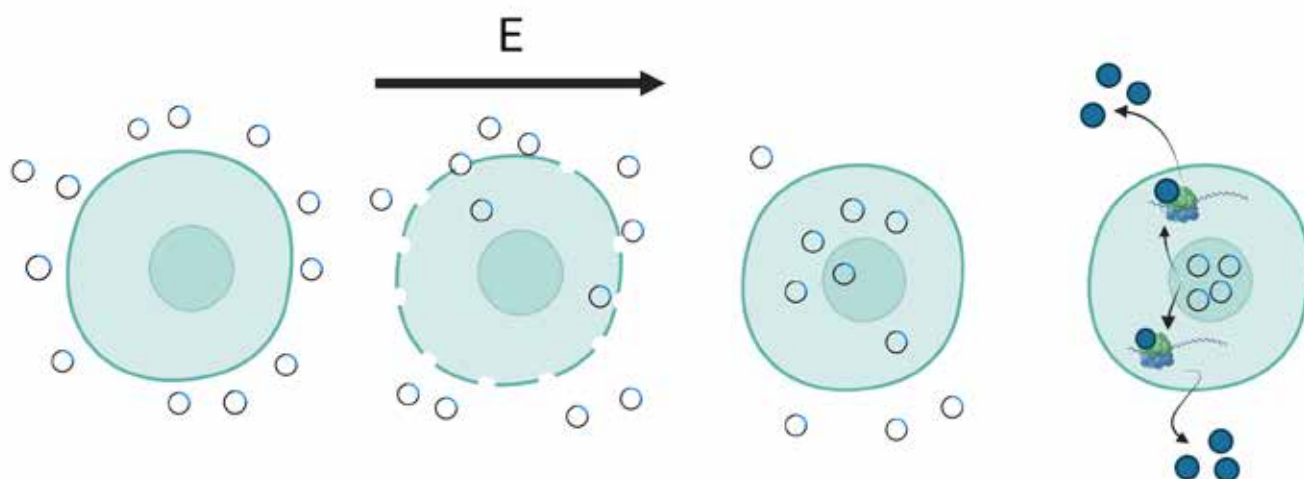


ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Izvirni
znanstveni
članki

- 6 **Stališča onkologov o bolniški odsotnosti bolnic z rakom dojk, ki so v delovnem razmerju / *Oncologists' attitudes about sick leave in patients with breast cancer who are returning to work***
Ratoša Ivica, Grašič Kuhar Cvetka

Pregledni
strokovni
članki

- 12 **Genska terapija v onkologiji, prvi razvojni koraki v Sloveniji / *Gene therapy in oncology, first steps of development in Slovenia***
Čemažar Maja, Jesenko Tanja, Bošnjak Maša, Markelc Boštjan, Kamenšek Urška, Kranjc Brezar Simona, Kos Špela, Lampreht Tratar Urša, Žnidar Katarina, Renčelj Andrej, Matkovič Urška, Valant Teja, Levpušček Kristina, Modic Živa, Komel Tilen, Božič Tim, Kešar Urša, Starešinič Barbara, Uršič Valentinuzzi Katja, Savarin Monika, Strojjan Primož, Gašljevič Gorana, Ota Maja, Grošelj Aleš, Jamšek Črt, Hudej Rosana, Peterka Matjaž, Smrekar Frenk, Hubad Barbara, Hosta Marjan, Kužnik Jaka, Hosta Lojze, Miklavčič Damijan, Reberšek Matej, Cvetkoska Aleksandra, Zajc Anja, Dermol-Černe Janja, Tozon Nataša, Milevoj Nina, Nemeč Svete Alenka, Serša Gregor

Prikazi
primerov

- 22 **Neoperativni pristop (watch & wait) po zaključenem totalnem neoadjuvantnem zdravljenju raka danke: prikaz primera / *Watch & Wait approach following total neoadjuvant therapy of rectal cancer: a case report***
Meden Boltežar Anja, Anderluh Franc, Velenik Vaneja

Smernice

- 28 **Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem / *Recommendations for the dental management of adult patients with head and neck cancer in Slovenia treated with radiation therapy***
Fidler Aleš, Aničin Aleksander, Didanović Vojko, Dovšak Tadej, Gašpirč Boris, Grošelj Aleš, Kansky Andrej, Koren Matic, Krapež Jana, Kuralt Hojka, Kuralt Marko, Lanišnik Boštjan, Mance Kristan Romana, Pavčič Jošt, Prodnik Luka, Pukl Peter, Ostrc Tadej, Kuhar Milan, Skalerič Eva, Šifrer Robert, Skopec Valerija, Strojjan Primož

Smernice

34 **Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi /** *Recommendations for diagnosis and treatment of patients with malignant lymphoma*

Jezeršek Novaković Barbara, Boltežar Lučka, Gašljevič Gorana, Grčar Kuzmanov Biljana, Jagodic Monika, Južnič Šetina Tanja, Kloboves Prevodnik Veronika, Kos Gregor, Miljković Milica, Pahole Jana, Rožman Samo, Rugelj Urška, Skoblar Vidmar Marija, Smrdel Uroš, Štrbac Daniela, Toplak Miha, Zadravec Zaletel Lorna, Dolenc Voljč Mateja

76 **Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice /** *Updated recommendations for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer*

Bešič Nikola, Grošel Alenka, Perhavec Andraž, Doma Andrej, Schwarzbartl-Pevc Andreja, Klevišar Ivančič Andreja, Vogrin Andrej, Vidergar-Kralj Barbara, Gazić Barbara, Perić Barbara, Krhin Blaž, Grašič Kuhar Cvetka, Pirnat Edvard, Žagar Ivana, Blazina Jerca, Zevnik Katarina, Bajuk Studen Katica, Zaletel Katja, Strojjan Fležar Margareta, Hočevar Marko, Kokalj Marko, Dremelj Marta, Glumac Nebojša, Blatnik Olga, Gabersček Simona, Pavlović Đokić Snežana, Klopčič Ulrika, Kloboves-Prevodnik Veronika, Čekić Zorica

Navodila avtorjem

112 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997. Revija objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme. S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela.

Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema preko 9.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije. Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS).

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL

Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis. The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.

With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems. By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work.

By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 9,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website. Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support.

Onkologija is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

Izdajatelj / Publisher

Onkološki inštitut Ljubljana / Institute of Oncology Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Naslov uredništva / Editorial office

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
Email: vvelenik@onko-i.si
Tel: +386 1 5879 297

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

Uredniški odbor / Editorial board

Nina Boc, Maja Čemažar, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugič, Veronika Kloboves Prevodnik, Viljem Kovač, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Primož Strojjan

Prevajalec in lektor angleškega jezika / Translator and proofreader of English version:

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

Tisk / Printing

Tisk Znidarič d.o.o

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

<https://revijaonkologija.si/>
www.onko-i.si/onkologija/
www.onko-i.si/eng/onkologija/

Revija je odprtodostopna - diamantni odprti dostop.
Open access journal - diamond open access.

Revija je natisnjena na brez kislini papir.
The journal is printed on acid-free paper.

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 9.750 izvodov.
The journal is published twice a year in 9.750 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS).
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research agency (ARRS).

ISSN 1408-1741 (Print)
ISSN 1581-3215 (Online)

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99



*Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Genska terapija v onkologiji, prvi razvojni koraki v Sloveniji.
The cover illustration is related to the content of the article Gene therapy in oncology, first steps of development in Slovenia.
Created with BioRender.com.*

Stališča onkologov o bolniški odsotnosti bolnic z rakom dojk, ki so v delovnem razmerju

Oncologists' attitudes about sick leave in patients with breast cancer who are returning to work

Ratoša Ivica^{1, 2}, Grašič Kuhar Cvetka^{2, 3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

E-mail: iratoso@onko-i.si

Poslano / Received: 13.2.2022

Sprejeto / Accepted: 16.3.2022

doi:10.25670/oi2022-001on

IZVLEČEK

Izhodišče: Optimizacija rehabilitacije onkoloških bolnikov in njihova vrnitev na delo sta pomembni tako zaradi izboljšanja počutja te ranljive skupine kot tudi zaradi zmanjšanja družbenih in finančnih vplivov na celotno družbo. Osebe, ki so prebolele raka, se poskušajo po zdravljenju vrniti na delo in znova vzpostaviti nekdanjo strukturo vsakdanjega življenja. Z raziskavo smo želeli razkriti stališča onkologov do bolniške odsotnosti bolnic z rakom dojk.

Metode: Med slovenskimi onkologi, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnic z rakom dojk, smo izvedli krajšo anonimno spletno anketo o stališčih do bolniške odsotnosti omenjenih bolnic.

Rezultati: Na spletno anketo je od 52 povabljenih onkologov odgovorilo 24 (46,2 %), od tega 8 (33,3 %) specialistov internistične onkologije, 9 (37,5 %) specialistov onkologije z radioterapijo in 7 (29,2 %) specialistov kirurgov. Stališče onkologov, ocenjeno z 10-stopenjsko Likertovo lestvico, je, da sta pogovor z bolnico in obravnava vprašanj o vrnitvi na delovno mesto zelo pomemben del celostne obravnave (povprečna ocena 8,4/10). Hkrati pa ocenjujejo, da je razmerje med časom, ki ga imajo vsakodnevno na voljo za obravnavo bolnic z rakom dojk, in časom, ki ga lahko posvetijo vprašanjem o bolniški odsotnosti med zdravljenjem ali po zaključenem zdravljenju, slabo (povprečna ocena 3,6/10). Sorazmerno pogosto se srečujejo s t. i. pritiski bolnic zaradi podajanja mnenj v zvezi z bolniško odsotnostjo ali invalidsko upokojitvijo (povprečna ocena 6,5/10). V vprašalniku so bili prav tako zbrani predlogi za dolžino bolniškega staleža, upoštevajoč vrsto in zahtevnost zdravljenja ter individualne dejavnike. Predlagana je bila skupina strokovnjakov, ki bi sestavljala multidisciplinaren tim za obravnavo bolnic z bolniškim staležem.

Zaključki: Pri obravnavi onkoloških bolnikov in presoji vrnitve na delo je nujen individualno prilagojen multidisciplinarni pristop. V pričujoči raziskavi so zbrana stališča onkologov o obravnavi bolnic z rakom dojk, ki so v delovnem razmerju, ki so lahko podlaga za nadaljnje raziskovanje.

Ključne besede: rak dojk, zdravljenje, bolniški stalež, bolniška odsotnost, rehabilitacija, vrnitev na delo

ABSTRACT

Starting point: Optimizing rehabilitation and return to work for patients with cancer is critical for both enhancing the well-being of this vulnerable population and decreasing social and financial costs on society as a whole. People who have survived cancer attempt to return to work and re-establish the former structure of their daily lives. In this article, we will look at oncologists' perspectives on sick leave for patients following breast cancer diagnosis.

Methods: We conducted a small anonymous online survey on attitudes towards sick leave among Slovenian oncologists involved in the treatment of patients with breast cancer.

Results: Twenty-four (46.2%) of 52 invited oncologists answered the online survey, including 8 (33.3%) medical oncologists, 9 (37.5%) radiation oncologists, and 7 (29.2%) surgeons. The position of the oncologists, as measured on a 10-point Likert scale, is that communicating with patients and addressing their issues upon returning to work is a critical component of oncological care (average score 8.4/10). Simultaneously, they are of the opinion that the ratio of time allocated to patients with breast cancer to time available for sick leave discussions during or after treatment is insufficient (average score 3.6/10). They experience "pressure" from

patients regarding an opinion on sick leave or disability retirement on a relatively frequent basis (average score 6.5/10). Additionally, the questionnaire included recommendations for the duration of sick leave, taking into account the nature and complexity of the therapy, as well as individual factors. It was proposed that a group of specialists constitute a multidisciplinary board to evaluate patients on sick leave.

Conclusion: When treating patients with cancer and determining their return to work, an individualized interdisciplinary approach is critical. The purpose of this study is to elicit oncologists' perspectives on the treatment of patients with breast cancer who are in an employment relationship, which will serve as a foundation for future research.

Keywords: breast cancer, treatment, sick leave, rehabilitation, return to work

UVOD

Rak je v Sloveniji in preostalem razvitem svetu velik javnozdravstveni problem. Leta 2018 je v Sloveniji za rakom zbolelo skoraj 16 tisoč ljudi, nekaj več kot šest tisoč pa jih je umrlo. Istega leta je med nami živelo 116 tisoč ljudi, ki so kadarkoli zboleli za enim od rakavih obolenj [1]. Spodbudno pa je, da se kazalniki izida bolezni bolnikov z rakom izboljšujejo. Ključna dejavnika za preživetje bolnikov z rakom sta še vedno starost in stadij ob diagnozi, pomembna pa sta tudi zgodnejša diagnostika in napredek pri sistemskem zdravljenju. Petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojke se je v zadnjih 20 letih povečalo za 10 odstotnih točk [1]. Ob naraščajoči incidenci, kakor tudi čedalje boljšem izidu zdravljenja, lahko pričakujemo, da bo prevalenca bolnikov z rakom v Sloveniji v naslednjih letih še naraščala. Vse več bolnikov z rakom je ozdravljenih, a jih v vsakdanjem življenju lahko ovirajo dolgoročne posledice zdravljenja, ki se izražajo z različnimi simptomi in motnjami v fizičnem in psihičnem delovanju [2].

Vrnitev na delo po zdravljenju zaradi raka pomeni izboljšanje dobrega počutja posameznika (vključno z duševnim zdravjem) ter zmanjšanje finančne izgube zanj in za delovne organizacije. Hkrati pa je manjše tudi socialno-ekonomsko breme na celotno družbo. Osebe, ki so prebolele raka in se na delovno mesto ne vrnejo, pogosteje trpijo za depresivnimi motnjami, anksioznostjo in drugimi vrstami duševnih stisk [3].

V Sloveniji so upravičene odsotnosti z dela zaradi raka dolgotrajne. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je povprečno trajanje bolniške odsotnosti (upoštevajoč absentizem, zdravstveni absentizem, bolniški stalež, bolniško odsotnost) za zaposlene ženske, pri katerih je kot osnovni razlog odsotnosti naveden »neoplazme«, za 48,9 dneva daljše v primerjavi z vsemi možnimi razlogi zadržanosti od dela (62,6 dneva proti 13,7 dneva) [4]. Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela (kjer je kot razlog naveden »neoplazme«), se je v obdobju 2016–2020 v primerjavi z obdobjem 2011–2015 podaljšalo z 58,5 dneva na 66,7 dneva. Leta 2020 pa je povprečno trajala celo 88,7 dneva (leto 2020 pomeni tudi začetek pandemije covid-19, vendar bi tu vzročno povezavo morali raziskati). Za zaposlene, pri katerih je razlog odsotnosti »neoplazme«, se povečuje tudi odstotek izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca (odstotek bolniškega staleža), ki je leta 2016 znašal 0,29 %, leta 2020 pa že 0,41 % [4]. Povprečno število dni posamezne odsotnosti se pri ženskah z rakom razlikuje tudi glede na starost. V primerjavi s povprečnim razlogom zadržanosti od dela je zadržanost zaradi razloga »neoplazme« 3,7-krat daljša v starostni kategoriji od 20 do 44 let (10 proti 37 dni), 3,8-krat v starostni kategoriji od 45 do 64 let (22 proti 84 dni) in do 5,9-krat daljša v starostni kategoriji 65 let ali več (27 proti 160 dni) [4].

Izboljšanje kakovosti življenja onkoloških bolnikov je poleg upočasnjevanja povečevanja incidence raka in povečevanja preživetja eden od treh strateških ciljev Državnega programa za obvladovanje raka (DPOR) 2017–2021. Zagotoviti celostno rehabilitacijo onkološkim bolnikom na nacionalni ravni pa je eden od specifičnih ciljev. Na Onkološkem inštitutu od leta 2019 poteka pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke, ki je namenjena presoji izvedljivosti in učinkovitosti v DPOR 2017–2021 predlagane celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov. Multidisciplinarna skupina za celostno rehabilitacijo DPOR je na osnovi novega koncepta celostne rehabilitacije, ki sledi izvajanju rehabilitacije na osnovi preverjanja potreb bolnika, pripravila strokovna »Priporočila za celostno rehabilitacijo« za bolnice z rakom dojke za 14 različnih sklopov posledic onkološkega zdravljenja, ki so pripravljena na osnovi tujih smernic in domačega strokovnega znanja. Pilotna raziskava vključuje tudi obravnavo bolnic, ki so v delovnem razmerju, in njihovo poklicno rehabilitacijo [5].

