljenja pljučnega raka. S smo dosegli boljšo ozdravljivost, daljše preživetje, boljši odziv na zdravljenje in daljši čas do napredovanja bolezni. Individualen pristop k zdravljenju pljučnega raka je nedvomno naslednji mejnik v izboljšanju prognoze bolnikov s to vrsto raka.

ANG

Lung cancer, being the third most common cancer and with an overall 5-year survival rate of only 10%, is one of the biggest killers in developed world. Even though improved chemotherapy regimens and novel targeted drugs were recently introduced in the routine therapy of NSCLC, their impact on patients' survival was only modest. Overall, the benefits of chemotherapy and currently used targeted therapies are limited, still, survival rates can vary significantly among individual patients, ranging from weeks to years. These considerable differences in prognosis and response to different treatment options are due to inherent as well as acquired differences in the biology of each individual tumor. Better understanding of tumor biology would enable us to individualize therapy in each particular patient, leading to better treatment results.

Our hypothesis was that by tailoring the drug therapy to the characteristics of the

individual patient outcomes may be improved. The main arguments that support this statement are the genetic diversity of individual lung cancer patient and genetic instability of the tumor itself, making the tumor response to a drug treatment unique for every patient. An individualized approach needs to be introduced in many stages of drug treatment:

- Differentiation between the prognostic and prediction markers at the time of diagnosis, in order to ensure a more correct evaluation of the treatment itself.
- Early determination of tumor molecular markers that interfere with drug treatment, in order to choose the treatment to which the tumor will best respond to.

This study aims at elaborating an individual drug treatment plan, which included our current knowledge on the drugs used in lung cancer and the specificity of each lung cancer patient. The prognostic and prediction value of different genetic markers and biochemical values, determined in different points in time, were evaluated according to treatment response. The specific aims of the study are determination of the tumor genetic, epigenetic and biochemical profile at the time of diagnosis in order to predict survival and response to different treatment strategies, determination of molecular markers (ERCC1, RRM1, BRCA1), which confine resistance to chemotherapy agents, determination of molecular markers (EGFR, VEGF, VEGFR) that may predict sensitivity to targeted drugs, and to assess whether specific oncogene mutations (EGFR, KRAS, BRAF, NRAS) correlate with outcome in NSCLC.

Individualizing lung cancer patient treatment was integrated cutting-edge discoveries into clinical practice. Individualized therapy carries the promise of better treatment outcomes, mainly survival, and, thus, will be the next millstone in cancer treatment.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Osnovni cilj projekta je bil proučiti molekularne označevalce raka pljuč, in sicer tako njihov prognostičen pomen kot tudi prediktiven pomen za odziv na določena standardna zdravljenja tega raka. Končni cilj projekta pa je bil prenos obstoječega znanja s področja zdravljenja pljučnega raka v individualno oblikovane terapevtske načrte. Preko spremljanja odziva na zdravljenje smo ovrednotili različne genetske in biokemijske molekularne dejavnike ter ugotavljali njihovo prognostično in predikcijsko vlogo pri odmerjanju terapije v različnih časovnih obdobjih zdravljenja. V okviru projekta smo določili izraženost številnih pomembnih molekularnih označevalcev raka pljuč v populaciji bolnikov diagnosticiranih in zdravljenih na Kliniki Golnik (KG) v obdobju izvajanja projekta, od leta 2009 do 2012. Izraženost določenih označevalcev smo določili na večjih nivojih (izraženost onkogenov, proteinov) z različnimi metodami (PCR, IHC) in primerjalno v različnih tkivih (primarni tumor, kri, zasevki). Tako smo dobili celosten vpogled v izraženost določenih molekularnih označevalcev, ki so se tekom let izvajanja projekta, tako pri nas kot v širši znanstveni skupnosti, izkazali za najpomembnejše molekularne tarče individualiziranega zdravljenja raka pljuč, kot so EGFR, KRAS in ERCC1.

Napovedni pomen izraženosti teh markerjev na različnih nivojih in v različnih tkivih za potek bolezni kot tudi za odgovor bolnikov na posamezna individualizirana zdravljenja smo nato celostno proučili in še vedno proučujemo pri bolnikih, diagnosticiranih in zdravljenih na KG v obdobju izvajanja projekta.

Na področju molekularnih označevalcev, ki potencialno napovedujejo za odgovor na kemoterapijo pri raku pljuč, ERCC1 in topo2, smo najprej dodobra proučili že

objavljeno literature o vplivu the dveh označevalcev na izhode zdravljenja drobnoceličnega raka pljuč (DRP). Naredili smo skupno analizo teh rezultatov in izsledke tudi objavili v mednarodno odmevni reviji z IF (Knez L et al., Lung Cancer 2011). Zatem smo določili molekularni označevalec ERCC1 po metodi IHC in PCR ter proučili njegov napovedni pomen za izhode zdravljenja s kemoterapeutikom platinolom pri naših bolnikih z DRP. Izsledke smo predstavili in v obliki povzetka znanstvenega prispevka predstavili na večjih mednarodnih znanstvenih in strokovnih onkoloških kongresih, leta 2012 pa tudi objavili v v mednarodno odmevni reviji z IF (Sodja E et al., Eur J Cancer 2012).

Na področju genetskih lastnosti gostitelja smo proučili odgovor na sistemsko kemoterapijo glede na izraženost določenih polimorfizmov za ABCB1 (MDR, multidrug resistance) v krvi bolnikov z DRP. Te izsledke smo prvič predstavili na mednarodnem onkološkem kongresu CEOC (Central European Oncology Congress) leta 2011 in mlada raziskovala je takrat za to delo prejela 1. nagrado mladih raziskovalcev. Izsledki so bili zatem predstavljeni še na nekaj drugih domačih in mednarodnih strokovnih srečanjih in leta 2012 v celoti tudi objavljeno v v mednarodno odmevni reviji z IF (Knez et al, J Cancer Res Clin Oncol, 2012).

