

# POROČILO O RAZISKAVAH, KI POTEKAJO NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA, ZA LETO 2011

Srdjan Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

## Uvod

Onkološki inštitut Ljubljana (OI) je zasnovan kot vseobsegajoči javni zavod za odkrivanje, zdravljenje in raziskovanje raka. Kot vodilna ustanova v državi OI skrbi za uravnotežen in pravilen razvoj onkološke zdravstvene dejavnosti v Sloveniji. Zato imata izobraževanje in raziskovanje na OI poseben pomen, saj sta temeljni obliki aktivnosti, ki omogočata pridobivanje in širjenje znanja. Raziskovanje in izobraževanje na OI Ljubljana se izvajata v vseh organizacijskih strukturah ustanove. V letu 2011 je bilo na OI (po podatkih SICRIS-a) registriranih 159 raziskovalcev ter 25 strokovnih in tehničnih sodelavcev.

Naša **vizija** je združevanje izsledkov temeljnih, aplikativnih in kliničnih raziskav za čim uspešnejše obvladovanje raka. Iz tega izhaja **namen** našega raziskovalnega dela, to je prenos znanja z večnivojskega raziskovalnega področja v klinično prakso.

Koncept raziskovalne dejavnosti OI je pripravljen tako, da v največji možni meri pokriva vsa pomembna področja v onkologiji: 1) nastanek raka – kancerogenezo, 2) biologijo raka – rast in značilnosti tumorjev, 3) epidemiologijo raka, 4) prilagoditvene mehanizme organizma, ki je zbolel za rakom, in prilagoditvene mehanizme rakastih celic – predvsem tumorska imunologija, 5) odkrivanje in klasifikacijo raka, 6) zdravljenje raka in 7) ugotavljanje zgodnjih in kasnih posledic zdravljenja.

## *Vrste raziskav in financiranje*

Raziskave na OI lahko opredelimo kot bazične, predklinične in klinične. Klinične raziskave se delijo še na diagnostične, epidemiološke in klasične klinične raziskave za vrednotenje delovanja novih zdravil in načinov zdravljenja. Glede na strukturo zaposlenih na OI in tradicijo raziskovanja po posameznih področjih prevladujejo klinične in epidemiološke študije. Raziskovalno delo poteka v okviru raziskovalnih projektov (domačih in tujih), programov in v okviru kliničnih študij. Financira se iz sredstev, pridobljenih na domačih javnih razpisih (ARRS), mednarodnih razpisih, iz sredstev Ministrstva za zdravje ter iz sredstev, ki so namenjena za klinične študije.

## ***Sodelovanje pri raziskavah***

Razlikujemo raziskovalno delo, ki ga izvajamo izključno znotraj OI, in raziskovalno delo, ki ga izvajamo v sodelovanju z različnimi slovenskimi in mednarodnimi ustanovami. Slovenski partnerji za sodelovanje so visokošolske organizacije, raziskovalni inštituti, bolnišnice in farmacevtska industrija. Od visokošolskih organizacij sodelujemo z vsemi tremi univerzami – z Univerzo v Ljubljani (Medicinska fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Fakulteta za šport, Biotehniška fakulteta, Fakulteta za veterino, Fakulteta za elektrotehniko, Visoka šola za zdravstvo), Univerzo v Mariboru (Medicinska fakulteta) ter Univerzo na Primorskem (Visoka šola za zdravstvo Izola). Med večjimi raziskovalnimi inštituti lahko naštejemo sodelovanje z Inštitutom Jožef Stefan, Kemijskim inštitutom in Nacionalnim inštitutom za biologijo. Izrednega pomena je sodelovanje z različnimi bolnišnicami po državi, kot so Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor in tudi z drugimi. Mednarodno sodelovanje OI v raziskovanju poteka prek vključevanja v mednarodne (multicentrične) študije, sodelovanja v bilateralnih projektih ali neposrednega sodelovanja z različnimi priznanimi mednarodnimi centri za zdravljenje in raziskovanje raka ter z mednarodnimi farmacevtskimi družbami.

## **Raziskovanje v letu 2011**

### ***Raziskovalni projekti in programi iz ARRS***

V letu 2011 je potekalo raziskovanje v sklopu 25 raziskovalnih projektov (dva raziskovalna projekta Ciljnega raziskovalnega programa), petih raziskovalnih programov in enega infrastrukturnega programa, ki jih financira ARRS. Raziskovanje poteka tudi v sklopu Kompetenčnega centra – Program biomedicinska tehnika.