Ker se onkologi zelo pogosto srečujemo z različnimi dilemami glede dajanja priporočil za bolniško odsotnost bolnic z rakom dojke, je bilo leta 2021 v zgoraj omenjeni pilotni raziskavi izvedeno strokovno izobraževanje »Bolniška odsotnost in celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojke«. Ob tej priložnosti smo pripravili kratko spletno anketo, namenjeno onkologom. Njene izsledke želimo predstaviti v pričujočem članku.

METODE

Spletna raziskava je potekala v začetku leta 2021. Vsi postopki raziskave so bili v skladu z etičnimi standardi ter s Helsinško deklaracijo iz leta 1964 in njenimi poznejšimi dopolnitvami. Vprašalnik, sestavljen iz desetih vprašanj, je bil namenjen zdravnikom, ki se v svoji specialnosti ukvarjajo z zdravljenjem raka dojke in so člani Senološke sekcije Slovenskega zdravniškega društva (specialistom internistične onkologije, specialistom kirurgom, specialistom ginekologom in porodničarjem in specialistom onkologije z radioterapijo). Zdravniki, zaposleni v različnih zdravstvenih zavodih v Sloveniji, so po elektronski pošti prejeli vabilo za sodelovanje in povezavo do spletnega vprašalnika. Vprašanja, na katera so odgovarjali zdravniki, so se vsa nanašala na obravnavo bolnic z rakom dojke. Zdravniki so odgovarjali na vprašanja o pomembnosti celostne obravnave bolnic z rakom dojke, o pogostosti obravnav in pogovorov v zvezi z bolniškim staležem ali invalidsko upokojitvijo ter o tem, kako pogosto se srečujejo s »pritiski« bolnic. Povprašali smo jih za mnenje o vključitvi družinskih zdravnikov, specialistov različnih strokovnih sodelavcev pri obravnavi bolnice. Odgovore onkologov smo merili z 10-stopenjsko Likertovo lestvico [6, 7]. Zastavili smo tudi odprta vprašanja o predvidenem trajanju posamezne odsotnosti glede na zahtevnost zdravljenja (operacija ± kemoterapija ± obsevanje). Pri obdelavi podatkov smo uporabili opisno statistiko, frekvenčne tabele in izračune odstotnih deležev posameznih odgovorov. Za izračun nekaterih podatkov in izdelavo slik smo uporabili program Microsoft® Excel® for Office 365, verzija 1812 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way Redmond, WA, USA).

REZULTATI

Spletni vprašalnik je po elektronski pošti prejelo 52 zdravnikov, od tega jih je na vprašanja odgovorilo približno polovica (N = 24; 46,2 %). Po strukturi glede na specializacijo je na vprašanja odgovorilo 8 (33,3 %) specialistov internistične onkologije, 9 (37,5 %) specialistov onkologije z radioterapijo in 7 (29,2 %) specialistov kirurgov. Večina zdravnikov, ki je odgovorila na vpra-

šalnik, se s pogovori o zadržanosti z dela zaradi bolezni srečuje tedensko (58,3 %), nekoliko manj mesečno (29,2 %) in najmanj dnevno (12,5 %). Stališče onkologov je, da sta pogovor z bolnico in obravnava vprašanj o vrnitvi na delovno mesto zelo pomembni deli celostne obravnave bolnic z rakom dojk (povprečna ocena 8,4 na Likertovi lestvici), in večina jih tudi spodbuja čimprejšnjo vrnitev bolnic v delovno okolje. Po drugi strani pa so ocenili, da je razmerje med časom, ki ga imajo vsakodnevno na voljo za obravnavo bolnic z rakom dojk, in časom, ki ga lahko posvetijo vprašanjem o bolniški odsotnosti med zdravljenjem ali po zaključenem zdravljenju, slabo (povprečna ocena 3,6). Ocenili so, da se sorazmerno pogosto srečujejo s t. i. pritiski in nerealnimi pričakovanji bolnic v zvezi z bolniško odsotnostjo ali invalidsko upokojitvijo (npr. s »pritiski«, da napišejo ugodno zdravniško mnenje). Na lestvici, kjer je bila številka 1 definirana kot »nikoli«, številka 10 pa »zelo pogosto se srečujem«, je bila skupna povprečna ocena za vse zdravnike 6,5. Najpogosteje se s takimi težavami srečujejo specialisti internistične onkologije (8,3), nekoliko manj pogosto specialisti onkologije z radioterapijo (6,2) in najmanj specialisti kirurških strok (4,8).

Zdravniki so odgovarjali na odprto vprašanje o dolžini posamezne bolniške odsotnosti po operativnem posegu, obsevanju in sistemskem zdravljenju. Stališče onkologov je, da je pri oceni zadržanosti od dela za bolnice z rakom dojk pomembno upoštevati več dejavnikov, med njimi so bili najpogosteje navedeni:

- **OBSEŽNOST OPERATIVNEGA POSEGA** dojke (biopsija, tumorektomija ali ablacija dojke, morebitna rekonstrukcija s tkivnim razširjevalcem ali lastnim tkivom) in obseg operacije aksile (biopsija varovalnih bezgavk ali disekcija aksilarnih bezgavk).
- **POOPERATIVNI ZAPLETI:** celjenje rane, zapleti s seromi, okužbe, gibljivost ramenskega sklepa, bolečine v rami, roki, v operirani dojki ali mamarni regiji, limfedem roke ali dojke.
- **SISTEMSKA TERAPIJA:** vrsta, trajanje in intenzivnost terapije (kemoterapija, hormonska terapija, biološka terapija).
- **OBSEVANJE:** neželeni učinki (npr. bolečine, utrujenost, radiodermatitis).
- **STADIJ BOLEZNI:** zgodnji rak, razsejan rak (simptomi napredovalega raka).
- **STANJE ZMOGLJIVOSTI** bolnice in **PRIDRUŽENE BOLEZNI**.
- **INDIVIDUALNI DEJAVNIKI, vključujoč osebne lastnosti in želje bolnice:** motivacija, dobro počutje, veselje do dela v službi, utrujenost, starost, upoštevanje priporočil med zdravljenjem, (nerealna) pričakovanja in omejitve zaradi bolezni ali zdravljenja, uskladitev zdravljenja s preostalimi obveznostmi npr. – skrb za otroke, družino.

- **FINANČNO STANJE** ter **NARAVA DELA**, ki ga opravlja bolnica: težko fizično delo ali manj zahtevna dela, razmere za delo (mraz, vročina, delo od doma, stiki z ljudmi), omogočena pavza med delom ter razgibavanje, fleksibilnost dela in možnost prilagoditve delovnega mesta, finančni vzgibi.

V Tabeli 1 so, upoštevajoč zgornje dejavnike, zbrani predlogi trajanja zadržanosti od dela po operativnem posegu zaradi raka dojk.

V zvezi z opravljanjem pridobitnega dela med zdravljenjem s kemoterapijo je večina onkologov mnenja, da so bolnice med zdravljenjem na bolniški odsotnosti. Pridobitno delo je izjemoma možno za tiste bolnice, ki si to želijo in prejema manj intenzivno citostatsko terapijo ter niso imunsko kompromitirane. Med prejetjem dopolnilne hormonske terapije lahko bolnice opravljajo pridobitno delo, vendar je pogosto zaradi neugodnih neželenih učinkov (npr. nespečnosti, splošne utrujenosti (pomanjkanja energije), vročinskih oblivov, bolečin v sklepih, rami in/ali roki, limfedema, senzoričnih motenj v prstih ter težav s spominom, koncentracijo in zaradi motenj razpoloženja) priporočljiva prilagoditev delovnega mesta in delovnih nalog, kakor tudi krajši delovnik. Za bolnice na zdravljenju z obsevanjem so priporočila podobna. Tudi med obsevanjem so pomembni stanje zmogljivosti bolnice, morebitna prisotnost utrudljivosti ter drugi neželeni učinki obsevanja (bolečina, vnetje kože). Prav tako sta pomembni želja in motivacija bolnice, da delo še naprej opravlja. Ob tem sta bili izpostavljeni fleksibilnost zaposlitve in dobra komunikacija z delodajalcem, navsezadnje pa tudi bližina obsevalnega centra in kombinacija z drugimi neodložljivimi obveznostmi bolnice (npr. skrb za šoloobvezne otroke oziroma druge družinske člane).

Stališče onkologov je, da je izjemnega pomena dobro sodelovanje s specialistom družinske medicine, ki v celoti vodi upravičeno zadržanost od dela zaradi bolezni. Predlog multidisciplinarnega tima, ki bi sodeloval v celostni obravnavi bolnic z rakom dojk, ki so v delovnem razmerju, je predstavljen na Sliki 1. Predlog vključuje tudi aktivno vlogo delodajalca in različnih podpornih služb.

DISKUSIJA

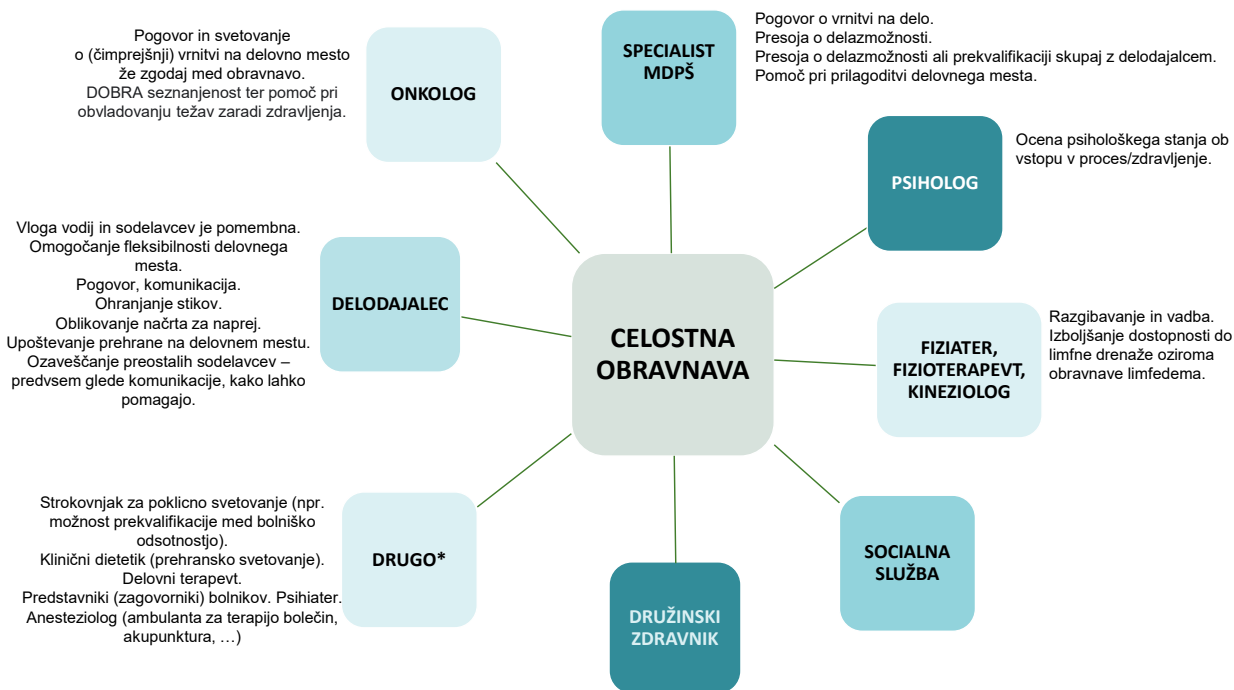
V članku smo predstavili stališča onkologov do bolniške odsotnosti bolnic z rakom dojk. Ugotovili smo, da je večina onkologov zelo naklonjena celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojk, ki so v delovnem razmerju. Izpostavljene so bile določene pomanjkljivosti celostne obravnave iz perspektive zdravnika, med njimi časovna obremenjenost zdravnikov pri obravnavi bolnic, nerealna pričakovanja bolnic ter »pritiski« v zvezi s trajanjem bolniškega staleža ali v zvezi z izdajanjem priporočil za invalidsko upokojitev.

V različnih evropskih državah so potrdili, da so najdaljše odsotnosti z dela prav pri bolnicah z rakom dojk, po nekaterih podatkih so te odsotnosti lahko dolgotrajne, saj v približno 16 % primerov trajajo tudi do 5 let [8–10]. Natančnejši podatki o

Tabela 1: Predlogi trajanja zadržanosti od dela po operativnem posegu.

OPERATIVNI POSEG	Predlog trajanja bolniškega staleža
MANJŠI KIRURŠKI POSEGI (biopsija, tumorektomija, odstranitev varovalne bezgavke)	1 do 3 mesece
MASTEKTOMIJA brez disekcije, brez rekonstrukcije	1 mesec
MASTEKTOMIJA z rekonstrukcijo ali aksilarna limfadenektomija	2 do 4 mesece

Slika 1: Predlog strokovnjakov, ki bi sestavljali »MULTIDISCIPLINARNI TIM« s ciljem izboljšanja celostne obravnave bolnic z rakom dojke, ki so v delovnem razmerju, in njihove vrnitve na delo. Kratice: MDPŠ = Medicina dela, prometa in športa.



trajanju bolniške odsotnosti, invalidski upokojitvi ali vrnitvi na delo za bolnice z rakom dojke v Sloveniji na spletnem portalu NIJZ niso prosto dostopni. Po podatkih spletnega portala pa lahko razberemo, da so najdaljša obdobja bolniškega staleža zabeležena pri najstarejših delovno aktivnih prebivalkah Slovenije. Znano je, da se prebivalstvo Slovenije stara [11]. Hkrati pa se stara delovna sila, saj se upokojitvena starost zvišuje. Leta 2015 je delež aktivne populacije (nad 55 let) znašal že 13,5 %. Ker se delež starejših delavcev povečuje, je posledično tudi več primerov dolgega bolniškega staleža [11]. Pomembno je tudi to, da skoraj dve tretjini bolnic z rakom dojke zbolita po 55. letu [12].

V naši raziskavi smo izpostavili številne dejavnike, ki vplivajo na vrnitev na delo po zaključenem zdravljenju bolnic z rakom dojke. Bolnice imajo posledice lokalnega kirurškega in obsevalnega zdravljenja, ki lahko preprečujejo njihovo delovno sposobnost. Med najpogostejšimi simptomi so raznovrstne bolečine (v roki, rami, pazduhi) in limfedem. Med simptomi sistemskega zdravljenja so najpogostejši kognitivna disfunkcija (motnja koncentracije, spomina) in pomanjkanje energije oz. splošna utrujenost (*angl. fatigue*). Vrnitev na delo po zdravljenju zaradi raka je povezana še z mnogo drugimi dejavniki. V literaturi so bili podobno izpostavljeni predvsem socialno-demografski dejavniki (starost, izobrazba, spol, finančno stanje, podpora družine in prijateljev), osebnost posameznika (duševno funkcioniranje, dojemanje bolezni in zdravljenja, osebna motivacija in pričakovanja), delovno mesto (težja fizična obremenitev na delu, možnost prilagoditve delovnega mesta, fleksibilnost, status oziroma prekarnost zaposlitve pred zdravljenjem, zadovoljstvo z zaposlitvijo, stres, podpora sodelavcev in delodajalca, velikost podjetja), stadij raka ter intenzivnost prejetega zdravljenja (vrsta operacije ± kemoterapija ± obsevanje) in drugi dejavniki (nasvet zdravnika

itd.). Poleg zgoraj navedenih ugotovitev pa navajajo še utrujenost, prisotnost depresije ali drugih pridruženih bolezni, pogoste bolniške odsotnosti že pred diagnozo raka dojke, diskriminacijo na delovnem mestu ter finančno neodvisnost [2,8–10,13–16]. Schmidt in sod. so pri bolnicah z rakom dojke ugotovili povezanost simptomov depresije, simptomov težav z rokami, nižje izobrazbe in mlajše starosti z nižjo vrnitvijo na delovno mesto po enem letu [17].