Na področju molekularnih označevalcev EGFR in KRAS smo v tkivu skoraj 1000 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč določili ta dva označevalca. Pri EGFR smo se omejili na aktivirajoče EGFR mutacije, ki so se v mednarodnem znanstvenem prostoru v letih 2009 do 2011, izkazale kot edini na EGFR vezan molekularni označevalec s prediktivnim pomenom za odziv na tarčno EGFR usmerjeno zdravljenje raka pljuč. Proučili smo napovedni pomen aktivirajočih EGFR mutacij in KRAS za odgovor na proti EGFR usmerjene male molekule (erlotinib, gefitinib) pri naših bolnikih. Izsledke smo predstavili na številnih domačih in mednarodnih strokovnih in znanstvenih srečanjih, članek pa je sprejet v objavo v reviji J Clin Research Treat. Dodatno smo proučili pomen specifičnih, glede napovednega pomena za izid zdravljenja še ne ovsem opredeljenih, EGFR mutacij v eksonu 20. Zelo zanimivi in v mednarodnem znanstvenem prostoru odmevni izsledki so bili v obliki vabljenе prezentacije leta 2012 predstavljeni na enem najpomembnejših mednarodnih znanstveno-strokovnih srečanj na področju raka pljuč WLCC (World Lung Cancer Congress) (Ovariček T et al., J Thorac Oncol 2012). Na tem področju smo objavili tudi pregledni članek v domači literaturi in tuji (Čufer T et al., Onkologija 2011č Čufer T et al., Eur J Cancer 2012).

Na področju na osnovi molekularnih označevalcev individualiziranega zdravljenja raka pljuč so imeli sodelavci skupine več vabljenih predstavitev na domačih in mednarodnih konferencah v okviru katerih so znanstveno in strokovno javnost seznanili s svojim delom in ga na mednarodnem polju tudi prediskutirali in osvetlili. Med najpomembnejše dosežke pa se vseakor uvršča pregledni članek o individualiziranem zdravljenju raka pljuč objavljen v sodelovanju s sodelavci iz Royal Marsden centra v Londonu v mednarodno odmevni onkološki reviji konec leta 2012 (Čufer T et al., Eur J Cancer 2012).

Tekom projekta smo vzpostavili in nadgradili sodelovanje s skupino za rak pljuč, ki deluje v okviru Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC). Sodelovali smo v raziskavi novega tarčnega zdravila bortezomiba (EORTC 08052 raziskava), katere izsledki so bili predstavljeni na največji svetovni onkološki znanstveni konferenci ASCO 2012, članek pa je tik pred objavo. Pridružili pa smo se tudi raziskavi antiangiogenega agensa pazopaniba v zdravljenju napredovalega NDRP (EORTC08092), katera še poteka. V okviru tega projekta še vedno zbiramo kri za določanje molekularnih označevalcev angiogeneze (VEGF in še drugih), prvi izsledki pa bodo objavljeni v naslednjem letu.

V okviru projekta smo opravili obsežno delo na področju raziskovanja genetske in

biokemične raznolikosti raka pljuč ter njene napovedne vrednosti za potek bolezni kot še zlasti za uvedbo individualiziranega zdravljenja raka pljuč. Vse izsledke smo tudi sproti objavili. Veliko dela pa je še v teku. Ob analizi izsledkov so se postavila še nova vprašanja na katera bomo v partnerstvu vzpostavljenem v okviru tega projekta, poskušali odgovoriti v okviru novih projektov v naslednjih letih.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V okviru projekta smo realizirale vse zastavljene cilje. Določili in ovrednotili smo izražanje molekularnih označevalcev EGFR, KRAS, BRAF in ERCC1 ter topo2 v tumorjih raka pljuč in proučili njihov napovedni pomen za potek bolezni kot tudi za odgovor na zdravljenje. In sicer smo proučili napovedni pomen ERCC1 za izhode zdravljenja s kemoterapijo na bazi platine pri DRP in pomen aktivirajočih EGFR mutacij za izhode zdravljenja s proti EGFR usmerjenim zdravljenjem z malima molekulama erlotinib in gefitinib pri NDRP.

Molekularni označevalci so bili določeni na tkivu oziroma krvi zastavljenega števila bolnikov pri katerih smo tudi spremljali izhode zdravljenja. Vključenih je bilo skoraj 1000 bolnikov z NDRP in okoli 300 bolnikov z DRP. Tako veliko število bolnikov z določenimi molekularnimi označevalci in njihovo spremljanje je omogočilo statistično zanesljivo analizo rezultatov in verodostojnost izsledkov, kar se tudi kaže v objavi izsledkov v mednarodni literaturi z eksterno recenzijo.