Na podlagi poziva ARRS v letu 2011 za predložitve raziskovalnih projektov za naslednje obdobje financiranja smo v letu 2011 kandidirali kot nosilci z devetimi raziskovalnimi projekti in kot sodelujoča ustanova s sedmimi projekti.

Raziskovalna sredstva ARRS in Ministrstva za visoko šolstvo znanost in tehnologijo (v nadaljevanju MVŠZT) v letu 2011

OI je v letu 2011 od ARRS pridobil 1.059.561,68 EUR (Tabela 1), od MVŠZT pa 37.006,00 EUR (Tabela 2). V primerjavi z letom 2010 so se prilivi zmanjšali

**Tabela 1.** Sredstva ARRS v letu 2011

<b>Vrsta</b>	<b>Znesek v EUR</b>
Raziskovalni projekti	217.119,22
Raziskovalni programi	661.176,46
Infrastrukturni program	65.568,00
Mladi raziskovalci	115.698,00
<b>SKUPAJ</b>	<b>1.059.561,68</b>

za 114.518,38 EUR, kar je posledica zaključevanja projektov in zmanjšanja števila mladih raziskovalcev. Na OI se je v letu 2011 izobraževalo šest mladih raziskovalcev, od katerih sta dva izobraževanje tudi zaključila.

**Tabela 2.** Sredstva MVŠZT v letu 2011

Vrsta	Znesek v EUR
Kompetenčni center	25.006,00
Raziskovalni projekt	12.000,00
<b>SKUPAJ</b>	<b>37.006,00</b>

### *Mednarodni in bilateralni raziskovalni projekti*

Raziskovalci OI smo v letu 2011 sodelovali v osmih mednarodnih in štirih bilateralnih projektih, ki so bili financirani iz raziskovalnih sredstev Evropske skupnosti ali raziskovalnih sredstev ARRS in sodelujočih držav (Tabeli 3 in 4).

**Tabela 3.** Mednarodni projekti v letu 2011

Naslov	Nosilec na OI
CONTICANET: CONective TIssue CAncers NETwork to integrate European Experience in Adult and Children	Slovenski partner: Zvonimir Rudolf
GENOMEL: Genetic and environmental determinants of melanoma: translation into behavioural change	Slovenski partner: Marko Hočevnar
TRANSBIG: Prenos znanja o molekularnih označevalcih v zdravljenje zgodnjega raka dojk, temelječ na BIG (mednarodna skupina za rak dojk) mreži usmerjeni v izboljšave zdravljenja	Slovenski partner: Erika Matos
EPAAC: Evropsko partnerstvo v boju proti raku	Slovenski partner: Maja Primic Žakelj
ECCO: Leonardo - Varna operacija kožnega melanoma	Slovenski partner: Marko Hočevnar
CytoThreat: Usoda in učinki citostatskih zdravil v okolju in identifikacija biomarkerjev za izboljšavo ocen tveganja za okoljsko izpostavitve	Slovenski partner: Maja Čemažar
LEA EBAM: Aplikacije pulzirajočih električnih polj v biologiji in medicini	Slovenski partner: Gregor Serša
SMILEON: Podpora inovativnim pristopom učenja z integracijo mobilne tehnologije na delovnem mestu - Onkološka zdravstvena nega	Slovenski partner: Katarina Lokar

**Tabela 4.** Bilateralni projekti v letu 2011

Naslov	Nosilec na OI
Določanje metilacijskega statusa različnih genov v tumorjih dojk Sodelovanje Slovenija/Ciper (BI-CY/10-11-002)	Srdjan Novaković
Spekter mutacij pri bolnikih z dednim rakom dojk in jajčnikov v Sloveniji in Srbiji Sodelovanje Slovenija/Srbija (BI-SR/10-11-033)	Srdjan Novaković
Žilno-razdiralni učinek elektroporacije: uporaba in vivo fluorescentne mikroskopije Sodelovanje Slovenija/Francija (BI-FR/10-11-PROTEUS-010)	Maja Čemažar
Uporaba elektrogenske terapije pri zdravljenju raka, predklinični in klinični aspekti Sodelovanje Slovenija/ZDA (BI-US/11-12-011)	Gregor Serša

### *Klinične raziskave v letu 2011*

Večji del kliničnih raziskav, ki jih izvajamo na OI, predstavljajo mednarodne multicentrične študije. Nekaj kliničnih raziskav poteka v sodelovanju s farmacevtskimi družbami, nekaj pa jih izvajamo raziskovalci OI samostojno.