Večina oseb, ki so prebolele raka, se po zdravljenju želi vrniti na delo in znova vzpostaviti nekdanjo strukturo vsakdanjega življenja. Raziskave kažejo, da se večina bolnikov dejansko vrne na delo oziroma ostane v službi [3,14], vendar je tveganje brezposelnosti 1,4-krat večje med ljudmi, ki so preboleli raka, kot med zdravimi kontrolnimi skupinami [2]. Bolnice po zdravljenju zaradi raka dojke se v prvem letu na delo vrnejo v 43–93 %, vendar se trend vrnitve na delo med posameznimi državami razlikuje [16]. Vrnitev na delo je namreč povezana tudi z zdravstvenim zavarovanjem, ki ga zagotavljajo delodajalci oziroma javni zdravstveni sistemi, ter s pripadnostjo sindikatu. Stopnja vrnitve na delo v prvem letu po diagnozi je tako najvišja v Združenih državah Amerike (kjer je prisoten tudi strah pred izgubo zdravstvenega zavarovanja po zdravljenju raka), najnižja pa v evropskih državah [16].

V literaturi so opisane tudi različne intervencije, ki bi omogočile lažji prehod bolnic z rakom dojke nazaj na delovno mesto [18]. Izpostavljena je pomembnost interdisciplinarne in dinamične obravnave vrnitve na delo, ki vključuje onkološke, psihološke, socialne, finančne, poklicne in ergonomске vidike [18–21] ter zgodnje poklicne rehabilitacije [22]. Po podatkih iz literature multidisciplinarni tim celostne obravnave bolnic po zaključenem zdravljenju zaradi raka dojke vključuje najmanj onkologa, fizioterapevta, psihologa, specialista medicine prometa, dela in športa

ter predstavnika delodajalca [20]. V naši raziskavi smo, poleg delodajalca, v sestavo multidisciplinarnega tima predlagali širšo skupino strokovnjakov. Projekt celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov, ki trenutno poteka le pri bolnicah z rakom dojke, ima v sestavi že številne strokovnjake. Izsledki projekta nam bodo dali koristne informacije za nadaljnje usmeritve za optimalno obravnavo vseh onkoloških bolnikov med zdravljenjem in po zaključenem zdravljenju.

ZAKLJUČEK

Razpoznavna različnih simptomov in okvar po zaključenem onkološkem zdravljenju in ustrezna zgodnja rehabilitacija sta pomembni z vidika kakovosti življenja bolnikov in vrnitve v delovno okolje. Najustreznejši pristop vidimo v individualni obravnavi v sklopu multidisciplinarnega tima, ki predlaga bolnici prilagojen način rehabilitacije in prilagoditve na delovnem mestu, ki ustrezajo bolnikovim zmožnostim. S tem bi lahko zmanjšali trend dolgotrajne bolniške odsotnosti, ki ima neugodne posledice ne samo za posameznika in njegovo družino, ampak za celotno družbo.

LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
- Rehabilitation and return to work after cancer - instruments and practices. Observatory Report European Agency for Safety and Health at Work - EU- OSHA 1. n. d. doi:10.2802/170868.
- Lieb M, Wunsch A, Schieber K, Bergelt C, Faller H, Geiser F, et al. Return to work after cancer: Improved mental health in working cancer survivors. *Psychooncology* 2022. doi:10.1002/pon.5877.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje [podatkovna baza na internetu]. Pridobljeno s spletne strani 27.2.2022 <https://www.nijz.si/>.
- Bešić N, Borštnar S, Homar V, Mlakar-Mastnak D, Mavrič Z, Mozetič A, et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021. Pridobljeno s spletne strani 27.2.2022 <https://www.onko-i.si/klinicne-poti.si>.
- Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 22 140:55.
- Jamieson S. Likert scales: how to (ab)use them. *Med Educ* 2004; 38: 1217–8. doi:10.1111/j.1365-2929.2004.02012.x.
- Eaker S, Wigertz A, Lambert PC, Bergkvist L, Ahlgren J, Lambe M. Breast cancer, sickness absence, income and marital status. A study on life situation 1 year prior diagnosis compared to 3 and 5 years after diagnosis. *PLoS One* 2011;6:e18040. doi:10.1371/journal.pone.0018040.
- Kvillemo P, Mittendorfer-Rutz E, Bränström R, Nilsson K, Alexanderson K. Sickness Absence and Disability Pension After Breast Cancer Diagnosis: A 5-Year Nationwide Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35: 2044–52. doi:10.1200/JCO.2015.66.0613.
- Gernaat SAM, Johnsson A, Altena R, Wilking U, Hedayati E. Sickness absence and disability pension among swedish women prior to breast cancer relapse with a special focus on the roles of treatment and comorbidity. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021; 30:e13353. doi:10.1111/ecc.13353.
- Statistični Urad Republike Slovenije [podatkovna baza na internetu]. Pridobljeno s spletne strani 27.2.2022 <https://www.stat.si/statweb>
- Zadnik V, Primc Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [podatkovna baza na internetu]. Pridobljeno s spletne strani 27.2.2022 <http://www.slora.si/osnovni-podatki-o-posameznem-raku2>
- Figueredo J-M, García-Ael C, Gragnano A, Topa G. Well-Being at Work after Return to Work (RTW): A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 7490. doi:10.3390/ijerph17207490.
- Bouknight RR, Bradley CJ, Luo Z. Correlates of return to work for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 345–53. doi:10.1200/JCO.2004.00.4929.
- Johnsson A, Fornander T, Rutqvist L-E, Olsson M. Work status and life changes in the first year after breast cancer diagnosis. *Work* 2011; 38: 337–46. doi:10.3233/WOR-2011-1137.
- Islam T, Dahlui M, Majid H, Nahar A, Mohd Taib N, Su T, et al. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: S8. doi:10.1186/1471-2458-14-S3-S8.
- Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, Steindorf K. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; 28: e13051. doi:10.1111/ecc.13051.
- de Boer AGEM, Taskila TK, Tamminga SJ, Feuerstein M, Frings-Dresen MHW, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2017. doi:10.1002/14651858.CD007569.pub3.
- Porro B, Durand M-J, Petit A, Bertin M, Roquelaure Y. Return to work of breast cancer survivors: toward an integrative and transactional conceptual model. *J Cancer Surviv* 2021; 1–14. doi:10.1007/s11764-021-01053-3.
- Campagna M, Loscerbo R, Pilia I, Meloni F. Return to Work of Breast Cancer Survivors: Perspectives and Challenges for Occupational Physicians. *Cancers (Basel)* 2020; 12. doi:10.3390/cancers12020355.
- Algeo N, Bennett K, Connolly D. Rehabilitation interventions to support return to work for women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021; 21: 895. doi:10.1186/s12885-021-08613-x.
- Cenik F, Mähr B, Palma S, Keilani M, Nowotny T, Crevenna R. Role of physical medicine for cancer rehabilitation and return to work under the premise of the “Wiedereingliederungsteilzeitgesetz”. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 455–61. doi:10.1007/s00508-019-1504-7.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Genska terapija v onkologiji, prvi razvojni koraki v Sloveniji

Gene therapy in oncology,
first steps of development in Slovenia

Čemažar Maja^{1, 2}, Jesenko Tanja^{1, 3}, Bošnjak Maša^{1, 4},
Markelc Boštjan^{1, 5}, Kamenšek Urška^{1, 6}, Kranjc Brezar
Simona^{1, 3}, Kos Špela¹, Lampreht Tratar Urša¹, Žnidar
Katarina¹, Renčelj Andrej¹, Matkovič Urška¹, Valant Teja¹,
Levpušček Kristina^{1, 3}, Modic Živa^{1, 3}, Komel Tilen^{1, 3},
Božič Tim^{1, 3}, Kešar Urša^{1, 3}, Starešinič Barbara^{1, 3}, Uršič
Valentinuzzi Katja^{1, 6}, Savarin Monika^{1, 2}, Strojjan Primož^{1, 3},
Gašljevič Gorana¹, Ota Maja¹, Grošelj Aleš⁷, Jamšek Črt⁷,
Hudej Rosana⁸, Peterka Matjaž⁸, Smrekar Frenk⁹,
Hubad Barbara⁹, Hosta Marjan¹⁰, Kužnik Jaka¹⁰, Hosta
Lojze¹⁰, Miklavčič Damijan¹¹, Reberšek Matej¹¹, Cvetkoska
Aleksandra¹¹, Zajc Anja¹¹, Dermol-Černe Janja¹¹, Tozon
Nataša¹², Milevoj Nina¹², Nemeč Svete Alenka¹², Serša
Gregor^{1, 5}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

⁶Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

⁷Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁸Center odličnosti za biosenzoriko, instrumentacijo in procesno kontrolo (COBIK), Mirce 21, 5270 Ajdovščina

⁹JAFRAL d.o.o., Stegne 13A, 1000 Ljubljana

¹⁰Iskra PIO, Trubarjeva c. 5, 8310 Šentjernej

¹¹Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška 25, 1000 Ljubljana

¹²Klinika za male živali, Veterinarska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Gerbičeva ulica 60, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.

E-mail: gserša@onko-i.si

Poslano / Received: 10.4.2022

Sprejeto / Accepted: 17.4.2022

doi:10.25670/oi2022-002on

IZVLEČEK

Genska terapija postaja čedalje bolj zanimiva tudi v onkologiji. Med aplikacijami je morda najzanimivejša imunostimulacija. Pripravimo lahko plazmidno DNA, ki nosi zapis za različne imunostimulatorne molekule, ki jih vnesemo v celice tumorjev ali normalnih tkiv. Ta tkiva postanejo proizvajalci teh molekul, ki lahko delujejo lokalno ali pa se izločajo tudi sistemsko v krvni obtok. Ker plazmidna DNA ne prehaja celične membrane, so potrebni dostavni sistemi, virusni ali nevirusni. V naših študijah uporabljamo predvsem nevirusni dostavni sistem – elektroporacijo.

Interleukin 12 (IL-12) je eden od zanimivih citokinov, za katerega je znano protitumorsko delovanje s spodbujanjem imunskega odziva in antiangiogenim delovanjem. Namen projekta SmartGene.si je bil pripraviti plazmid z zapisom za interleukin 12 (plazmid phIL12) in pripraviti vse potrebno za njegovo klinično testiranje za zdravljenje kožnih tumorjev. V konzorciju smo združili moči s partnerji z akademskega in industrijskega področja. Treba je bilo pripraviti plazmid za uporabo v humani onkologiji po zahtevah Evropske agencije za zdravila (EMA). Za prijavo klinične študije na Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) smo morali izvesti tudi vse neklinične raziskave o varnosti in učinkovitosti zdravila. Nato je bilo treba razviti postopek priprave zdravila, zagotoviti primerne prostore za pripravo in izvedbo postopka priprave zdravila.

V treh letih smo dosegli vse te zastavljene cilje in dobili dovoljenje za izvajanje klinične študije na kožnih tumorjih, ki ga je izdala JAZMP na osnovi pozitivnega mnenja Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Zdaj poteka klinična študija faze I preizkušanja plazmida phIL12 na kožnih tumorjih glave in vratu z namenom preveriti varnost in sprejemljivost genskega elektro-prenosa plazmida v tumorje. Cilj študije je prav tako določiti primeren odmerek zdravila, ki bi ga v nadaljnji klinični študiji uporabili kot adjuvantno zdravljenje k ablativnim terapijam, kot sta radioterapija ali elektrokemoterapija.

Ključne besede: Genska terapija, interleukin 12, plazmidna DNA, genski elektro-prenos, klinična študija faze I, kožni tumorji glave in vratu

ABSTRACT

Gene therapy is also attracting interest in oncology. Probably the most interesting approach is immunostimulation. Plasmid DNA can be constructed, which is coding for a specific immunostimulatory molecule, which is then delivered into the cells, either in tumour or normal tissue. The transfected tissue then becomes the producer of the molecules encoded in the plasmid. The product is then released from the cells, either locally or systemically into the bloodstream. Since plasmids have hampered transport through the plasma membrane, delivery systems are needed that are either viral or non-viral. In our studies we predominantly use the non-viral transfection system, based on electroporation of the cells.

Interleukin 12 (IL-12) is a cytokine with well-known anti-tumour and anti-angiogenic function. Therefore, in the SmartGene.si project we wanted to construct a plasmid DNA which is coding for IL-12 (plasmid phIL12), and perform all the necessary testing and prepare the documentation for its clinical testing in the treatment of skin tumours. The SmartGene.si consortium comprises partners from academia and industry. In the project it was necessary to prepare the plasmid according to the European Medicinal Agency (EMA) recommendations. For the application for the study approval submitted to the Agency for Medical Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia (JAZMP), it was necessary to perform pharmacological, pharmacokinetic, and efficiency testing of phIL12. Thereafter, we had to develop the process

and the facility, and prepare the drug.

During the last three years, we have achieved all the goals and obtained the approval of the JAZMP for clinical testing of the product phIL12 in humans. We also obtained the approval of the National Ethics Committee. Currently, we are testing phIL-12 in a Phase I clinical protocol on head and neck skin tumours, with the aim to test the safety and feasibility of intratumoral gene electrotransfer of the plasmid phIL12. Another goal of the study is to determine a suitable dose of plasmid that could be used in future studies as adjuvant treatment to ablative therapies such as radiotherapy or electrochemotherapy.

Keywords: Gene therapy, interleukin 12, plasmid DNA, gene electrotransfer, clinical study Phase I, head and neck skin tumours

UVOD

Genska terapija je zelo širok pojem, ki se tesno prepleta tudi s pojmom celično zdravljenje. Cilj obeh je namreč popraviti ali odpraviti neposreden vzrok genetskih bolezni bodisi na ravni molekule DNA bodisi na ravni celične populacije. Gensko terapijo lahko najširše definiramo kot terapijo, s katero vnašamo v celice nukleinske kisline (DNA ali RNA) s terapevtskim namenom. Evropska agencija za zdravila (EMA) definira medicinski produkt za gensko zdravljenje kot »medicinski produkt za napredno zdravljenje«, če izpolnjuje naslednja pogoja:

- vsebuje zdravilno učinkovino, ki vsebuje ali je sestavljena iz rekombinantne nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh za urejanje, popravljanje, nadomestitev, dodajanje ali odstranitev genskega zaporedja
- njegov zdravilni, preprečevalni ali diagnostični učinek zadeva neposredno zaporedje rekombinantne nukleinske kisline, ki ga vsebuje, ali proizvod izražanja genov tega zaporedja.

Zdravila za gensko zdravljenje pa po definiciji EMA ne vključujejo cepiv proti nalezljivim boleznim.

Poleg tega EMA definira še dve vrsti terapije. Prva je somatsko celično zdravljenje, ki vključuje celice ali tkiva, ki so jim bile spremenjene biološke lastnosti. Druga pa vključuje celice oz. tkiva, ki niso namenjena uporabi za iste osnovne funkcije v telesu. Uporabljajo se za zdravljenje, diagnozo ali preventivo bolezni. Poleg celičnega obravnava tudi zdravljenje s tkivnim inženirstvom, ki vključuje celice ali tkiva, spremenjena tako, da se lahko uporabljajo za popravilo, obnovitev ali zamenjavo človeškega tkiva. Med genska zdravljenja se tako uvrščajo tudi cepiva DNA, kadar se uporabljajo za zdravljenje kroničnih nenalezljivih bolezni.

GENSKA TERAPIJA IN DOSTAVNI SISTEMI

Gensko terapijo lahko razvrstimo v dve kategoriji: gensko zdravljenje spolnih in zarodnih celic ter gensko zdravljenje somatskih celic. Pri genskem zdravljenju spolnih celic se vneseni genski material prenese na naslednje generacije, torej postane deden. V večini držav je gensko zdravljenje spolnih celic prepovedano, ker bi s tem spreminjali človeške lastnosti. Pri somatskem genskem zdravljenju se genski material vključi v specifične tarčne (nereproduktivne) celice in se ne prenaša na potomce. Pri takem zdravljenju je učinek genskega zdravljenja omejen na posameznika, ki je gensko zdravljenje prejel.