Glede na med projektom v mednarodni literaturi objavljene izsledke o napovednem pomenu različnih molekularnih označevalcev, smo se na področju označevalca EGFR usmerili predvsem v proučevanje EGFR mutacij, na področju angiogenetskih dejavnikov pa smo se priključili evropski skupini, ki se usmerja na proučevanje še drugih označevalcev angiogeneze, ob VEGF in VEGFR, kar bo prineslo še verodostojnejša spoznanja.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Do sprememb ni prišlo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	28546777	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Napovedna vrednost MDR proteinov, topoizomeraze II and ERCC1 pri drobnoceličnem pljučnem raku
		ANG	Predictive value of multidrug resistance proteins, topoisomerases II and ERCC1 in small cell lung cancer
	Opis	SLO	Odpornost na kemoterapevtike omejuje učinkovitost kemoterapije pri drobnoceličnem raku pljuč (DRP). Za izboljšanje učinkovitosti citostatskega oksidnega zdravljenja je potrebno boljše razumevanje molekularne biologije. V članku je predstavljen sistematičen pregled raziskav napovednega pomena MDR proteinov (MDR1, MRP1, MRP2 in MVP), topoizomeraze II in ERCC1 za uspešnost kemoterapije.
			In small-cell lung cancer (SCLC), resistance to cancer drugs presents a major problem, limiting the effectiveness of chemotherapy. A better understanding of the molecular biology is essential to improve currently

		ANG	available cytotoxic therapy. In this paper a systematic review of studies evaluating the predictive value of multidrug resistance-associated proteins (MDR1, MRP1, MRP2 and MVP), topoisomerase II and ERCC1 for chemotherapy outcomes is presented.
	Objavljeno v		Elsevier; Lung cancer; 2011; Vol. 72, issue 3; str. 271-279; Impact Factor: 3.434; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.614; A': 1; WoS: DM, WE; Avtorji / Authors: Knez Lea, Sodja Eva, Kern Izidor, Košnik Mitja, Čufer Tanja
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	29829337	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Napovedno vrednost ABCB1 polimorfizmov G2677T /, C3435T in njihov haplotip pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s kemoterapijo
		ANG	Predictive value of ABCB1 polymorphisms G2677T/A, C3435T, and their haplotype in small cell lung cancer patients treated with chemotherapy
	Opis	SLO	Odpornost na zdravila omejuje učinkovitost številnih citostatikov, ki se uporabljajo za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka (SCLC). Beljakovina za izločanje zdravila (ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1)) ima pomembno vlogo v tem procesu, njena genska spremenljivost pa lahko vpliva na rezultate kemoterapije. Namen naše študije je bil oceniti povezave med ABCB1 polimorfizmi G2677T /, C3435T in njihovim haplotipom na preživetje bolnikov brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in celokupno preživetje (OS - overall survival) pri bolnikih s SCLC, ki so bili zdravljeni s cisplatinom etopozid ali ciklofosfamidom, epirubicin -vinkristin kemoterapijo. Naši izsledki kažejo na možen napovedni vrednosti ABCB1 polimorfizmov G2677T /, C3435T in njihov haplotip za daljše PFS in OS pri belcih s SCLC, zdravljenih s kemoterapijo. Vendar pa so potrebne pred uvedbo ABCB1 polimorfizmov v rutinsko klinično prakso še dodatne potrditvene raziskave.
		ANG	Multiple drug resistance limits the efficacy of numerous cytotoxic drugs used in the treatment of small cell lung cancer (SCLC). The drug efflux protein ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1) has an important role in this process, and its gene variability may affect chemotherapy outcomes. The aim of our study was to evaluate the associations between ABCB1 polymorphisms G2677T/A, C3435T, and their haplotype with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in SCLC patients treated with cisplatin-etoposide or cyclophosphamide-epirubicin-vincristine chemotherapy. Our study reported a possible predictive value of ABCB1 polymorphisms G2677T/A, C3435T, and their haplotype for longer PFS and OS in Caucasian SCLC patients treated with chemotherapy. However, to be implemented into routine clinical practice, ABCB1 polymorphisms require further validation.
	Objavljeno v		Springer; J. F. Bergmann; Journal of cancer research and clinical oncology; 2012; Vol. 138, iss. 9; str. 1551-1560; Impact Factor: 2.558; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.889; WoS: DM; Avtorji / Authors: Knez Lea, Košnik Mitja, Ovčariček Tanja, Sadikov Aleksander, Sodja Eva, Kern Izidor, Čufer Tanja
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	30115033	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv izražanja ekspresije ERCC1 gena na izid zdravljenja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine
		ANG	Impact of ERCC1 expression on treatment outcome in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy

Opis	SLO	ERCC1 gena (excision repair cross-complementing 1) je pogosto raziskovan molekularni marker, saj lahko njegova izraženost v tumorskem tkivu napoveduje manjšo občutljivost za kemoterapijo na osnovi platine. Manjša izražnost ERCC1 se je že izkazala kot napovedni dejavnik večje učinkovitostjo zdravljenja z platino pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC). Podatki o napovedni vrednosti izraženosti ERCC1 pri drobnoceličnem pljučnem raku (SCLC) pa so bili dosedaj zelo omejeni. Zato je naša skupina raziskala vpliv ekspresije ERCC1 gena v primarnem tumorju za odgovor na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom (SCLC). V skupini 77 bolnikov s SCLC ni bila ugotovljena korelacija med izraženostjo ERCC1 in odgovorom na kemoterapije na osnovi platine in preživetjem. Za pridobitev dokončnega odgovora o napovednem pomenu ERCC1 za odziv na kemoterapijo je potrebna nadaljna multicentrična prospektivna študija z validirano metodo določanja ekspresije ERCC1.		
	ANG	The excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) protein is an extensively investigated molecular marker because it may decrease sensitivity to platinum-based chemotherapy. Low ERCC1 expression has been correlated with better treatment efficacy in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. However, the data on a prognostic and/or predictive value of ERCC1 in small-cell lung cancer (SCLC) have been scare. Therefore, our group evaluated the impact of ERCC1 expression levels on response to first-line platinum-based chemotherapy and survival in SCLC patients.In our group of 77 SCLC patients, ERCC1 protein expression was not found to correlate with either response rate to platinum-based chemotherapy or survival outcomes.		
	Objavljeno v	Pergamon; European Journal of Cancer; 2012; Vol. 48, iss. 18; str. 3378-3385; Impact Factor: 5.536;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.889; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Sodja Eva, Knez Lea, Kern Izidor, Kern Izidor, Sadikov Aleksander, Čufer Tanja		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
4.	COBISS ID	v postopku vpisa	Vir: vpis v poročilo	
Opis	Naslov	SLO	Ocena delovanja ledvic pri bolnikih z rakom pljuč	
		ANG	Estimation of renal function in lung cancer patients	
		SLO	Pri bolnikih s pljučnim rakom, ki so zdravljeni s kemoterapijo, je ledvična funkcija pomemben parameter, ki ga je potrebno spremljati. Ker je merjenje delovanja ledvic z očiščkom obeh izotopov ali kreatinina zamudno in drago, smo ocenjevali katera od naslednjih enačb; Cockcroft-Gault (CG), Wright, modification of diet in renal disease equation (MDRD), MDRD adjusted for body surface area (BSA) in chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) bi najbolj spominjala na endogeni očistek kreatinina (ECC - endogenous creatinine clearance) in bi torej lahko nadomestila njegovo merjenje v klinični praksi. METODA: V raziskavo je bilo vključenih 218 bolnikov z rakom pljuč, pri katerih je bilo izveden 24-urno merjenje izločanja kreatina v urinu. Ocena delovanja ledvic je bila izračunana v primerjavi z ECC. ZAKLJUČEK: Pri ocenjevanju delovanja ledvic pri bolnikih s pljučnim rakom, je potrebno enačbo prilagoditi vsem telesnim deskriptorjem.	
			In lung cancer patients treated with chemotherapy, renal function is an important parameter to be monitored. Since measurement of renal function with either isotope or creatinine clearance is time consuming and expensive, we evaluated which of the equations: Cockcroft-Gault (CG), Wright, modification of diet in renal disease equation (MDRD), MDRD adjusted for body surface area (BSA) and chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) best resembles endogenous creatinine clearance (ECC) and could therefore replace its measurement in	

		clinical practice. METHODS: 218 lung cancer patients, who had their 24-h creatinine secretion in urine measured prior to the start of any chemotherapy, were included. Estimation of renal function was calculated and compared to ECC. RESULTS: There were no major differences in the performance of the tested equations. Mean percentage error of more than 20% and general underestimation was common to all equations. Wright equation performed best although it describes only 43% of ECC variability. Mean measured ECC was 94 mL/min (95% confidence interval [CI]: 90-98 mL/min) and 90 mL/min for Wright equation (95% CI: 87-93 mL/min) (Supp. Fig. 3). MDRD and CKD-EPI equation performed poorest since they do not include any body size descriptor. Large deviations of differences were observed, with a median standard deviation of more than 20% and deviations from ECC exceeding 100%. Wright equation performed best, whereas, despite their leading role in the detection of renal diseases, the MDRD and CKD-EPI equation performed poorest since they do not include any body size descriptor. In the range of $ECC < 50 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2)$, the CG equation most often detected a contraindication for cisplatin use. Differences between ECC and calculated values correlated with patients' weight, BSA and body mass index when these were not included in the equation itself. CONCLUSIONS: In evaluating the renal function of lung cancer patients, equations adjusted for body size descriptors should be preferred. Estimated renal function should be interpreted against the characteristics of patient's body size and special attention is needed when these are reaching the extremes.
Objavljeno v		Trobec K, Knez L, Meško Brguljan P, Cufer T, Lainščak M. Lung Cancer. 2012 Jun;76(3):397-402. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.016. Epub 2011 Dec 15
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID	v postopku vpisa	Vir: vpis v poročilo
Opis	Naslov	SLO	Prof. dr. Mitja Košnik je organizator: "Slovenskega pulmološkega in alergološkega kongresa z mednarodno udeležbo" (vsaka štiri leta) in "Golniškega simpozija z mednarodno udeležbo" (vsako leto)
		ANG	Prof Mitja Košnik is the organizer of the Slovenian Pneumology and Allergology Congress with international participation (every four years) and Golnik symposium (annually).
	Opis	SLO	Osnovni namen organizacije znanstvenega srečanja je seznanitev s stanjem slovenske pulmologije in alergologije v zadnjih letih in s stanjem v svetu. Redno poročanje slovenskih pnevmologov in alergologov o znanstvenih in strokovnih novostih, ki so preizkušene in utečene v delo, v zadnjih nekaj letih. Primerjava stanja v Sloveniji s stanjem v državah s primerljivo stopnjo zdravstvenega varstva. Prenos znanja in izkušenj na zdravnike splošne medicine in na specialiste iz držav jugovzhodne Evrope. Izboljšanje dela, sprejetje novih organizacijskih, diagnostičnih in terapevtskih metod pri delu z bolniki.
		ANG	The purpose of this scientific meeting was to present the progress of Slovenian pneumology and allergology in the past few years, and to compare the development and situation in these fields in Slovenia to other countries with similar health care systems. Slovenian speakers and invited speakers from Europe can regularly report about new and proven scientific methods. Further goals are also to transmit experience and knowledge to