V letu 2011 je aktivno potekalo raziskovanje v sklopu 99 kliničnih raziskav. V letu 2011 so raziskovalci zaključili eno in prijavili 23 novih kliničnih raziskav na Komisiji za protokole kliničnih raziskav na OI (KSOPKR) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Seznam novih kliničnih raziskav, odobrenih na KSOPKR OI v letu 2011

Zap. št.	Naslov študije	Nosilec
1.	Vpliv sočasnega obsevanja in zdravljenja s trastuzumabom na kardiotsičnost pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke	Tanja Marinko
2.	Vpliv mutacij v BRAF in KRAS genu in histoloških parametrov na klinični potek bolezni pri bolnikih z adenokarcinomom debelega črevesa in danke	Martina Reberšek
3.	Testing of HER2 Positivity In Adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction "THEIA	Barbara Gazić
4.	Spremljanje zdravljenja z erlotinibom pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija IIIb/IV	Matjaž Zwitter
5.	Program kohortne sočutne uporabe pri bolnikih z metastatskim, proti hormonom odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenim s shemo, ki je vključevala docetaksel« s številko protokola CABAZ_C_05005	Boštjan Šeruga
6.	Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje tretje faze zdravila AMG 479 ali placebo v kombinaciji z gemcitabinom kot zdravljenje prve linije za metastatski adenokarcinom trebušne slinavke (številka protokola (AMG 479) 20060540)	Janja Ocvirk

7.	Odperta, multicentrična raziskava razširjenega dostopa do zdravila RO5185426 pri bolnikih z metastatskim melanomom MO25515	Janja Ocvirk
8.	Raziskava faze I-II: Lapatinib in docetaksel za neoadjuvantno zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojki ali Klinična raziskava faze I-II z lapatinibom in docetaxelom za neoadjuvantno zdravljenje lokalno napredovalega/vnetnega ali velikega operabilnega raka dojki	Erika Matos
9.	Kožna reakcija na Cetuksimab kot kriterij za izbor zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu. ORL-01-11	Branko Zakotnik Primož Strojani
10.	Sprejemljivost dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk, prikazanih s PET CT, pri karcinomu prostate (raziskava faza 1-2)	Borut Kragelj
11.	Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti in varnosti peroralne uporabe učinkovine BIBF 1120 v kombinaciji s standardnim zdravljenjem s pemetreksedom, v primerjavi s placebom v kombinaciji s standardnim zdravljenjem s pemetreksedom, pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija IIIB/IV ali ponovitvijo nedrobnoceličnega raka po neuspehu kemoterapije prvega reda	Matjaž Zwitter
12.	Uvodna kemoterapija, predoperativna radiokemoterapija, dopolnilna kemoterapija, operacija in pooperativna kemoterapija lokalno in/ali področno napredovalega raka danke – OIGIT 5-01 raziskava faze II	Vaneja Velenik
13.	Primerjava C reaktivnega proteina, prokalcitonina, razmerja nevtrofilci/limfociti in levkocitne površinske molekule CD64 kot zgodnjih napovedovalcev okužbe po operacijah karcinoma debelega črevesa in danke	Milena Kerin Povšič
14.	Paliativna oskrba bolnikov z razsejanim pljučnim rakom	Branko Zakotnik
15.	Program spremljanja zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih z neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija IIIB/IV	Martina Vrankar
16.	Imunohistokemični in genetski markerji pri glioblastomu multiforme	Uroš Smrdel
17.	Randomizirana raziskava faze IIIb za primerjavo vzdrževalnega zdravljenja s subkutanim rituksimabom do napredovanja, zgolj z opazovanjem pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom, ki so dokončali in so se odzvali na indukcijsko imunokemoterapijo na podlagi rituksimaba ter uvodno 2-letno vzdrževalno zdravljenje s subkutanim rituksimabom (št. protokola: MO25455, EudraCT št.: 2010-023407-95)	Barbara Jezeršek Novaković
18.	LUX-Breast 1: Odperta, randomizirana raziskava faze III zdravljenja s kombinacijo preskušane zdravila BIBW 2992 in vinorelbina v primerjavi s kombinacijo trastuzumaba in vinorelbina pri bolnicah z metastatskim rakom dojke s prekomerno izraženim HER2, pri katerih eno predhodno zdravljenje s trastuzumabom ni bilo uspešno	Cvetka Grašič Kuhar