Ker celice nimajo razvitih transportnih mehanizmov za vnos nukleinskih kislin v celice in ker tuje nukleinske kisline pomenijo »signal nevarnosti« za celico, je za vnos nukleinskih kislin v celice

treba uporabiti vektorje oz. nosilce. Za to se največkrat uporabljajo virusni vektorji, ker imajo specifične mehanizme za vstop v celice, poleg njih pa se uporabljajo tudi nevirusni vektorji, pri katerih dodatno uporabljamo kemične ali fizikalne načine vnosa v tarčne celice.

Pri uporabi virusov kot vektorjev za vnos genske informacije je treba virusom najprej odstraniti patogene gene, ki so odgovorni za razvoj bolezni, in te nadomestiti z zaporedjem DNA ali RNA, ki ga želimo vnesti v celice. Ohraniti pa je treba gene, ki so odgovorni za vstop v celice. Tako pripravljenim virusom rečemo virusni vektorji. Najpogosteje se uporabljajo retrovirusni vektorji, ki se vgradijo v genom gostitelja, adenovirusni vektorji, ki ostanejo episomalno, torej je transdukcija prehodna, adeno-povezani virusni vektorji, ker so majhni in neimunogeni, ter herpes simpleks virusni vektorji zaradi svoje trofičnosti do živčnega tkiva. Z virusnimi vektorji pa je povezano kar nekaj slabosti, ki vključujejo akutno imunsko reakcijo (predvsem pri adenovirusnih vektorjih), insercijsko mutagenozo (retrovirusni in adeno-povezani vektorji), citotoksičnost (herpes simpleks virusni vektorji), omejeno velikost vključkov (retrovirusni, lentivirusni in adeno-povezani vektorji) ter zahtevno proizvodnjo in z njo povezane velike stroške. Zato se vedno bolj uporabljajo nevirusni načini dostave genskega materiala v tarčne celice. Večinoma se pri nevirusnih načinih uporablja plazmidna DNA – plazmidni vektor, katerega prednost je ta, da nismo omejeni z velikostjo genskega vključka, kar je značilnost virusnih vektorjev. Ker pa plazmidni vektor v nasprotju z virusnimi vektorji sam ne vstopa v celice, ga je treba vnesti s kemičnim ali fizikalnim načinom dostave.

Med kemične dostavne sisteme uvrščamo najrazličnejše molekule, ki naj bi: i) zamaskirale negativni naboj nukleinske kisline; ii) kondenzirale molekulo DNA in jo s tem zmanjšale; iii) zaščitile molekulo DNA pred razgradnjo s citoplazmatskimi nukleazami. Najpogosteje se kot kemični nosilci uporabljajo različni polikationi (kationski lipidi ali polimeri), ki se povežejo z DNA ali jo obkrožijo (enkapsulacija DNA), ali pa se molekula DNA adsorbira na nosilce (npr. superparamagnetni nanodelci). Med fizikalne načine dostave genskega materiala pa uvrščamo metode, pri katerih uporabljamo mehansko, ultrazvočno, električno, hidrodinamsko ali na laserju temelječo (svetlobno) energijo, s katero začasno destabiliziramo oz. poškodujemo celične membrane in s tem omogočimo prenos nukleinskih kislin v celično notranjost. Med najbolj razširjene fizikalne vnosne sisteme spada elektroporacija, ki se že uporablja v kliničnih študijah (1, 2). Po vnosu v evkariontske celice plazmidni vektorji prav tako ostajajo zunaj kromosomov in se ne vgradijo v genom, zato je izražanje vnesenih genov prehodne narave, kar je varnejše in pri zdravljenju raka ali DNA cepljenju pravzaprav zaželeno.

ZNAČILNOSTI PLAZMIDNIH VEKTORJEV, PRIMERNIH ZA KLINIČNO UPORABO

Plazmidi so majhne krožne zunajkromosomske dvovertične molekule DNA, naravno prisotne v bakterijah, s katerimi si bakterije, prek horizontalnega prenosa, izmenjujejo koristne genske informacije, kot je odpornost proti antibiotikom. Za gensko terapijo uporabljamo umetno sestavljene plazmide, tako imenovane plazmidne vektorje, ki jih namnožimo v gensko spremenjenih bakterijah, običajno so to različni sevi bakterij *Escherichia coli* (3). Plazmide pripravljamo z molekularnim kloniranjem, ki vključuje nabor metod, pri katerih fragmente DNA vzamemo iz izvornega organizma in vstavimo oz. kloniramo v izbrani plazmidni vektor. Za uporabo v genski terapiji potem plazmidno DNA izoliramo iz gostiteljskih bakterij ter jo pripravimo v ustrezni kakovosti in v zahtevani čistosti. Izdelovanje

plazmidne DNA je poceni in varno v primerjavi z izdelovanjem virusnih vektorjev, prednost plazmidne DNA pa je tudi njena obstojnost na sobni temperaturi.

Glavne sestavne dele plazmidnih vektorjev lahko razdelimo na ekspresijsko kaseto, ki nosi zapis za izbrani terapevtski gen, in bakterijsko ogrodje, ki ga potrebujemo za proizvodnjo plazmidov v bakterijah. Bakterijsko ogrodje nosi zapis za selekcijski označevalec, ki je navadno gen za odpornost proti antibiotiku, kar pa je pri klinični uporabi nezaželeno (4, 5). Obstaja namreč tveganje za horizontalni prenos odpornosti na okolijske in komenzalne mikroorganizme ter tveganje za alergijski odziv na ostanke antibiotika, ki se uporablja pri proizvodnji plazmidov (6, 7). Zato nadzorni agenciji, odgovorni za licenciranje zdravil, EMA in FDA, priporočata izogibanje genom za odpornost ali vsaj uporabo odpornosti proti takšnim antibiotikom, ki se ne uporabljajo za zdravljenje ljudi.

Da bi izpolnili omenjena varnostna priporočila, so znanstveniki razvili številne alternativne načine za pripravo plazmidov, ki ne temeljijo na selekciji z antibiotikom (6). Eden takšnih načinov je operator-represorska titracija (ORT) (8), ki jo je razvilo podjetje CobraBio in smo jo uspešno implementirali v naše laboratorije (9–11). Pri tehnologiji ORT uporabljamo poseben mutiran sev *Escherichia coli*, ki ni zmožen preživeti brez plazmidov, ki omogočijo izražanje manjkajoče esencialne aminokisline. Poleg prej omenjenih varnostnih prednosti so plazmidi pripravljani tako, tudi manjši, kar zagotavlja večjo uspešnost transfekcije (12) in manjšo imunogenost, saj je zmanjšan ravno bolj imunogen bakterijski del plazmida (6, 13).

Aktivni del plazmidnega vektorja je ekspresijska kaseto s transgenom in promotorjem, ki nadzoruje njegovo izražanje (14). Promotor naj bi podpiral dolgotrajno izražanje transgena ali pa vsaj nadzorovano izražanje. V preteklosti je večina plazmidov vsebovala citomegalovirusni (CMV) promotor, ki pa ne zagotavlja dolgotrajnega izražanja, saj je zaradi virusnega izvora dozeten za transkripcijsko utišanje v evkariontskih celicah. Primerna zamenjava za virusne promotore so promotorji celičnih hišnih genov (angl. housekeeping genes), ki se stalno izražajo v vseh tkivih telesa (14). V pristopu, imenovanem transkripcijsko ciljanje, pa uporabimo promotore genov, ki se izražajo samo v nekaterih tkivih (tkivno specifični promotorji) ali postanejo dejavni pod vplivom določenih zunanjih ali notranjih dejavnikov (inducibilni promotorji) (16). Za našo klinično študijo smo izbrali inducibilni promotor gena za od ciklina odvisni kinazni inhibitor 1 (angl. cyclin-dependent kinase inhibitor 1, CDKN1A), bolj znan kot p21 (19). Gen p21 se povišano prepisuje ob genotoksičnem stresu, inducira pa se tudi v tumorsko specifičnih razmerah, kot je hipoksija (20, 21). Promotor p21 je tako zelo primeren za prostorski in časovni nadzor nad izražanjem pri zdravljenju raka, še posebej kadar gensko terapijo kombiniramo s kemoterapijo ali radioterapijo (22–24).

Glavni del ekspresijske kasete je zapis za transgen, torej gen, katerega izražanje želimo izkoristiti v terapevtske namene. Terapevtske gene, primerne za zdravljenje raka, lahko razdelimo v štiri kategorije. Lahko delamo zamenjavo ali popravilo okvarjenih genov (popravljalna genska terapija), ker pa je rak posledica številnih mutacij, ta pristop ni vedno najbolj smiseln in učinkovit. Bolj primerni so tisti, pri katerih sprožimo smrt rakavih celic. To lahko dosežemo z neposrednim ciljanjem rakavih celic s transfekcijo samomorilskih ali citotoksičnih genov (citoredukcijska genska terapija), posredno s ciljanjem rakavega žilja (žilno-ciljana genska terapija), ali pa še bolje, s sprožitvijo protirakavega imunskega odziva (genska imunoterapija). Pristopi slednjega vključujejo cepljenje z DNA, torej vnos zapisa za različne tumorske antigene in vnos imunospodbujevalnih citokinov. Najbolje raziskan in najpo-

gosteje uporabljen citokin za genski elektroprenos je interlevkin 12 (IL-12), ki ga že leta uspešno preizkušamo tudi sami in smo ga zato tudi izbrali za našo klinično študijo.

PREDKLINIČNE ŠTUDIJE S PLAZMIDI Z ZAPISOM ZA IL-12

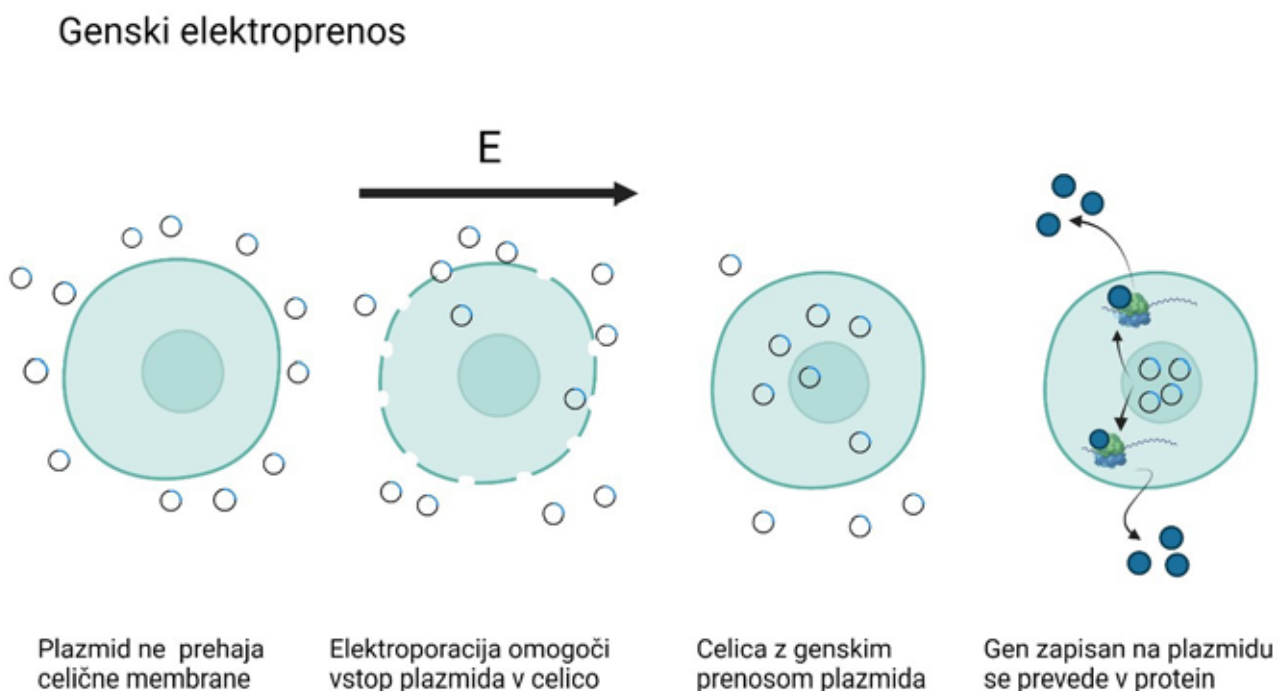
IL-12 je topen vnetni citokin, ki ga proizvajajo fagociti in dendritične celice kot odgovor na antigene. IL-12 so odkrili leta 1989. Izolirali so ga iz s forbol diester aktivirane Epstein-Barr transformirane linije človeških limfoblastoidnih celic B RPMI 8866 in ga poimenovali spodbujevalni dejavnik celic naravnih ubijalk. Že takoj so bile prepoznane tri aktivnosti IL-12: indukcija proizvodnje IFN- γ , povečanje citotoksičnosti naravnih celic ubijalk in okrepitev mitogenega odziva celic T. IL-12 je heterodimer, sestavljen iz dveh podenot, 35 kDa lahke verige (znane tudi kot p35-IL-12) in 40 kDa težke verige (znane kot p40-IL-12). Leto pozneje, 1990, je bil IL-12 neodvisno opisan kot »dejavnik zorenja citotoksičnih limfocitov«, leta 1991 pa je bilo predlagano, da se za novoodkrit citokin uporabi oznaka IL-12. Kmalu zatem so bili klonirani človeški in mišji geni za IL-12, kar je spodbudilo nadaljnje študije o terapevtski učinkovitosti rekombinantnega IL-12 pri različnih modelih tumorjev, vključno z metastazami (25–30).

Protitumorska učinkovitost IL-12 je večplastna in še vedno ni povsem pojasnjena. Sestavljena je iz indukcije proizvodnje IFN- γ , ki povzroči infiltracijo citotoksičnih limfocitov T in celic naravnih ubijalk (NK) v tumorje, ki izkazujejo citolitične aktivnosti proti rakavim celicam. Poleg tega ima IL-12 antiangiogeno delovanje prek indukcije interferon inducibilnega proteina-10 (IP10) in monokina Mig. Poleg tega IL-12 poveča odziv celic T pomagalk, kar vodi do aktivacije specifičnega odziva celic B.

Dobro protitumorsko in protimetastatsko delovanje IL-12 je bilo dokazano na številnih predkliničnih modelih tumorjev. IL-12 so v začetnih študijah uporabljali v obliki rekombinantnega proteina. Po začetnih kliničnih študijah, kjer so bili opaženi hudi neželeni učinki, so terapijo z rekombinantnim IL-12 opustili in začeli se iskati novi načini, kako pripeljati IL-12 na področje tumorja.

Genska terapija je omogočila izboljššan način aplikacije IL-12 in s tem tudi izboljšano delovanje. V različnih študijah sta bili ocenjeni varnost in protitumorska učinkovitost intratumorske genske terapije z IL-12. Za gensko terapijo z IL-12 so uporabljali različne dostavne sisteme, ki vključujejo injiciranje gole plazmidne DNA, adenovirusne ali druge virusne vektorje, fizikalne načine vnosa plazmidnega vektorja s pomočjo genske pištole ali elektroporacije ter druge kemične načine vnosa (31). V ZDA potekajo tudi že klinične študije in prvi rezultati so zelo obetavni, tudi v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk (32, 33). Kot omenjeno zgoraj, se na Oddelku za eksperimentalno onkologijo že leta ukvarjamo z gensko terapijo z IL-12. Pripravili smo različne plazmidne vektorje, ki smo jih testirali na različnih tumorskih modelih (Slika 1). V sodelovanju z Veterinarsko fakulteto Univerze v Ljubljani sodelavci z Onkološkega inštituta Ljubljana izvajajo gensko terapijo z IL-12 v kombinaciji s kirurgijo in elektrokemoterapijo na tumorjih pri psih ljubljencek. Dokazali smo, da je terapija varna in zelo učinkovita ter da v nekaterih primerih deluje tudi na oddaljene tumorje (34). Za translacijo v humano medicino pa smo se odločili zato, da bi pripravili plazmidni vektor za produkcijo IL-12, ki bi bil pod nadzorom inducibilnega promotora gena p21 in brez gena za antibiotično rezistenco. Tako smo sestavili zdravilo, plazmid phIL12, ki nosi zapis za produkcijo sicer naravno prisotnega proteina IL-12 z znanim protitumorskim delovanjem.

Slika 1: Shematski prikaz delovanja genske terapije. E – električna poljska jakost.