		general practitioners and specialists from Southeastern Europe, to improve their work, accept new organizations, implement and adopt new diagnostic and therapeutic methods in their daily work with patients.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Zbornik prispevkov, 5. Slovenski pnevmološki in alergološki kongres, hotel Golf Bled, 5. oktober - 6. oktober 2012.
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
2.	COBISS ID	265972992 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Mitja Košnik je bil mentor mladi raziskovalki Lei Knez. Naslov njene doktorske disetacije je: Vpliv izbranih polimorfizmov MDR1 na preživetje bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom
		ANG Prof Mitja Košnik was a mentor of doctoral thesis entitled: Associations between selected polymorphisms of MDR1 and survival of patients with small cell lung cancer (Lea Knez)
	Opis	SLO Izhodišče: Razvoj multiple odpornosti proti zdravljenju z zdravili omejuje koristi zdravljenja s kemoterapijo pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Prenašalec ABCB1 (ang. ATP-binding cassette transporter 1, poznan tudi kot P-glikoprotein ali MDR1) pomembno prispeva k razvoju multiple odpornosti in variabilnost v genu ABCB1 bi lahko vplivala na izide zdravljenja s kemoterapijo. Namen: V študiji smo raziskovali povezave med izbranimi polimorfizmi ABCB1 (C-5890T, A-293G, C1236T, G2677T/A, C3435T, A4036G) in pripadajočimi haplotipi z izidi zdravljenja (pojavom neželenih učinkov in odgovorom na zdravljenje, časom brez napredovanja bolezni in celokupnim preživetjem) s kemoterapijo pri 177 bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki in metode: V študijo smo vključili 177 bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom. Vsi so bili kavkazijskega rodu in so se zdravili s kemoterapijo po shemi cisplatin – etopozid ali ciklofosfamid – epirubicin – vinkristin v Univerzitetni kliniki Golnik. Polimorfizme ABCB1 smo določili z uporabo alelna specifičnih TaqMan® sond v verižni reakciji s polimerazo v realnem času, pripadajoče haplotipe smo predvideli s programom Thesias. Rezultati: V raziskavi smo zabeležili daljši čas brez napredovanja bolezni pri bolnikih z genotipom 2677 TT+TA+AA (Coxova regresija, $p = 0,052$ v univariatni (UV) in $p = 0,028$ v multivariatni analizi (MV)), genotipom 3435 CT+TT (Coxova regresija, $p = 0,037$ v UV in MV) ali s haplotipom 1236T – 2677T/A – 3435T (Coxova regresija, $p = 0,147$ v UV in $p = 0,029$ v MV) in 2677T/A – 3435T (Coxova regresija, $p = 0,037$ v UV in $p = 0,030$ v MV). Daljše celokupno preživetje smo zabeležili pri bolnikih z genotipom 3435 CT+TT (Coxova regresija, $p = 0,022$ v UV in $p = 0,028$ v MV) in s haplotipom 1236T – 2677T/A – 3435T (Coxova regresija, $p = 0,144$ v UV in $p = 0,047$ v MV). Trend k daljšemu preživetju, ki smo ga opazili pri haplotipu 2677T/A – 3435T v univariatni analizi (Coxova regresija, $p = 0,051$), je izzvenel v multivariatni analizi (Coxova regresija, $p = 0,071$). Nobeden izmed preučevanih polimorfizmov niti haplotipov ni bil povezan z neželenimi učinki zdravljenja s kemoterapijo niti z odgovorom na zdravljenje. Zaključki: Nekateri izmed izbranih polimorfizmov in pripadajočih haplotipov so se izkazali kot neodvisni napovedni dejavniki za daljši čas brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom kavkazijskega rodu, zdravljenih s kemoterapijo. To odpira možnost za njihovo uporabo pri načrtovanju zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, seveda pa morajo biti pred tem naši izsledki potrjeni v večjih kliničnih študijah.
		Background: Multiple drug resistance limits the efficacy of numerous

		cytotoxic drugs used in the treatment of small cell lung cancer (SCLC). The drug efflux protein ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1; also known as P-glycoprotein or MDR1) has an important role in this process, and its gene variability may affect chemotherapy outcomes. Aim: This study aimed to evaluate the associations between ABCB1 polymorphisms (C-5890T, A-293G, C1236T, G2677T/A, C3435T, A4036G) and their haplotypes with treatment outcomes (toxicity; response rate; progression-free survival, PFS; and overall survival, OS) in SCLC patients treated with chemotherapy. Patients and methods: The study included 177 SCLC Caucasian patients, treated with cisplatin – etoposide or cyclophosphamide – epirubicin – vincristine chemotherapy at the University Clinic Golnik. ABCB1 genotype was determined by the use of allelic specific TaqMan® probes in a real time polymerase chain reaction and the programme Thesias was used to determine haplotype structure and in subsequent analyses. Results: The study reports a longer PFS in patients carrying the 2677 TT+TA+AA genotype (Cox regression, $p = 0,052$ and $p = 0,028$ for uni- (UV) and multivariate analyses (MV), respectively), the 3435 CT+TT genotype (Cox regression, $p = 0,037$ for UV and MV), the 1236T – 2677T/A – 3435T haplotype (Cox regression, $p = 0,147$ and $p = 0,029$ for UV and MV, respectively) and the 2677T/A – 3435T haplotype (Cox regression, $p = 0,037$ and $p = 0,030$ for UV and MV, respectively). A longer OS was described for patients carrying the 3435 CT+TT genotype (Cox regression, $p = 0,022$ and $p = 0,028$ for UV and MV, respectively) and the 1236T – 2677T/A – 3435T haplotype (Cox regression, $p = 0,144$ and $p = 0,047$ for UV and MV, respectively). A trend towards longer OS was noted for the 2677T/A – 3435T haplotype (Cox regression, $P=0.051$), but its independent value was not confirmed (Cox regression, $P=0.071$). No association was noted between the studied polymorphisms and allied haplotypes with toxicity outcomes nor chemotherapy response. Conclusions: Our study reported a possible independent predictive value of ABCB1 polymorphisms and their haplotype for longer PFS and OS in Caucasian SCLC patients treated with chemotherapy. This findings opens the opportunity to use ABCB1 polymorphisms to tailor chemotherapy treatment in SCLC patients. However, to be implemented into routine clinical practice, ABCB1 polymorphisms require further validation.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[L. Knez]; 2013; 90, [23] f.; Avtorji / Authors: Knez Lea
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
3.	COBISS ID	/ Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO ANG 8th Central European Oncology Congress - Best of ASCO 2012 (CEOC 2012), Opatija, Croatia - June 17-20, 2012
	Opis	SLO ANG Prof. dr. Tanja Čufer je predsedovala programskemu odboru "8th Central European Oncology Congress - Best of ASCO 2012 (CEOC 2012)", ki je potekal v Opatiji od 17. do 20. junija 2012. Kongres je bil so-organiziran s strani American Society of Clinical Oncology – ASCO.
	Šifra	B.02 Predsedovanje programskemu odboru konference
	Objavljeno v	http://www.events-world.net/Event/CEOC2012/437.htm