19.	Globalna raziskava za oceno dodatka bevacizumaba karboplatinu in paklitakselu pri prvem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma (MO22923)	Olga Cerar
20.	Randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana primerjava kemoterapije v kombinaciji s trastuzumabom in placebom ter kemoterapije v kombinaciji s trastuzumabom in pertuzumabom kot adjuvantnega zdravljenja pri bolnikih z operabilnim, HER2 pozitivnim primarnim rakom dojke - APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939G)	Simona Borštnar
21.	Randomizirana multicentrična raziskava pospešene frakcionirane radioterapije z ali brez hipoksičnega radiosenzibilizatorja nimorazola v zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu« (z oznako IAEA HypoX CRP E.3.30.30).	Primož Strojjan
22.	Genetski označevalci raka Huerthlejevih celic ščitnice	Nikola Bešić
23.	Randomizirana, dvojno slepa, navzkrižna študija tretje faze, ki proučuje učinkovitost in varnost hidromorfona pri enkrat dnevnom odmerjanju tablet s podaljšanim sproščanjem XL hidromorfona HCl v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem kapsul s podaljšanim sproščanjem Palladon® pri bolnikih s kronično hudo bolečino rakavega ali nerakavega izvora, številka EudraCT: 2011-004471-37	Slavica Lahajnar

Glej seznam aktivnih kliničnih raziskav na spletni strani OI Ljubljana ([http://www.onko-i.si/raziskovanje\\_in\\_izobrazevanje/programi\\_projekti\\_in\\_studije/klinicne\\_studije/index.html](http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/index.html))

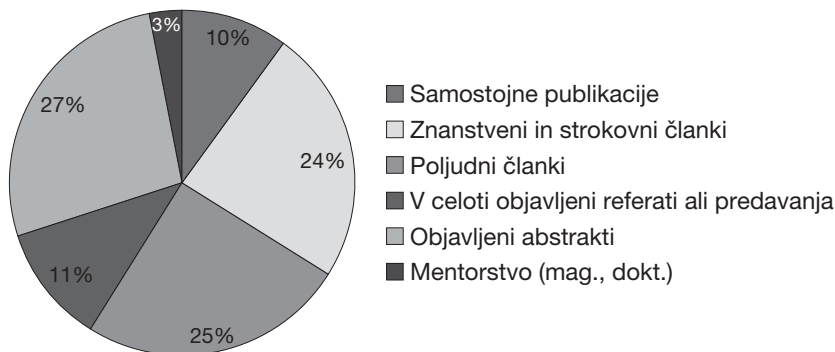
## ***Prijave na Javne razpise***

V letu 2011 smo se prijaviili na osem različnih razpisov:

- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Francosko republiko Program PROTEUS v letih 2012-2013
- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Republiko Ciper v letih 2012-2013
- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Republiko Srbijo v letih 2012-2013
- Prijava na drugo fazo - Javni razpis za (so)financiranje raziskovalnih projektov za leto 2011 - razpis v letu 2010
- Javni razpis za sofinanciranje nakupa tuje znanstvene literature in baz podatkov v letu 2011
- Javni poziv za predlaganje kandidatov za mentorje novim mladim raziskovalcem za leto 2012 - razpis v letu 2011
- Javni razpis o sofinanciranju nakupov raziskovalne opreme (Paket 15)
- Javni razpis za (so)financiranje raziskovalnih projektov za leto 2012 - razpis v letu 2011

## Bibliografski podatki

Rezultat raziskovalnega dela so znanstvene in strokovne objave - članki, samostojne publikacije, poljudni članki, referati na različnih srečanjih in mentorstva (Graf 1 in Tabela 6).



**Graf 1.** Rezultati znanstvenoraziskovalnega dela v letu 2011

**Tabela 6.** Bibliografski podatki za leto 2011

Vrsta publikacije	Leto 2009	Leto 2010	Leto 2011 (do 30.11.2011)
Samostojne publikacije dokt., mag., spec., dipl. ured., drugo	36 9 12 15	22 3 10 9	33 9 6 18
Znanstveni in strokovni članki v SCI revijah	116 73	140 83	82 60
Poljudni članki	130	121	84
V celoti objavljeni referati ali predavanja	118	70	38
Objavljeni abstrakti	110	119	93
Mentorstva (mag., dokt.)	11	4	10

Strokovna knjižnica za onkologijo je omogočila tudi dostop do mnogih strokovnih in znanstvenih revij preko spleta ([http://www.onkoi.si/raziskovanje\\_in\\_izobrazevanje/knjiznica/elektronske\\_revije/index.html](http://www.onkoi.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/knjiznica/elektronske_revije/index.html)) vsem visokostrokovnim delavcem OI.