KAKO SMO ZDRUŽILI MOČI

V letu 2017 se je pripravljala pametna specializacija, S4, na Ministrstvu za izobraževanje znanost in šport (MIZŠ) v sodelovanju s Službo Vlade Republike Slovenije za razvoj in evropsko kohezijsko politiko (SVRK). Namen pametne specializacije je bil izbrati prioriteta področja in dejavnost za Slovenijo kot prioriteta področja, na katerih se pričakujejo največji premiki, ki so potrebni za nadaljnji razvoj gospodarstva. Nastala so Strateška razvojno-inovacijska partnerstva (SRIP) za posamezna področja, med drugimi je bil ustanovljen SRIP medicina. V SRIP-u medicina so bila izoblikovana posamezna prednostna področja, in sicer translacijska medicina, aktivno in zdravo staranje, biofarmaceutika, naravna zdravila in kozmetika ter zdravljenje raka.

Pri pripravi SRIP-ov in področij delovanja so potekale intenzivne razprave. V razpravo so se vključili skoraj vsi vidni predstavniki raziskovalnih institucij, laboratorijev. Mnogo raziskovalcev je predstavljalo svoje ideje in svoje dejavnosti. V razpravo in v SRIP-e so bili vključeni tudi deležniki iz industrije in gospodarstva. Tako so se začele vzpostavljati vezi med akademskim področjem in industrijo, saj so se prvič skupaj dobili predstavniki obeh strani in se začeli pogovarjati. Predvsem smo morali po področjih izluščiti tematike, ki bodo prebojne in zanimive v prihodnosti. Tako smo na področju onkologije imeli številne sestanke. Med drugimi smo mi predstavili svoje ideje in jih argumentirali s svojimi predkliničnimi rezultati (32, 34). Ideja SRIP-ov pa je bila tudi, da morajo tehnološke in pristopi preiti iz Technological Readiness Level (TRL) 3 vsaj v TRL 6 ali več. Za tak preboj pa je potrebna klinična študija. V okviru področja onkologija smo tako izluščili in predlagali dve prioriteta področji, in sicer gensko in celično terapijo, ter razvoj na področju protonske terapije.

Na osnovi priprave dokumentacije SRIP-a medicina je Ministrstvo za izobraževanje, znanost in šport pripravilo razpis »Spodbujanje izvajanja raziskovalno-razvojnih projektov (TRL 3-6)«, na katerega smo se prijavili. Naša ideja je bila, da bi zdravilo phIL12 pripravili tako, da bi bilo primerno za uporabo v klinični raziskavi, in bi začeli izvajati klinično študijo. Za to pa je bilo treba sestaviti konzorcij, v katerem bi združili predklinične in biotehnoške laboratorije z uporabniki v kliniki. Zato smo se združili partnerji s specifičnimi znanji v projektu SmartGene.si z naslovom »Nova generacija genske terapije za zdravljenje raka: od genov do proizvodnje in klinike« (Slika 2). Vodilna ustanova je bila Onkološki inštitut Ljubljana, kjer imamo zmogljivosti za konstrukcijo plazmidov ter testiranje teh v nekliničnih in kliničnih študijah. COBIK, zasebni raziskovalni zavod kot biotehnoški center ima znanje in izkušnje pri razvoju proizvodnih procesov kompleksnih bioloških molekul, pri čemer imajo znanja razvijati in optimizirati biotehnoške procese. Iskra PIO je industrijski deležnik, ki ima izkušnje s pripravo čistih prostorov za pripravo biotehnoških zdravil, Jafral ima izkušnje s proizvo-

Slika 2: Logotip projekta SmartGene.si; Nova generacija genske terapije za zdravljenje raka: od genov do proizvodnje in klinike.



dnjo bioloških zdravil, Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani pa s pripravo generatorjev električnih pulzov. Klinični partner na ravni veterine je bila Veterinarska fakulteta Univerze v Ljubljani, kjer že imajo izkušnje z elektrokemoterapijo in genskim zdravljenjem v veterinarski onkologiji. Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (ORL) pa že ima izkušnje z elektrokemoterapijo, kar je prvi pogoj za zasnovo klinične študije genske terapije.

Vsi ti partnerji smo skupaj zasnovali projekt SmartGene.si, v katerem naj bi na koncu projekta začeli klinično študijo prve genske terapije v Sloveniji na osnovi lastnega znanja in z lastnim zdravilom, zasnovanim in proizvedenim v Sloveniji. Na razpisu nam je uspelo in pridobili smo sredstva MIZŠ in strukturalnih skladov EU. Na koncu projekta leta 2021 nam je uspelo doseči vse zastavljene cilje in začeli smo zdravljenje prvih bolnikov z zdravilom phIL12. Tako smo sestavili platformo za razvoj, testiranje in uvajanje v klinično prakso podobnih zdravil, ki bi jih še lahko razvili.

PRIPRAVA DOKUMENTACIJE ZA KLINIČNO ŠTUDIJO

Dokumentacija za začetek klinične študije faze I z novim zdravilom je bila obsežna. Plazmid, ki nosi zapis za citokin IL-12, ki je v našem primeru poimenovan plazmid phIL12, spada v kategorijo zdravil za napredno zdravljenje (Advanced Therapy Medicinal Product- ATMP) kot genska terapija.

Za pravilno usmeritev pri razvoju takšnega zdravila se v Evropi priporoča posvet z EMA za pridobitev njihovega znanstvenega nasveta zaradi lažje poznejše registracije zdravila. Po znanstveni nasvet smo se obrnili skupaj s proizvajalci/razvijalci našega zdravila phIL12 znotraj konzorcija SmartGene.si, kjer smo pripravili dosje s podatki o kakovosti zdravila, neklinični študiji in kliničnem protokolu. Po prvem spletnem sestanku smo pripravili dodatne obrazložitve in prilagoditev protokolov, ki smo jih predstavili odboru za ATMP zdravila. Končni znanstveni nasvet EMA smo prejeli v letu 2020 in na njegovi podlagi začeli pripravljati vso dokumentacijo, potrebno za odobritev klinične študije. Pripravili smo klinični protokol, za katerega smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Skupaj s proizvajalci/razvijalci zdravila smo pripravili dosje o zdravilu v preizkušanju (IMP), ki vsebuje vse podrobnosti o zdravilu phIL12. Na Ministrstvo za okolje in prostor smo prijavili namerno sproščanje GSO o okolje ter operacijsko dvorano na kliniki ORL vpisali v register za delo z gensko spremenjenimi organizmi kot zaprti sistem.

Za izdelavo brošure za raziskovalca smo potrebovali ključne neklinične podatke o učinkovitosti, farmakodinamiki, farmakokinetiki ter varnosti zdravila. Za to smo na Oddelku za eksperimentalno onkologijo zasnovali in izvedli neklinično študijo na miših, za katero smo pridobili mnenje etične komisije za poskuse na živalih in dovoljenje Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (U34401-6/2020/5). Zaradi biološke neaktivnosti humanega IL-12 v miših (humani IL-12 se ne veže na mišji receptor za IL-12) smo na podlagi znanstvenega nasveta EMA konstruirali še plazmid pmIL12, ki ima gen za humani IL-12 zamenjan z mišjim genom za IL-12 (plazmid pmIL12). Preizkušana phIL12 in pmIL12, ki sta se uporabljala za neklinično testiranje, sta imela enake specifikacije kot phIL12, ki se uporablja v klinični študiji. Študijo smo načrtovali v skladu z znanstvenim nasvetom EMA, Pravilnikom o dobri laboratorijski praksi ter naslednjimi smernicami: EMA/CAT/80183/2014 (Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products); EMA/CAT/852602/2018

(Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials); EMA/CHMP/GTWP/125459/2006 (Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products); EMA/CPMP/ICH/286/1995 (ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals); EMA/CHMP/ICH/646107/2008 (ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals); EMA/273974/2005 (Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors); CPMP/BWP/3088/99 (Note for Guidance on the Quality, Pre-clinical and Clinical aspects of gene transfer medicinal products); CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr (Guideline on repeated dose toxicity); Reflection paper: Expectations for Biodistribution (BD) Assessments for Gene Therapy (GT) Products. Z neklinično študijo smo pridobili vse potrebne dokaze o izražanju, biološki aktivnosti ter potenci produkta IL-12, učinkovitosti zdravljenja na mišjih tumorjih, nastanku imunskega odziva v tumorjih, biodistribuciji in času zadrževanja zdravila po različnih tkivih in organih ter njegov varnostni profil (35, 36). Za pridobitev podatkov smo procesirali in shranili 9213 različnih vzorcev. V študiji je sodelovalo 22 raziskovalcev, med katerimi jih je pet izvajalo stalni nadzor nad izvajanjem študije. Na podlagi vse predložene dokumentacije nam je JAZMP v septembru 2021 izdala odločbo o odobritvi kliničnega preizkušanja faze I.

Postopek in časovni potek pridobivanja potrebne dokumentacije v sklopu projekta sta predstavljena v Sliki 3.

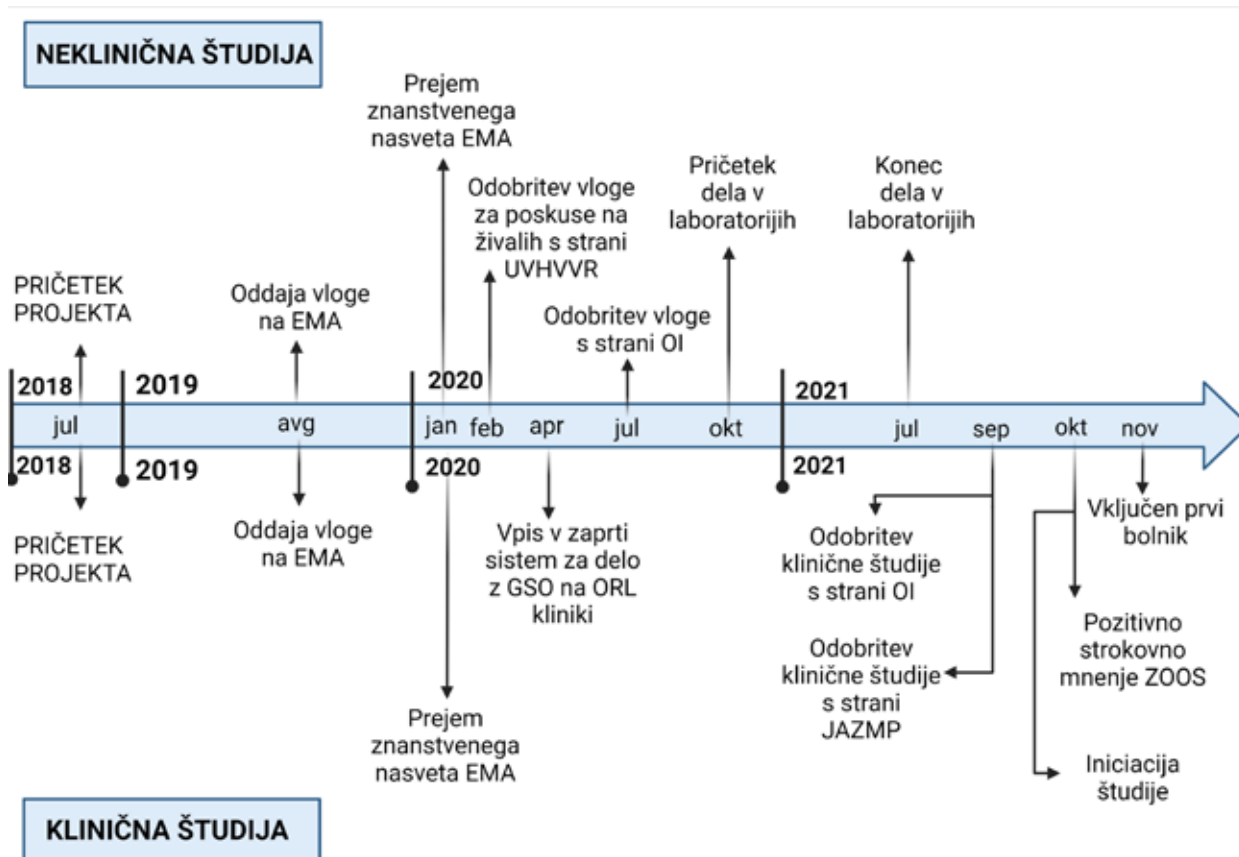
NAMEN, CILJI IN IZVEDBA KLINIČNEGA PREIZKUŠANJA FAZE I

Vse priprave na neklinični ravni in priprava dosjeja o zdravilu so bile osnova za pripravo protokola klinične študije. Glede na novo zdravilo, ki je v kategoriji ATMP, je bilo treba zasnovati klinični protokol, ki bo zagotovil varnost in izvedljivost genske terapije tumorjev z genskim elektroprenosom.

Izbor tumorjev je bil poseben izziv. Treba je bilo zagotoviti najboljše možno zdravljenje bolnikom v študiji, hkrati pa preveriti varnost in sprejemljivost zdravljenja. Zato smo se odločili za bazalnocelični karcinom, ki je operabilen in na področju glave in vratu. Zaradi razmeroma počasne rasti tovrstnega tumorja je interval 30 dni, ki smo ga predvideli od zdravljenja z genskim elektroprenosom pHIL12 in zadnje kontrole v klinični študiji, sprejemljiv in ne povečuje nevarnosti zaradi napredovanja bolezni. Če v 30 dneh ne bi prišlo do popolnega odgovora na terapijo, je predvidena kirurška ekscizija tumorjev (Slika 4).

Študija je zasnovana kot intervencijska s tremi odmerki učinkovine pHIL12 vsakič v skupini s tremi bolniki. Vsak naslednji odmerek ima višjo koncentracijo učinkovine. V študiji sledimo v primarnem cilju varnost zdravljenja in sprejemljivost zdravljenja. Pomemben del študije pa sta tudi farmakokinetika in farmakodinamika zdravljenja, pri čemer bomo merili količino učinkovine lokalno, v tumorju po genskem elektroprenosu, morebitno sproščanje v krvni obtok in spremljali imunske parametre v tumorju in v cirkulirajočih imunskih celicah. Za to bomo ob kontrolnih pregledih odvzemali kri in tkivne vzorce tumorja. Končni cilj je iz vseh zbranih podatkov izbrati najprimernejši odmerek učinkovi-

Slika 3: Postopek in časovni potek pridobivanja potrebne dokumentacije od pričetka projekta julija 2018 do vključitve prvega bolnika v novembru 2021. EMA: Evropska agencija za zdravila; UVHVVR: Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin; OI: Onkološki inštitut Ljubljana; GSO: gensko spremenjeni organizmi; KME: Komisija za medicinsko etiko; JAZMP: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; ZOOS: Znanstveni odbor za namerno sproščanje GSO v okolje in dajanje izdelkov na trg.

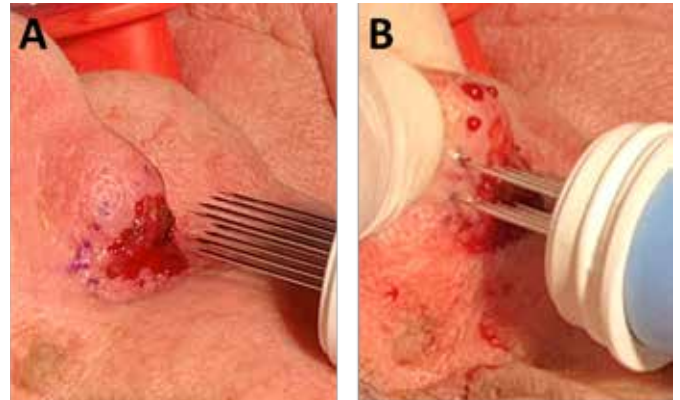


ne pHIL12 za nadaljnje klinične študije v kombiniranem zdravljenju z ablativnimi načini.