	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
4.	COBISS ID	1419131	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> ASCO; Annual Meeting, June 1-5, 2012, Chicago, Illinois	
		<i>ANG</i> ASCO; Annual Meeting, June 1-5, 2012, Chicago, Illinois	
	Opis	<i>SLO</i> Prof. Tanja Čufer je imela vabljen predavanje na največjem svetovnem srečanju: " ASCO Annual Meeting" v Chicagu z naslovom: "Current Barriers and Challenges to Cancer Reserch«, ki ga je organiziral American Society of Clinical Oncology - ASCO. Opis: Številne inštitucije, vključno z ASCO, so izrazile zaskrbljenost zaradi naraščajočih ovir na področju izvajanja kliničnih raziskav. Gre za prvo mednarodno anketo o domnevnih ovirah pri izvajanju kliničnih raziskav na področju raka iz perspektive raziskovalcev. Zato je ASCO International Affairs Committee med raziskovalci celega sveta opravil anketo o glavnih ovirah pri izvajanju kliničnih raziskav. Izsledke te ankete je skupaj z ostalimi podatki predstavila in osvetlila na vabljenem predavanju prof. dr. Tanja Čufer.	
		<i>ANG</i> Prof Tanja Čufer gave a lecture entitled: Current Challenges and Barriers to Cancer Research at the ASCO Annual Meeting in Chicago entitled Many authorities, including ASCO, have raised concerns about growing barriers to clinical cancer research. Therefore ASCO International Affairs Committee conducted a global survey of perceived barriers to clinical cancer research among reserchers from all continents. The results of this survey as well as other important topics realted to teh obstacles and barriers to the international reserch have been presented by prof. Tanja Čufer in the frame of her invited lecture at ASCO 2012 meeting. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=98524	
	Šifra	B.04	Vabljen predavanje
	Objavljeno v	http://chicago2012.asco.org/LinkClick.aspx?fileticket=--U-OYLsze8%3d&tabid=3122 Grune & Stratton; Journal of clinical oncology; 2012; Vol. 30, no. 15; str. e16505; Impact Factor: 18.372; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.889; WoS: DM; Avtorji / Authors: Čufer Tanja, Šeruga Boštjan	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i> Vabljen predavanje na "World Cancer Congress, August 27-30. Montreal, Kanada"	
		<i>ANG</i> Invited lecture at "World Cancer Congress, August 27-30. Montreal, Kanada"	
	Opis	<i>SLO</i> Prof. Tanja Čufer je imela v letu 2012 vabljen predavanje na World Cancer Congres v Montrealu v Kanadi. Naslov vabljenega predavanja je bilo: "Optimizing public health-oriented research in oncology." Glavne točke razprave so bile: • Trendi in globalizacija na področju kliničnih raziskav raka • Pomen kliničnih raziskav raka v svetu (podtipi raka, redki raki, genomika raka, hitra dostopnost do novosti, globalna vprašanja glede zdravstvenega varstva) • Ovire na področju kliničnih raziskav raka in kako jih odpraviti (vprašanja regulative, TR vprašanja, vprašanja glede financiranja, sodelovanju z industrijo in z organizacijami bolnikov)	

		• Vizija politike prihodnosti (izobraževanje kadrov, ozaveščanje javnosti, zdravstveni organi, ...)
	ANG	Prof. dr. Tanja Čufer gave a lecture entitled: Optimizing public health-oriented research in oncology at the World Cancer Congress, August 27-30. Montreal, Canada. Main points for a talk on international research was: • Trends and the globalization of clinical cancer research (CCR) • Importance of international CCR (cancer subtypes, rare cancer, cancer genomics , rapid access to novelties, global health care issues) • Barriers to global CCR and how to overcome them (regulatory issues, TR issues, financial issues, collaboration with industry and patients organizations) • Future police making (staff education, public awareness, health authorities,...)
Šifra	B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v	Vir:	worldcancercongress.org
Tipologija	2.31	Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Rak predstavlja enega izmed najbolj perečih javno zdravstvenih vprašanj v današnjem razvitem svetu. Na podlagi staranja prebivalstva lahko pričakujemo samo povečanje incidence raka. Raziskovanje v molekularni onkologiji in učinkovit prenos novih spoznanj v t.i. individualizirano zdravljenje raka je že izboljšalo učinkovitost zdravljenj in preživetja bolnikov z nekaterimi raki, kot je npr. rak dojke. Rak pljuč še vedno predstavlja enega najpogostejših rakov in je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka po svetu in pri nas. Zato so prav na področju raka pljuč nujne raziskave na področju molekularne biologije tega raka in molekularnim označevalcem prilagojenega tarčnega zdravljenja raka pljuč.