## Razprava in zaključek

Večina raziskovanja na OI poteka v obliki kliničnih študij, kar je razumljivo glede na vrsto ustanove. Bazične, epidemiološke in predklinične raziskave so pogosto omejene na specifične enote, kot so Epidemiologija in register raka,

Oddelek za eksperimentalno onkologijo ter diagnostični oddelki - patologija, citopatologija, laboratorijska dejavnost, molekularna diagnostika, slikovna diagnostika. Pri večini raziskav se raziskovalci iz različnih enot povezujemo z namenom, da se raziskovalna tema optimalno pokrije in s tem zagotovijo realni in verodostojni rezultati. V letu 2011 smo uspeli zagotoviti sodelovanje naših zaposlenih na zavidljivem številu raziskovalnih tem. Raziskovalno delo, ki ga opravljamo zaposleni na OI, je (razen v redkih primerih) dejansko dodatno delo, ki ga moramo opraviti po rednem rutinskem delu. Zato je s povečevanjem rutinskega dela in nedorečenim sistemom za stimulacijo raziskovanja pričakovano zmanjšan interes za opravljanje raziskovalnega dela. To se kaže tako v zmanjšanem številu izvernih raziskovalnih tem, pri katerih smo pobudniki in nosilci zaposleni na OI, in povečanem številu raziskav, kjer se pojavljamo kot sodelujoči raziskovalci, kot tudi v splošnem zmanjšanju števila aktivnih raziskovalcev na posameznih področjih. Skladni s temi ugotovitvami so tudi drugi bolj posredni pokazatelji, kot npr. zmanjšano število znanstvenih in strokovnih člankov, ki jih uspemo objaviti v priznanih mednarodnih revijah, ter premajhno število raziskovalcev, ki izpolnjujejo pogoje po merilih ARRS za vodje programov/projektov.

Raziskovanje na OI je glede obsega povprečno ustrezno. Manj ustrezno je razmerje med domačimi (inštituskimi) študijami, ki so plod lastnega kreativnega razmišljanja in znanja, in pridruženimi študijami, kjer so naši idejno-intelektualni prispevki skromnejši, saj nastopamo le kot nabiralci bolnikov, biološkega materiala in/ali podatkov. Prav tako je manj ustrezno, da je večina raziskovalnega dela odvisna od dela le nekaj posameznikov. Da bi spremenili trend razumevanja in udejstvovanja na raziskovalnem področju, bo treba korenito spremeniti nekatere pogoje izvajanja te dejavnosti. Predvsem bo treba:

- jasno opredeliti raziskovanje kot dolžnost vseh zaposlenih v terciarni ustanovi;
- prepoznati nosilce raziskovalnega dela in jih ustrezno stimulirati (razbremenitev glede rutinskega dela, več možnosti za izobraževanje, plačilo dodatno opravljenega raziskovalnega dela, druge materialne in nematerialne oblike stimulacije);
- spodbujati originalne raziskovalne predloge;
- zagotoviti raziskovalno-razvojna sredstva znotraj inštituta;
- spodbujati povezovanje in preprečiti vzpostavljanje vzporednih »raziskovalnih« timov za isto področje.

## Viri

1. [http://www.onko-i.si/raziskovanje\\_in\\_izobrazevanje/programi\\_projekti\\_in\\_studije/programi\\_in\\_projekti/index.html](http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/programi_in_projekti/index.html)
2. [http://www.onko-i.si/raziskovanje\\_in\\_izobrazevanje/programi\\_projekti\\_in\\_studije/mednarodni\\_projekti/index.html](http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/mednarodni_projekti/index.html)
3. [http://www.onko-i.si/raziskovanje\\_in\\_izobrazevanje/programi\\_projekti\\_in\\_studije/klinicne\\_studije/index.html](http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/index.html)
4. <http://sicris.izum.si/search/org.aspx?opt=1&lang=slv&id=615>