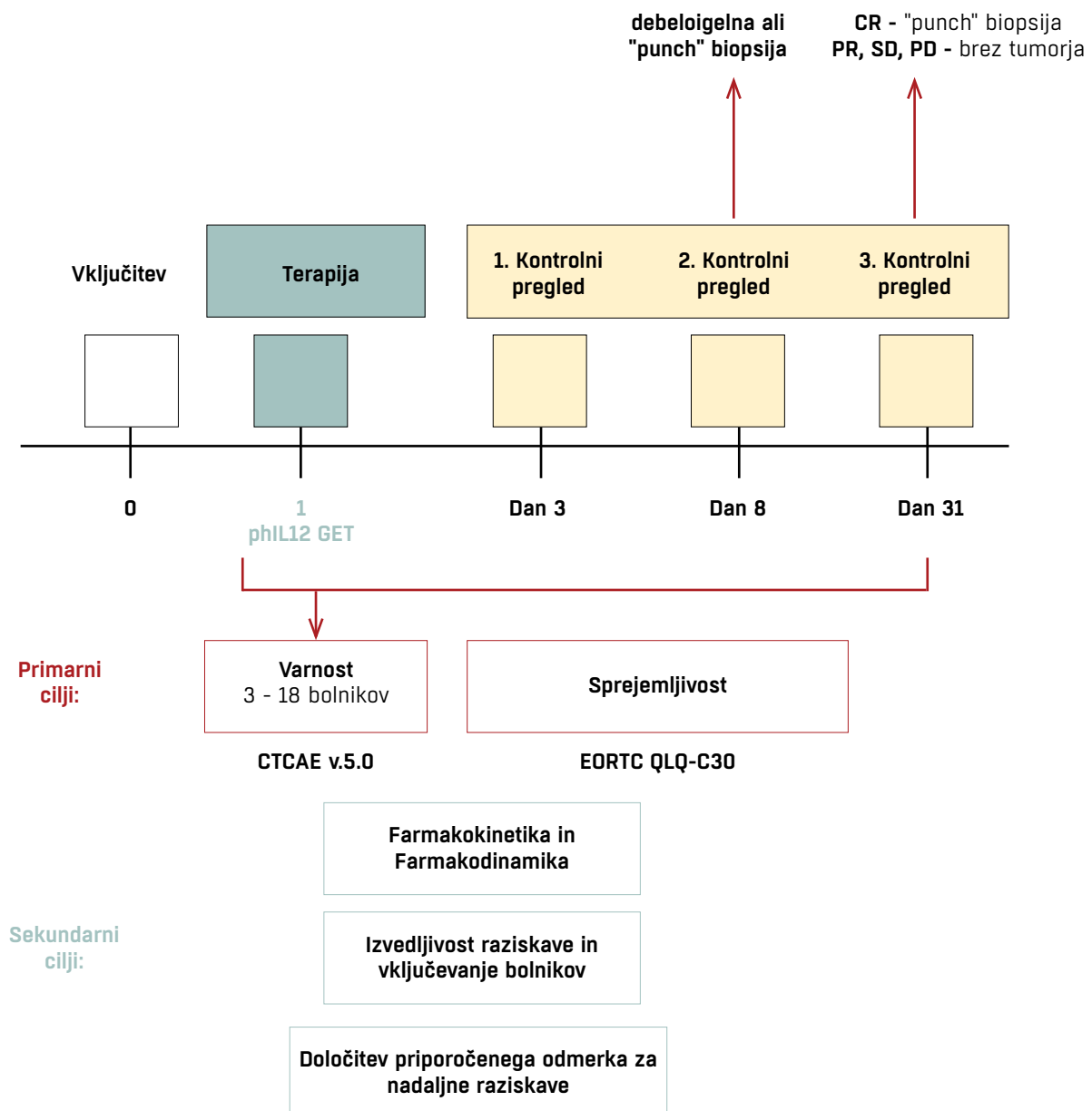
Zdravljenje je predvideno kot enkratno, za dostavni sistem bo uporabljena elektroporacija. Za varno in učinkovito dostavo plazmidne DNA bomo uporabili generator električnih pulzov IGEA s.r.l. iz Italije, ki je certificiran za izvajanje elektrokemoterapije in tudi genskega elektroprenosa. Naša študija je tudi prva v Evropi, ki bo uporabila genski elektroprenos za zdravljenje tumorjev.

V študijo so bili vključeni že trije bolniki z bazalnoceličnim karcinomom (Slika 5). Pri najnižjem odmerku nismo opazili nobenih neželenih učinkov

Slika 5: Izvajanje genske terapije z zdravilom pHIL12. pHIL12 injiciramo intratumorsko in počakamo 5 minut, da se plazmidna DNA razporedi po tumorju (A). Nato z vzporednimi igelnimi elektrodami dovedemo električne pulze na tumor, vključno z varnostnim robom (B).



Slika 4: Shema klinične študije SmartGene.si s primarnimi in sekundarnimi cilji.



UPORABA GENESKE TERAPIJE V PRIHODNOSTI

Klinična študija bi morala pokazati varnost in tudi učinek na spodbujanje lokalnega imunskega odgovora. Številne druge neklinične in tudi sorodne klinične študije, ki so se izvedle v ZDA, so pokazale dober učinek lokalnega spodbujanja imunskega odziva s plazmidno DNA z zapisom za IL-12.

V zadnjem času čedalje več študij nakazuje na pozitiven učinek kombiniranega zdravljenja lokalnih terapij z ablativnim delovanjem in sočasnega imunskega zdravljenja. Taki pristopi so bili opaženi pri kombinaciji radioterapije in zaviralcev imunskega odziva, kot tudi kombinaciji elektrokemoterapije in zaviralcev imunskega odziva. Posebno je zanimiva študija elektrokemoterapije in pembrolizumaba pri napredovalem melanomu s kožnimi metastazami. V tej študiji se nakazuje učinek elektrokemoterapije kot vakcinacije in situ, saj se je pokazala interakcija z učinkom pembrolizumaba tako na lokalni ravni kot tudi na oddaljenih metastazah in celokupnem preživetju bolnikov (37).

V prihodnosti bo mesto genskega elektro prenosa phIL12 najverjetneje v kombinirani terapiji z ablativnimi terapijami, podobno kot z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Posebno mesto bi lahko imela kombinacija genske terapije s phIL12 in radioterapije. Druga kombinacija pa je z elektrokemoterapijo, pri kateri se uporablja ista tehnologija, vendar za dostavo citostatikov. V tem primeru bi lahko hkrati izvedli elektrokemoterapijo in genski elektro prenos phIL12 v tumorje in spremenili lokalni učinek elektrokemoterapije v lokoregionalnega ali celo sistemskega z dodatnim učinkom phIL12.

ALI LAHKO RAZVIJAMO ŠE DRUGA PODOBNA ZDRAVILA?

Konzorcij partnerjev v projektu SmartGene.si je pokazal, da v slovenskem prostoru lahko združimo ljudi in različne deležnike z različnih področij k doseganju novih ciljev in uvajanju novih tehnologij z lastnim znanjem. Vsi deležniki, partnerji so tvorno sodelovali, zato smo v treh letih dosegli vse zastavljene cilje v projektu. Industrijski partner Iskra PIO je razvil in pripravil

inovativen koncept modularnih čistih prostorov – SmartCon, ki omogočajo proizvodnjo v skladu s standardi dobre proizvodne prakse, ki so zahtevani za proizvodnjo zdravil (Slika 6). JAFRAL je proizvedel klinični material v skladu z dobro proizvodno prakso (GMP) in pridobil certifikat GMP za proizvodnjo ATMP kliničnega materiala. Akademski partner Fakulteta za elektrotehniko je pripravila generator električnih pulzov, primernih za transfekcijo kože (Slika 6). SmartGene generator električnih pulzov (38) za transfekcijo celic kože generira električne pulze amplitude 560 V in dolžine 100 μ s. Pulze v 18 sekvencah po štiri pulze dovede med šestimi elektrodami. Elektrode so neinvazivne in za večkratno uporabo. Izdelane so iz medicinskega nerjavečega jekla in snemljive za lažjo sterilizacijo in enostavno zamenjavo.

Drugi partnerji pa so sodelovali pri pripravi, testiranju in začetku kliničnega preizkušanja faze I. Pridobili smo ogromno novega znanja in izkušenj, ki jih lahko s pridom izkoristimo za doseganje novih ciljev. Ustvarjena tako imenovana platforma je lahko začetek novih zdravljenj z naprednimi zdravili, kot so učinkovine na osnovi tehnologij DNA ali RNA na področju raka, pa morda tudi na področju preventive in zdravljenja drugih bolezni.

Slika 6: V okviru projekta SmartGene.si so bili razviti čisti prostori GMP za pripravo zdravil za napredno zdravljenje (A) in generator električnih pulzov za transfekcijo celic kože (B).

A



B



LITERATURA

1. Geboers B, Scheffer HJ, Graybill PM, Ruarus AH, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, et al. High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy. *Radiology* 2020;295(2): 254–72.
2. Kotnik T, Rems L, Tarek M, Miklavcic D. Membrane Electroporation and Electroporabilization: Mechanisms and Models. *Annu Rev Biophys* 2019;48:63–91.
3. Gill DR, Pringle IA, Hyde SC. Progress and prospects: the design and production of plasmid vectors. *Gene Ther* 2009;16(2): 165–71.
4. Husain SR, Han J, Au P, Shannon K, Puri RK. Gene therapy for cancer: regulatory considerations for approval. *Cancer Gene Ther* 2015;22(12): 554–63.
5. Vandermeulen G, Marie C, Scherman D, Pr at V. New generation of plasmid backbones devoid of antibiotic resistance marker for gene therapy trials. *Mol Ther* 2011;19(11): 1942–9.
6. Mignon C, Sodoyer R, Werle B. Antibiotic-free selection in biotherapeutics: now and forever. *Pathogens* 2015;4(2): 157–81.
7. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(3): 201–19.
8. Cranenburgh RM, Hanak JAJ, Williams SG, Sherratt DJ. Escherichia coli strains that allow antibiotic-free plasmid selection and maintenance by repressor titration. *Nucleic Acids Res* 2001;29(5): 26.
9. Kamensek U, Tesic N, Sersa G, Cemazar M. Clinically usable interleukin 12 plasmid without an antibiotic resistance gene: Functionality and toxicity study in murine melanoma model. *Cancers (Basel)* 2018;10(3): 60.
10. Lampreht Tratar U, Kos S, Kamensek U, Ota M, Tozon N, Sersa G, et al. Antitumor effect of antibiotic resistance gene-free plasmids encoding interleukin-12 in canine melanoma model. *Cancer Gene Ther* 2018;25(9–10): 260–73.
11. Savarin M, Kamensek U, Znidar K, Todorovic V, Sersa G, Cemazar M. Evaluation of a Novel Plasmid for Simultaneous Gene Electrotransfer-Mediated Silencing of CD105 and CD146 in Combination with Irradiation. *Int J Mol Sci* 2021;22(6): 1–18.
12. Hornstein BD, Roman D, Ar valo-Soliz LM, Engevik MA, Zechiedrich L. Effects of Circular DNA Length on Transfection Efficiency by Electroporation into HeLa Cells. *PLoS One* 2016;11(12): e0167537.
13. Sum C, Wettig S, Slavcev R. Impact of DNA vector topology on non-viral gene therapeutic safety and efficacy. *Curr Gene Ther* 2014;14(4): 309–29.
14. Tolmachov O. Designing plasmid vectors. *Methods Mol Biol* 2009;542: 117–29.
15. Kim DW, Uetsuki T, Kaziro Y, Yamaguchi N, Sugano S. Use of the human elongation factor 1 alpha promoter as a versatile and efficient expression system. *Gene* 1990;91(2): 217–23.
16. Monta o-Samaniego M, Bravo-Estupi an DM, M endez-Guerrero O, Alarc n-Hern andez E, Ib a ez-Hern andez M. Strategies for Targeting Gene Therapy in Cancer Cells With Tumor-Specific Promoters. *Front Oncol* 2020;10: 605380.
17. Kos S, Tesic N, Kamensek U, Blagus T, Cemazar M, Kranjc S, et al. Improved Specificity of Gene Electrotransfer to Skin Using pDNA Under the Control of Collagen Tissue-Specific Promoter. *J Membr Biol* 2015;248(5): 919–28.
18. Kamensek U, Tesic N, Sersa G, Kos S, Cemazar M. Tailor-made fibroblast-specific and antibiotic-free interleukin 12 plasmid for gene electrotransfer-mediated cancer immunotherapy. *Plasmid* 2017;89: 9–15.
19. Harada K, Ogden GR. An overview of the cell cycle arrest protein, p21(WAF1). *Oral Oncol* 2000;36(1): 3–7.
20. Worthington J, McCarthy HO, Barrett E, Adams C, Robson T, Hirst DG. Use of the radiation-inducible WAF1 promoter to drive iNOS gene therapy as a novel anti-cancer treatment. *J Gene Med* 2004;6(6): 673–80.
21. McCarthy HO, Worthington J, Barrett E, Cosimo E, Boyd M, Mairs RJ, et al. p21(WAF1)-mediated transcriptional targeting of inducible nitric oxide synthase gene therapy sensitizes tumours to fractionated radiotherapy. *Gene Ther* 2007;14(3): 246–55.
22. Kamensek U, Sersa G, Cemazar M. Evaluation of p21 promoter for interleukin 12 radiation induced transcriptional targeting in a mouse tumor model. *Mol Cancer* 2013;12(1): 136.
23. Kamensek U, Sersa G. Targeted gene therapy in radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2008;42(3): 115–35.
24. Hallahan DE, Mauceri HJ, Seung LP, Dunphy EJ, Wayne JD, Hanna NN, et al. Spatial and temporal control of gene therapy using ionizing radiation. *Nat Med* 1995;1(8): 786–91.
25. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3(2): 133–46.
26. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, et al. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J Exp Med* 1989;170(3): 827–45.
27. Stern AS, Podlaski FJ, Hulmes JD, Pan YCE, Quinn PM, Wolitzky AG, et al. Purification to homogeneity and partial characterization of cytotoxic lymphocyte maturation factor from human B-lymphoblastoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(17): 6808–12.
28. Gubler U, Chua AO, Schoenhaut DS, Dwyer CM, McComas W, Motyka R, et al. Coexpression of two distinct genes is required to generate secreted bioactive cytotoxic lymphocyte maturation factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 1991;88(10): 4143–7.
29. Wolf SF, Temple PA, Kobayashi M, Young D, Diczig M, Lowe L, et al. Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells. *J Immunol* 1991;146(9): 3074–81.
30. Schoenhaut DS, Chua AO, Wolitzky AG, Quinn PM, Dwyer CM, McComas W, et al. Cloning and expression of murine IL-12. *J Immunol* 1992;148(11): 3433–40.
31. Sachdev S, Poto nik T, Rems L, Miklavcic D. Revisiting the role of pulsed electric fields in overcoming the barriers to in vivo gene electrotransfer. *Bioelectrochemistry* 2022;144: 107994.
32. Cemazar M, Jarm T, Sersa G. Cancer Electrogenic Therapy with Interleukin-12. *Curr Gene Ther* 2010;10(4): 300–11.

33. Algazi AP, Twitty CG, Tsai KK, Le M, Pierce R, Browning E, et al. Phase II Trial of IL-12 Plasmid Transfection and PD-1 Blockade in Immunologically Quiescent Melanoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(12): 2827–37.
34. Cemazar M, Ambrozic Avgustin J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, Krhac Levacic A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2017;15(2): 641–54.
35. Kos S, Bosnjak M, Jesenko T, Markelc B, Kamensek U, Znidar K, et al. Non-Clinical In Vitro Evaluation of Antibiotic Resistance Gene-Free Plasmids Encoding Human or Murine IL-12 Intended for First-in-Human Clinical Study. *Pharmaceutics* 2021;13(10): 1739.
36. Serša G, Čemažar M, Markele B, Bošnjak M, Gašljević G, Tozon N, et al. Zaključno poročilo študije za neklinično testiranje zdravila za gensko zdravljenje phIL12. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
37. Campana LG, Peric B, Mascherini M, Spina R, Kunte C, Kis E, et al. Combination of Pembrolizumab with Electrochemotherapy in Cutaneous Metastases from Melanoma: A Comparative Retrospective Study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2021;13(17): 4289.
38. Pirc E, Reberšek M, Miklavčič D. Dosimetry in Electroporation-Based Technologies and Treatments. V: Markov M, urednik. *Dosimetry in Bioelectromagnetic*. Boca Raton: CRC Press, 2017: 233–68.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Neoperativni pristop (watch & wait) po zaključenem totalnem neoadjuvantnem zdravljenju raka danke: prikaz primera

Watch & Wait approach following total neoadjuvant therapy of rectal cancer: a case report

Meden Boltežar Anja¹, Anderluh Franc², Velenik Vaneja^{2,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Anja Meden Boltežar, dr. med.