Pomen našega projekta je v dejstvu, da smo proučili in potrdili napovedni pomen nekaterih danes že potrjenih molekularnih označevalcev za odgovor na zdravljenje, kot so npr. EGFR mutacije, na velikem številu bolnikov, diagnosticiranih, zdravljenih in sledenih v enem centru. Izreden pomen projekta pa je v uporabi večih metod določanja posameznega molekularnega označevalca ter proučitvi občutljivosti in zanesljivosti določitve posameznega označevalca z vsako posamezno metodo. Dodaten pomen projekta je v proučitvi izračenosti označevalcev in njihove napovedne vrednosti v različnih bioloških tkivih (primarni tumor, zasevki, kri). Glede na dostopne literaturne podatke, smo nekatere molekularne označevalce, kot je ERCC1 pri DRP, proučili in izsledke tudi objavili med prvimi v svetu. Enako velja za napovedni pomen ABCB1 polimorfizmov za odgovor na kemoterapijo, ki pred nami na kavkazijski populaciji še ni bil proučen.

Pomen projekta pa je tudi v zastavljenem sodelovanju z evropskimi partnerji, kot je EORTC. Glede na raznolikost molekularnih označevalcev tudi t.i. pogosti raki, kot je rak pljuč, postajajo redki raki. In za pridobivanje novih spoznanj na področju teh rakov, predvsem pa za učinkovit prenos spoznanj v vsakodnevno individualizirano zdravljenje bolnikov bo v naslednjih letih zelo pomembno povezovanje in sodelovanja raziskovalnih skupin širom po svetu.

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 and new findings in the field of molecular oncology as well as transfer of this knowledge into individualized cancer therapies has already improved efficiency of treatments and prolonged survival of patients with certain forms of cancer, per example breast cancer. Lung cancer still remains one of the most frequent types of cancer and is most common reason for cancer-related death worldwide as well in Slovenia. Therefore, additional research on molecular markers, which will individualize lung cancer treatment and improve survival probabilities is urgently needed.

What gives our project special value, is that we successfully determined prognostic value of molecular markers for treatment response, like is EGFR, which has until now already been confirmed for use in clinical practice on a large number of unselected patients who were diagnosed, treated and followed at the same medical institution in a routine clinical practice. Importantly, more methods for specific molecular marker determination were tested and sensibility and reliability of each used method was evaluated. In addition, molecular markers and their prognostic value were assessed in different biological tissues (tumor, metastases, blood). According to the literature, we were one of the first groups who studied and published prognostic value of ERCC1 in SCLC. Also, influence of ABCB1 polymorphisms on response rate to chemotherapy on caucasian population has not been investigated before our study. Special importance is also in established collaboration with european partners, like is EORTC. Because of the diversity of molecular biomarkers, also so called frequent cancers are becoming rare cancer.s Therefore for new discoveries in these types of cancer and moreover, efficient transfer of new knowledge into individualized treatments of patients such integration and collaboration of research groups across the world is of utmost importance.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Rak predstavlja enega izmed najbolj perečih javno zdravstvenih vprašanj v današnjem razvitem svetu. Na podlagi staranja svetovnega prebivalstva lahko pričakujemo povečanje incidence raka. Raziskovanje v molekularni onkologiji in učinkovit prenos novih spoznanj v vsakodnevno klinično prakso je izrednega pomena pri izboljšanju zdravljenja raka v svetovnem merilu. Zaključen raziskovalni projekt, ki raziskuje molekularne tumorske označevalce z napovedno vrednostjo v smislu razvoja bolezni in odziva na zdravljenje, je bil zastavljen tako, da omogoča hiter prenos dobljenih rezultatov v rutinsko klinično prakso v Sloveniji. Pomembnost in aktualnost raziskovalnega problema je podprta z dejstvom, da je vsako leto v Sloveniji odkritih 1000 novih primerov bolnikov s pljučnim rakom, čigar umrljivost zaradi pljučnega raka je še vedno previsoka. Boljše obvladovanje raka pljuč v smislu večje ozdravljivosti ali vsaj zazdravljivosti te bolezni, ob boljši kakovosti življenja, pomeni za družbo prihranek sredstev.

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 and new findings in the field of molecular oncology as well as transfer of this knowledge into routine clinical practice are of utmost importance for good cancer control worldwide. Our research programme was structured to allow for research of new prognostic and predictive molecular tumor markers in lung cancer and allows for a rapid transfer of knowledge into routine clinical practice in Slovenia. The importance of our research is based on the fact that more than 1000 new lung cancer patients are diagnosed in Slovenia each year and that the mortality due to this cancer is still much too high. Better control of lung cancer with improved survival rates and better quality of life of patients' means saving of costs for the whole society.

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

/

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in	☐	☐	☐	☐	

	identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

/

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
Komentar			
Ocena			

14.Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Cufer T, Ovcarić T, O'Brien ME.
Eur J Cancer. 2012 Dec 19. doi:pii: S0959-8049(12)00917-3. 10.1016/j.ejca.2012.11.021.

Gre za vabljen pregledni članek o glavnih novostih sistemskega zdravljenja raka pljuč v zadnjih 5 letih. V zadnjih letih je prišlo do pomembnih izboljšav na področju zdravljenja raka pljuč, ki temeljijo na boljšem poznavanju molekularne biologije raka pljuč in individualiziranem tarčnem zdravljenju tega raka. Ta napredek so omogočile številne translacijske in klinične raziskave v katerih je sodelovala tudi skupina prof. Tanje Čufer. Zato je še toliko večjega pomena, da prof. Čufer skupaj s mednarodno priznano onkologinjo na področju raka pljuč Mary O'Brien iz Royal Marsden bolnišnice v Londonu, poroča o dognanjih teh raziskav prav v preglednem članku objavljenem v zadnji lanski številki odmevne mednarodne revije European Journal of Oncology

(EJC).