E-mail: ameden@onko-i.si

Poslano / Received: 13.2.2022

Sprejeto / Accepted: 16.3.2022

doi:10.25670/oi2022-003on

IZVLEČEK

Sodobno standardizirano zdravljenje lokalno napredovalega raka danke (LNRD) je sestavljeno iz predoperativne kemoradioterapije (KTRT), resekcije s totalno mezorektalno ekscizijo (TME) in pri izbranih bolnikih iz pooperativne kemoterapije (KT). S stopnjevanjem intenzivnosti predoperativnega zdravljenja je prišlo do občutnega porasta patoloških (pCR) in kliničnih popolnih odgovorov (cCR). Pri skrbno izbranih bolnikih s cCR je namesto operativnega zdravljenja možno tudi skrbno spremljanje (*angl. Watch & Wait – pristop W&W*). Preživetje bolnikov, ki so samo sledeni, ni nič slabše od preživetja operiranih, ob tem pa se izognemo s kirurškim zdravljenjem povezano smrtnostjo in pooperativnim zapletom. V Sloveniji je pristop W&W vključen v zadnja nacionalna priporočila za zdravljenje raka debelega črevesa in danke. Kljub številnim prednostim pristopa W&W še vedno ostaja tveganje za ponovitev in napredovanje bolezni s sistemskim razsojem. Za ugoden izid zdravljenja je ključna skrbna selekcija bolnikov. Težava je predvsem subjektivnost ocene cCR. V prispevku je opisan primer bolnika z LNRD, ki je bil zdravljen s predoperativno KTRT, po čemer je prišlo do cCR. Nato je bil obravnavan s pristopom W&W. Po dveh letih od začetka zdravljenja je prišlo do razsoja bolezni, zaradi česar je bolnik pozneje umrl.

Ključne besede: neoperativni pristop, totalna neoadjuvantna terapija, rak danke

ABSTRACT

Modern standardized treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) consists of preoperative chemoradiotherapy (CTRT), operative resection with total mesorectal excision (TME), followed by postoperative chemotherapy (CT) in selected patients. With escalated intensity of preoperative treatment, there was a significant increase in pathological (pCR) and clinical complete responses (cCR). In carefully selected patients with cCR, close monitoring – watch & wait approach (W&W) instead of surgical treatment is possible. Survival of only monitored patients is not worse in comparison with operated patients, but with the addition of avoiding surgical treatment-related mortality and postoperative complications. In Slovenia, the W&W approach is included in the latest national recommendations for the treatment of colon and rectal cancer. Despite the many benefits of the W&W approach, a risk of recurrence and distant metastasizing still remains. Careful selection of patients is crucial for a favourable treatment outcome. The main problem is cCR assessment subjectivity. This paper describes the case of a patient with LARC who was treated with preoperative CTRT after cCR. The patient was treated with a W&W approach. Two years after beginning treatment, the disease had progressed, and the patient later died.

Keywords: watch & wait, complete neoadjuvant therapy, rectal cancer

UVOD

V zadnjih desetletjih je zaradi napredka v kirurgiji, slikovni diagnostiki, patologiji in multimodalnem perioperativnem zdravljenju zelo napredovalo zdravljenje lokalno napredovalega raka danke (LNRD). (1, 2) Sodobno standardizirano zdravljenje LNRD je sestavljeno iz predoperativne (neoadjuvantne) kemoradioterapije (KTRT), resekcije s totalno mezorektalno ekscizijo (TME) in pri izbranih bolnikih iz pooperativne (adjuvantne) kemoterapije (KT). Pri bolnikih z LNRD z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in/ali oddaljen razsoj je indicirana kompletna predoperativna KTRT (totalna neoadjuvantna terapija – TNT), ki zajema indukcijsko KT (bodisi po shemi 3x mFOLFOX6 ali 4x CAPOX), predoperativno KTRT s kapecitabinom v radiosenzibilizacijskem odmerku in konsolidacijsko KT (2x mFOLFOX6 ali 2x CAPOX) od zaključene KTRT do operacije. Tovrstno zdravljenje je indicirano pri bolnikih s tumorji z enim ali več neugodnih napovednih dejavnikov: klinični stadij T4 in/ali N2, prisotna ekstramuralna venska invazija (EMVI+), zajeta mezorektalna fascija (MRF+) in pozitivne ekstramezorektalne bezgavke. (1, 8)

S stopnjevanjem intenzivnosti predoperativnega zdravljenja v smislu TNT je prišlo do pomembnega porasta patoloških (pCR) in kliničnih popolnih odgovorov (cCR). Klinični popolni odgovor dosegamo v skoraj tretjini primerov, zaradi česar se je v zdravljenju te skupine bolnikov kot ena od možnosti uveljavilo tudi skrbno spremljanje (angl. Watch & Wait – pristop W&W). (1, 2) cCr mora biti dokazan klinično, z endoskopijo z biopsijami in/ali slikovno diagnostično.

Pristop W&W postaja zaradi številnih prednosti čedalje bolj uveljavljen, saj se s tem izognemo kirurškemu zdravljenju ter z njim povezano smrtnostjo ter pooperativnimi zapleti, kot so pogostejša odvajanja, urgentni pozivi na blato, občutek nepopolnega izpraznjenja črevesja, bolečine, trajna kolostoma, težave z odvajanjem vode in spolna disfunkcija. (1, 3, 4, 9) Preživetje bolnikov, ki so samo sledeni, pa ni nič slabše od preživetja operiranih.

V Sloveniji je pristop W&W vključen v zadnja nacionalna priporočila za zdravljenje raka debelega črevesa in danke z jasno definiranimi intervali in načinom sledenja bolnikov z doseženim cCR po zaključenem predoperativnem zdravljenju. Zaradi kompleksnosti obravnave se takšen pristop priporoča v multidisciplinarnem centru ob jasni seznanitvi bolnika z vsemi prednostmi in tveganji takšnega zdravljenja. (1) Kljub številnim prednostim, ki jih pristop W&W ponuja, pa ga na svetovni ravni ne zagovarjajo vsi onkološki centri. Kot glavno težavo vidijo odsotnost mednarodno sprejete standardizirane strategije sledenja bolnikov, neenotne definicije cCR in pomanjkanje randomiziranih raziskav, ki bi dejansko potrdile korist W&W. (2, 3, 4)

PRIKAZ PRIMERA

Osemišestdesetletni bolnik je bil prvič obravnavan na Onkološkem inštitutu v Ljubljani julija 2018 zaradi suma na papilarni karcinom ščitnice. Po vseh potrebnih zamejitvenih preiskavah je bilo predvideno zdravljenje s totalno tiroidektomijo. Sočasno je bil bolnik obravnavan v Splošni bolnišnici Celje (SB Celje) zaradi težav z odvajanjem blata, in sicer zaradi pogostih tekočih odvajanj blata s primesjo krvi in uhajanja blata. Postavljena je bila diagnoza adenokarcinoma rektuma na globini 7 centimetrov, kliničnega stadija T4 N0 M0, MRF+ (s tumorjem preraščena mezorektalna fascija), EMVI+ (prisotna ekstramuralna venska invazija). Vrednosti tumorskih markerjev pred začetkom zdravljenja sta bili CEA 520 in CA 19-9 5974. Bolnik je bil v dobri splošni kondiciji, brez redne terapije, v zadnjih petih mesecih je shujšal 10 kilogramov. Konec avgusta 2018 je bil pregledan v radioterapevtski ambulanti, kjer je bil sprejet dogovor za začetek zdravljenja s TNT XELOX. Zaradi hudih težav z odvajanjem blata je pred začetkom zdravljenja potreboval razbremenilno kolostomo. Opravljena je bila tudi konzultacija s kirurgom, pri katerem je bil voden zaradi papilarnega karcinoma ščitnice. Dogovorjeno je bilo, da je potrebno primarno zdravljenje lokalno napredovalega adenokarcinoma rektuma, nato pa totalna tiroidektomija. (Sliki 1 in 2)

Slika 1 in 2: Izhodiščni MR rektuma pred začetkom zdravljenja (julij 2018).



Zdravljenje je začel septembra 2018. Prejel je štiri kroge KT po shemi CAPOX (kapecitabin 825 mg/m²/12 ur 1.–14. dan, sledi 7 dni premora; oksaliplatin v odmerku 130 mg/m² prvi dan vsakega kroga). Decembra 2018 je sledilo nadaljevanje zdravljenja s KTRT – prejel je skupno 48,40 Gy v 22 frakcijah ob sočasni KT s kapecitabinom v radiosenzibilizacijskem odmerku. Konec januarja 2019 je prejel še dva kroga KT po shemi CAPOX. Med predoperativnim zdravljenjem ni navajal pomembnih stranskih učinkov z izjemo blagega proktitisa med RT. Obravnavan je bil tudi v prehranski ambulanti, po čemer je začel pridobivati telesno težo. Med zdravljenjem je bil sleden s strani kirurga zaradi papilarnega karcinoma ščitnice in opravljal redne ultrazvočne preglede vratu, ki so pokazali stabilno stanje. Marca 2019 je opravil MR medenice, ki je pokazal popoln klinični regres tumorja. Prav tako abdominalni kirurg klinično ni opazil tipnega ostanka tumorja, le blago zabrazgotinjeno sluznico na mestu primarnega tumorja. Ob pregledu je bila opravljena kontrola tumorskih markerjev CEA in CA 19-9, ki sta bila v mejah normale. Glede na te izvide je bila po posvetu z bolnikom sprejeta odločitev, da je kandidat za pristop »Watch & Wait«. (Sliki 3 in 4)

Sledilo je redno spremljanje bolnika v ambulanti abdominalnega kirurga s kliničnim pregledom in kontrolo tumorskih markerjev, endoskopskim pregledom ter preiskavo MR. Julija 2019 sta bila tumorska markerja CEA in CA 19-9 v mejah normale, klinično je bila ugotovljena stenoza analnega kanala brez suspektnih znakov za recidiv. MR medenice je pokazal restrikcijo difuzije na mestu primarnega tumorja, zaradi česar so bile slike znova pregledane na konziliju za gastrointestinalne tumorje, pri čemer radiolog ni ugotavljal dinamike glede na predhodno preiskavo. Konzilij je svetoval, da bolnik opravi še rektoskopijo. Oktobra 2019 sta bili pri bolniku opravljeni totalna tiroidektomija in rektoskopija v splošni anesteziji z dilatacijo analnega kanala, odvzeti so bili bioptični vzorci z mesta brazgotine, v katerih ni bilo dokazane prisotnosti tumorskih celic. Patohistološki izvid preparata ščitnice je pokazal neinvazivno solidno in folikularno varianto papilarnega karcinoma, zaradi česar je bilo sklenjeno, da sta pri bolniku potrebni še ablacija ostanka ščitnice z radiojodom in zavora s ščitničnimi hormoni vsaj dve leti.

Slika 3 in 4: Kontrolni MR rektuma po zaključeni TNT (april 2019).

Ponovna preiskava MR oktobra 2019 ni pokazala patoloških sprememb na mestu primarnega tumorja ali patoloških bezgavk v predelu medenice, tumorska markerja CEA in CA 19-9 sta bila v mejah normale. Januarja 2020 je bila pri bolniku opravljena ponovna rektoskopija v splošni anesteziji z dilatacijo stenoze in odvzemom bioptičnih vzorcev. Patohistološki izvid je opisoval spremembe, značilne za postradiacijski kolitis. Marca in junija 2020 je bolnik opravil ponovno kontrolo tumorskih markerjev in MR medenice, julija 2020 pa ponovno rektoskopijo – vse opravljene preiskave so bile v mejah normale, brez suma na ponovitev maligne bolezni.

Septembra 2020 je bil hospitaliziran v SB Celje zaradi suma na boreliozo ob splošni oslabeledosti in slabem počutju. Opravljena sta bila RTG slikanje prsnega koša in CT glave; prvi je pokazal sumljivo spremembo v levem pljučnem krilu, slednji pa tri dobro omejene lezije, sumljive za metastaze v možganovini. Ob pregledu v naši ustanovi je bila opravljena kontrola tumorskih markerjev: CEA je znašal 10,1, CA 19-9 pa 57. Pri CT prsnega koša in trebuha so bile vidne spremembe, sumljive za metastaze v pljučih, v podkožju na hrbtu, v nadledvični žlezi in vretencu TH8. (Sliki 5 in 6)

Oktobra 2020 je bila na konziliju indicirana biopsija ene od opisanih sprememb. Patohistološki izvid spremembe v pljučih je postavil diagnozo zasevka adenokarcinoma z origom v prebavnem traktu. Preiskava MR decembra 2020 ni pokazala jasnih znakov recidiva na mestu primarnega tumorja, vidna pa je bila 9 milimetrov velika mehkoaktivna formacija na mestu trigonuma sečnega mehurja in rektuma, brez vidnih patološko povečanih bezgavk v predelu medenice. Viden je bil še 22 milimetrov velik zasevek v desni črevnici, postavljen je bil tudi sum na karcinomo peritoneja. Tumorska markerja sta ob tem porasla, CEA na 520 in CA 19-9 na vrednost 5974. (Sliki 7 in 8)

Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, ki je svetoval pregled v radioterapevtski ambulanti in glede na bolnikovo stanje zmogljivosti presojo o paliativnem obsevanju glave in vretenca TH8. Ob pregledu je bil bolnik v slabem stanju splošne zmogljivosti in slabše pogovorljiv, zato so privolitev za zdravljenje z obsevanjem podali svojci.



Bolnik je obseval glavo v 5 frakcijah po 4 Gy, obsevanje TH8 zaradi slabega sodelovanja bolnika ni bilo izvedljivo. Po zaključenem obsevanju je bil bolnik hospitaliziran za ureditev socialne problematike in podpirne terapije na Onkološkem inštitutu, kjer je konec januarja 2021 umrl zaradi kardiorespiratorne odpovedi.

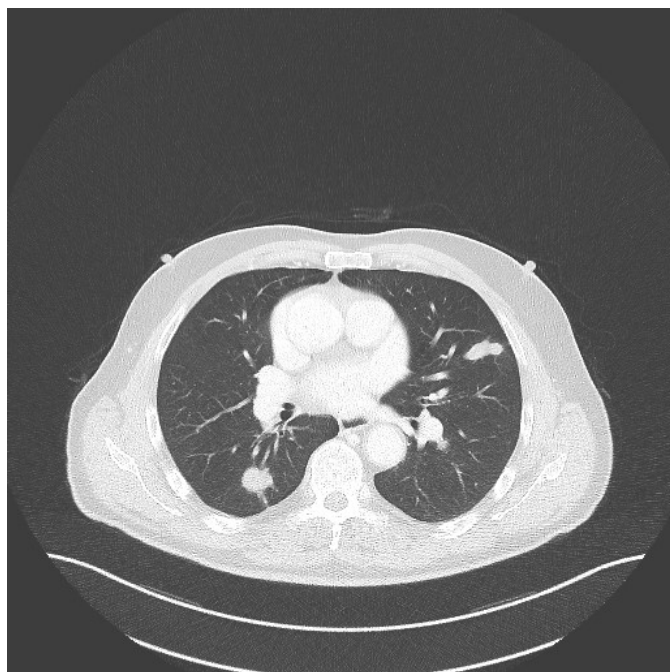
RAZPRAVA

Kljub številnim prednostim pristopa W&W še vedno ostaja tveganje za napredovanje bolezni s sistemskim razsojem. Za ugoden izid zdravljenja je ključna skrbna selekcija bolnikov, ki so

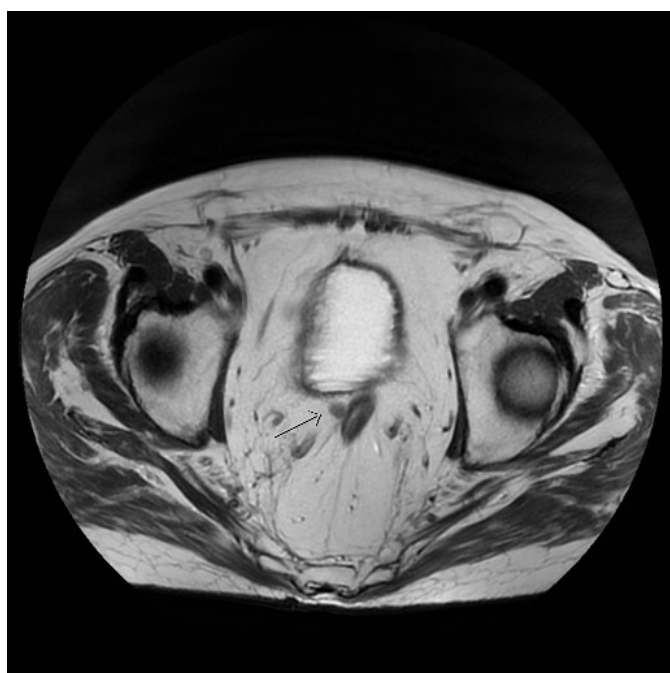
kandidati za omenjeno strategijo zdravljenja. Skrbna selekcija bolnikov je še posebej pomembna zaradi potrebe po doslednem sodelovanju bolnikov v poteku samega sledenja. Prav tako morajo biti bolniki sposobni sprejeti dolgoročno negotovost v povezavi z izidom njihove bolezni in načrtom zdravljenja, saj pri nekaterih bolnikih ta negotovost lahko pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja. (2, 3)

Ena od večjih težav pri selekciji primernih bolnikov za vključitev v protokol W&W je definicija cCR. V nasprotju s pCR, kjer gre za objektivno oceno odsotnosti tumorskih celic v reseciranem

Slika 5 in 6: CT prsnega koša opravljen v Splošni bolnišnici Celje ob sumu na boreliozo (september 2020).