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

1ST INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES FOR ADVANCED BREAST CANCER (ABC 1).
Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T & et. al. COBISS.SI-ID 29658585

Rak dojke predstavlja tako kot rak pljuč enega od tki. pogostih rakov. Dobro obvladovanje pogostih rakov pomeni tudi boljša preživetja raka v določenem okolju. Za doseganje dobrih preživetij pa je potreben prenos novih znanstvenih spoznanj v vsakodnevno klinično prakso in oskrbo bolnikov širom po svetu. Z namenom širjenja teh spoznanj in njihovim lažjim prenosom v vsakodnevno prakso je skupina mednarodno priznanih raziskovalcev in strokovnjakov na področju raka dojke oblikovala in sprejela priporočila za zdravljenje napredovelega raka dojke in jih objavila v mednarodno odmevni reviji. V tej skupini je pri oblikovanju in objavi priporočil sodelovala tudi prof. Tanja Čufer.

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 ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

Mitja Košnik

ŽIG

Kraj in datum: Golnik 25.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/41

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta

(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](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepišite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). 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 priponko/-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-RPROJ-ZP/2013 v1.00
EC-37-12-05-A0-EB-75-B4-B0-84-D3-1A-A2-F9-8C-52-29-0A-18-4D

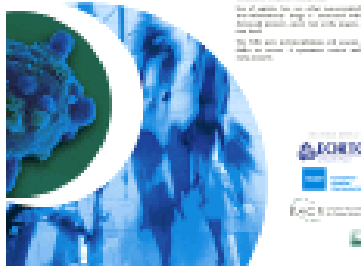


EJC
EUROPEAN JOURNAL OF CANCER

Sistemsko zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka: novosti v zadnjih 5 let.

Cufer T, Ovcaricek T, O'Brien ME.

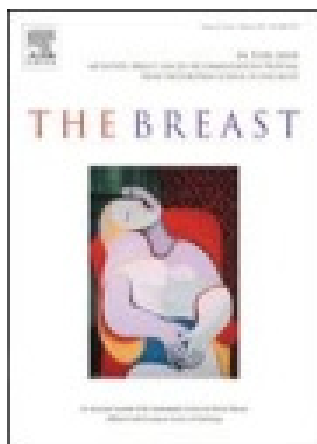
Eur J Cancer. 2012 Dec 19. doi:pii: S0959-8049(12)00917-3. 10.1016/j.ejca.2012.11.021. [Epub ahead of print]



Gre za vabljen pregledni članek o glavnih novostih sistemskega zdravljenja raka pljuč v zadnjih 5 letih. V zadnjih letih je prišlo do pomembnih izboljšav na področju zdravljenja raka pljuč, ki temeljijo na boljšem poznavanju molekularne biologije raka pljuč in individualiziranem tarčnem zdravljenju tega raka. Ta napredek so omogočile številne translacijske in klinične raziskave v katerih je sodelovala tudi skupina prof. Tanje Čufer. Zato je še toliko večjega pomena, da prof. Čufer skupaj s mednarodno priznano onkologinjo na področju raka pljuč Mary O'Brien iz Royal Marsden bolnišnice v Londonu, poroča o dognanjih teh raziskav prav v preglednem članku objavljenem v zadnji lanski številki odmevne mednarodne revije European Journal of Oncology (EJC).

Abstract

The standard palliative treatment for advanced stage NSCLC remains a platinum doublet but by tailoring chemotherapy according to tumour histology the results can be improved through using pemetrexed-containing schemas in non-squamous-cell disease. In addition, maintenance chemotherapy appears to be effective in patients achieving clinical benefit by induction therapy. Targeted therapy based on the presence of activating epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations or EML4-ALK gene rearrangement is becoming standard practice with high median survival rates, up to 30months. There are still numerous other molecular targeted drugs in development. This review presents the most recent relevant progress in systemic anti-cancer therapy of advanced NSCLC in the past 5years and delineates today's new treatment options.



1st INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES FOR ADVANCED BREAST CANCER (ABC 1)

*F. Cardoso, A. Costa, L. Norton, D. Cameron, T. Cufer, L. Fallowfield,
P. Francis, J. Gligorov,
S. Kyriakides, N. Lin, O. Pagani, E. Senkus, C. Thomssen, M. Aapro,
J. Bergh, A. Di Leo,
N. El Saghir, P.A. Ganz, K. Gelmon, A. Goldhirsch, N. Harbeck, N.
Houssami, C. Hudis,
B. Kaufman, M. Leadbeater, M. Mayer, A. Rodger, H. Rugo, V.
Sacchini, G. Sledge,
L. van't Veer, G. Viale, I. Krop, E. Winer*



The 1st International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer (ABC 1) took place on November 2011, in Lisbon. Consensus guidelines for the management of this disease were developed. This manuscript summarizes these international consensus guidelines.

The ABC1 Consensus Paper is endorsed by SIS, the International Society of Senology (www.sisbreast.org)

Opis dosežka:

Rak dojke predstavlja tako kot rak pljuč enega od tki. pogostih rakov. Dobro obvladovanje pogostih rakov pomeni tudi boljša preživetja raka v določenem okolju. Za doseganje dobrih preživetij pa je potreben prenos novih znanstvenih spoznanj v vsakodnevno klinično prakso in oskrbo bolnikov širom po svetu. Z namenom širjenja teh spoznanj in njihovim lažjim prenosom v vsakodnevno prakso je skupina mednarodno priznanih raziskovalcev in strokovnjakov na področju raka dojke oblikovala in sprejela priporočila za zdravljenje napredovalega raka dojke in jih objavila v mednarodno odmevni reviji. V tej skupini je pri oblikovanju in objavi priporočil sodelovala tudi prof. Tanja Čufer.

COBISS.SI-ID 29658585