Slika 7 in 8: MR rektuma, ki pokaže ponovitev bolezni (december 2020).



vzorcu tkiva, je cCR subjektivna ocena, ki temelji na odsotnosti vidnega tumorja v danki po zaključenem TNT, kar ocenimo z digitorektalnim pregledom, endoskopskim pregledom z biopsijo in MR medenice ali brez. Prav tako je treba upoštevati, da cCR ne korelira vedno s pCR in da omenjene diagnostične metode ne morejo vedno z gotovostjo razločiti med vitalnim ostankom tumorja in fibrozo. To poveča tveganje za ponoven razrast tumorja pri bolnikih, ki so bili na podlagi cCR vključeni v protokol sledenja W&W. (3) Težava je tudi slabo definirana in nejasna vloga tumorskih markerjev CEA in CA19-9 v samem procesu selekcije in sledenja bolnikov, čeprav se v posamezni literaturi navaja povezava med vrednostjo tumorskega markerja CEA < 5 ng/dL in večjim deležem pCR. (2,5)

Kljub skrbni selekciji bolnikov in rednemu spremljanju v skladu z zastavljenimi protokoli se tako kot v zgoraj opisanem kliničnem primeru pri bolnikih s cCR, vključenih v protokol W&W, pojavljajo lokalni recidivi in sistemski razsoji bolezni. Po nekaterih podatkih iz literature naj bi pri bolnikih s cCR v prvih treh letih po zaključenem TNT prišlo do lokalnega recidiva pri 15–34 % bolnikov, oddaljene zasevke pa so beležili pri 8–10 % bolnikov. Kar 95 % bolnikov z lokalnim recidivom naj bi bilo sicer kandidatov za operativno zdravljenje z namenom ozdravitve bolezni. (2, 3, 6, 10)

Tveganje za lokalno ponovitev bolezni je največje v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju, zato je tudi sledenje v prvih dveh letih najbolj intenzivno, nato pa se interval med opravljenimi preiskavami postopoma podaljšuje. (1, 3) Glede na slovenske smernice lahko redno sledenje teh bolnikov v multidisciplinarnem centru ob odsotnosti znakov lokalnega recidiva ali oddaljenih zasevkov zaključimo po desetih letih. (1) Tuja nacionalna priporočila si glede intenzivnosti in izbire metod sledenja bolnikov niso edina, zato lahko v sklopu različnih multicentričnih študij zasledimo različne protokole sledenja bolnikov. (2, 3, 7)

ZAKLJUČEK

Bolniki z LNRD s cCR imajo s pristopom W&W korist na račun boljše kakovosti življenja zaradi zmanjšane števila dolgoročnih posledic, povezanih z operativnim zdravljenjem in odsotnosti perin/ali pooperativnih zapletov. Selekcija bolnikov, primernih za pristop W&W, je zahtevna, bolniki morajo biti dobro informirani o svojem trenutnem stanju bolezni in tveganju za ponovitev bolezni. Potrebno je redno in dolgotrajno spremljanje v multidisciplinarnem centru, zato je eden od ključnih dejavnikov tudi ustrezno sodelovanje bolnikov. Kljub rednemu in natančnemu sledenju ob tem ostajajo bolniki, pri katerih napredovanja maligne bolezni ne moremo potrditi pravočasno in jim s tem omogočiti poskusa ponovnega zdravljenja z namenom ozdravitve bolezni.

LITERATURA

1. Brecelj E, Velenik V, Reberšek M, Boc N, Oblak I, Zadnik V et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020. Pridobljeno 13.2.2022 s spletne strani <https://www.onko-i.si/priporocila>.
2. Akce M, El-Rayes B. Nonsurgical Management of Rectal Cancer. *J Oncol Pract.* 2019; 15(3): 123–131.
3. Yuval J, Thompson H, Garcia-Aguilar J. Organ Preservation in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2020; 24(8): 1880–1888.
4. Miller J, Wang H, Chang D, Pollom E. Cost-Effectiveness and Quality-Adjusted Survival of Watch and Wait After Complete Response to Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(8): 792–801.
5. Perez R, São Julião G, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos F et al. The Role of Carcinoembryonic Antigen in Predicting Response and Survival to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Distal Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52(6): 1137–1143.
6. van der Valk M, Hilling D, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets G, Figueiredo N et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWW): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018; 391(10139): 2537–2545.
7. Smith J, Chow O, Gollub M, Nash G, Temple L, Weiser M et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015; 15(1): 767.
8. Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol.* 2021; 13(2): 119–130.
9. Hoendervangers S, Burbach J, Lacle M, Koopman M, van Grevenstein W, Intven M et al. Pathological Complete Response Following Different Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(11): 4319–4336.
10. Dossa F, Chesney T, Acuna S, Baxter N. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(7): 501–513.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).¹



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.¹

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC^{2,3}



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.
Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Kolorektalni rak † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF † Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR † Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m² odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m² odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. Toksičnost za prebavila: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroičkov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **LEDVIČNA OKVARA:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **JETNA OKVARA:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **PROTEINURIJA:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **POMOŽNE SNovi:** Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST-NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA:** Zenske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI:** **Zelo pogosti:** nevropenija, levkopenija, anemija, trombotična okvara, zmanjšana apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, luščenje kože, urtikarija, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, bakterijska okužba, okužba, nevropenija, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatremija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezijska, hiperestezijska, hipostezijska, sinkopa, parestezijska, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pektorisa, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, pleuralni izliv, izcedek iz nosu, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotičnega časa (aPTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšana hematokrit. **Post-marketingne izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antineoplastična, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** december 2020. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmišičakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem

Recommendations for the dental management of adult patients with head and neck cancer in Slovenia treated with radiation therapy

Fidler Aleš¹, Aničin Aleksander¹, Didanovič Vojko¹, Dovšak Tadej¹, Gašpirc Boris¹, Grošelj Aleš¹, Kansky Andrej¹, Koren Matic¹, Krapež Jana¹, Kuralt Hojka¹, Kuralt Marko¹, Lanišnik Boštjan², Mance Kristan Romana³, Pavčič Jošt¹, Prodnik Luka¹, Pukl Peter¹, Ostrc Tadej¹, Kuhar Milan¹, Skalerič Eva¹, Šifrer Robert¹, Skopec Valerija¹, Strojjan Primož⁴

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Krapež Jana

E-mail: jana_krapez@yahoo.com

Poslano / Received: 3.2.2022

Sprejeto / Accepted: 20.2.2022

doi:10.25670/oi2022-004on

IZVLEČEK

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu (RGV) v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem sledijo priporočilom *The Royal College of Surgeons of England* v sodelovanju z *The British Society for Disability and Oral Health*, dopolnjujejo Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji in hkrati upoštevajo obstoječe zmožnosti slovenskega zdravstvenega sistema. Namen priporočil je preprečevanje oz. zmanjšanje zapletov v ustni votlini, ki nastanejo zaradi obsevanja. Opredeljujejo način zobozdravstvene oskrbe pred, med in po zdravljenju raka na vseh treh nivojih zobozdravstvene oskrbe, kar zagotavlja njeno pravočasnost in dostopnost. Priporočila predstavljajo poenoteno mnenje vseh deležnikov na področju zobozdravstvene obravnave bolnikov z RGV v državi.

ABSTRACT

Recommendations for the dental treatment of patients with head and neck cancer (HNC) in Slovenia treated with radiation follow the recommendations and guidelines of the Royal College of Surgeons of England created in association with the British Society for Disability and Oral Health, the Recommendations for the treatment of patients with head and neck cancer in Slovenia and at the same time consider the existing capabilities of the Slovenian health care system. The recommendations aim to prevent or reduce complications in the oral cavity due to radiation therapy. They define the dental care before, during and after radiation therapy at all three levels of dental care, which ensures the timeliness and accessibility of dental care. The recommendations represent a unified opinion of all stakeholders in the field of dental treatment of HNC patients in the country.

1. UVOD

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu (RGV) v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem sledijo priporočilom in usmeritvam The Royal College of Surgeons of England v sodelovanju z The British Society for Disability and Oral Health (1). Bolniki z RGV predstavljajo približno 4-5% vseh bolnikov z rakom in so med najbolj ranljivimi skupinami rakavih bolnikov (2). Zdravljenje RGV je običajno multidisciplinarno, največkrat je potreben operativni poseg, obsevanje in sistemska terapija. Zdravljenje ima številne in doživljenjske negativne posledice, ki pomembno vplivajo na splošno zdravje in kakovost življenja. Obsevanje, ki je eno izmed treh temeljnih zdravljenj teh bolnikov, poleg rakavega tkiva okvari tudi številna zdrava tkiva v okolici tumorja, npr. žleze slinavke, ustno sluznico in zobe. Več kot 90% bolnikov ima različno močno izražene stranske učinke, kot so suha usta, spremembe okusa ter težave pri požiranju, govoru in odpiranju ust (2).

Stranski učinki povzročijo tudi nastanek poobsevalnega kariesa. To je hitro napredujoč proces, ki se pogosto konča s popolnim uničenjem zoba, če ga pravočasno in pravilno ne ustavimo. Prizadene 30-40% bolnikov z RGV, zdravljenih z obsevanjem (3). V nasprotju s kariesom značilnim za splošno populacijo je za poobsevalni karies značilno hitro napredovanje in posebna morfologija karioznih lezij. Kariozni zobje v obsevani kosti lahko povzročijo še resnejši zaplet, in sicer osteoradionekrozo (ORN) čeljustnic (4). Zdravljenje ORN je dolgotrajno in v večini primerov neuspešno. Vključuje dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki, terapije s hiperbarično oksigenacijo in operativnimi posegi v splošni anesteziji z dolgimi hospitalizacijami. Napredovala ORN zahteva resekcijo čeljustnic. Bolniki imajo močne bolečine in kakovost življenja je bistveno okrnjena (5).

Stranske učinke zdravljenja z obsevanjem je možno zmanjšati in preprečiti s pravočasno zobozdravstveno obravnavo, ki je individualno prilagojena bolnikom z RGV (6). Nosilci dejavnosti so zobozdravniki specialisti in zobozdravniki, kot so navedeni v nadaljevanju. Pri tem jim nudi pomoč naslednje podporno osebje: diplomirana medicinska sestra, ustni higienik, zdravstveni tehnik, zdravstveni administrator in socialni delavec.

2. PRIPOROČILA ZA ZOBOZDRAVSTVENO OBRAVNAVO

Priporočila in usmeritve za obravnavo bolnikov z RGV v Sloveniji so bila nedavno posodobljena in objavljena v reviji Onkologija (7). Izhajajo iz dejstva, da so rezultati zdravljenja dokazljivo boljši, kadar je obravnavo teh bolnikov centralizirana oziroma omejena na specializirane multidisciplinarne time z izkušnjami, ki vključujejo tudi zobozdravnike. Zobozdravstvena oskrba bolnikov z RGV poteka na vseh treh zdravstvenih ravneh (primarni, sekundarni in terciarni).

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z RGV so razdeljena v 3 časovne sklope: pred, med in po zdravljenju RGV.

2.1 ZOBOZDRAVSTVENA OBRAVNAVA PRED ZDRAVLJENJEM RGV

Bolnike s sumom ali že potrjeno maligno boleznijo napoti na terciarno raven osebni zdravnik, osebni zobozdravnik ali specialist sekundarne ravni. Na terciarni ravni se izvedejo diagnostični postopki, s katerimi obseg rakave bolezni natančno opredelimo. Sledi predstavitev bolnika na multidisciplinarnem konziliju specialistov, kjer se za vsakega bolnika izdelata načrt zdravljenja maligne bolezni na podlagi obstoječih smernic (7). Na tem konziliju lahko po potrebi sodeluje tudi zobozdravnik specialist.

V skladu s Priporočili za obravnavo bolnikov z RGV v Sloveniji (7) bolnik v sklopu diagnostičnih postopkov opravi orientacijski pregled ustne votline in rentgensko slikanje čeljusti (ortopantomogram).

V sklopu konzilija se bolnike glede na stanje v ustni votlini razvrsti v 3 skupine:

1. Bolnike brez zob, ki ne potrebujejo zobozdravstvene obravnave.
2. Bolnike, pri katerih je ohranitev zob kontraindicirana zaradi slabega stanja zob in/ali predvidenih zapletov. Ekstrakcijo vseh zob naredi kirurg pred ali med operacijo ali pred začetkom obsevanja.
3. Bolnike, pri katerih se zobe ohranja. Te bolnike onkolog napoti na nadaljnjo zobozdravstveno obravnavo na ali Stomatološko kliniko, UKC Ljubljana (za bolnike, ki so predstavljeni na multidisciplinarnih konzilijih na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo in Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKC Ljubljana) ali Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor (za bolnike, ki so predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju Klinike za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor).

V omenjenih centrih se pri bolniku naredi zobozdravniški pregled, načrt in oskrbo ustne votline. Namen zobozdravstvene obravnave je preprečitev nastanka poobsevalnega kariesa in njegovih zapletov. Uspešnost teh ukrepov je odvisna od radikalnosti načrta, preventivnih ukrepov po obsevanju in sodelovanja bolnika. Zobozdravstvena oskrba mora biti načrtovana in izvedena tako, da ne zakasni začetka zdravljenja raka. Ekstrakcije naj bodo izvedene v sklopu kirurškega zdravljenja, oziroma vsaj 2 tedna pred začetkom obsevanja, oskrba zob pa do začetka obsevanja.

1. SPLOŠNA MEDICINSKA IN STOMATOLOŠKA ANAMNEZA (splošna in usmerjena)
 - vključno s podatkom o jemanju zdravil (predvsem antitrombotičnih zdravil in antikoagulantov), podatki o higienskih navadah ter dostopnosti in rednosti obiskovanja zobozdravnika
2. STATUS USTNE VOTLINE (splošni in usmerjeni)
 - pregled in zapis indeksov plaka in patologij (karies, parodontalna bolezen, apikalni parodontitis)
 - meritve obsega odpiranja ust (trizmus)
 - stanje slin (ocena količine in kakovosti)
3. SLIKOVNA DIAGNOSTIKA
 - ortopantomogram, ki ni starejši od šestih mesecev
 - lokalni periapikalni rentgenski posnetki, posnetki zobnih kron in po presoji terapevta slikanje z računalniško tomografijo s stožčastim snopom (*angl. CBCT*)
4. PODUK IN MOTIVACIJA

Bolniku se na njemu razumljiv način predstavi potencialne stranske učinke obsevanja v področju glave in vratu. Predstavi se mu težave, povezane s spremembo v količini in kakovosti izločene slin, in poobsevalni karies ter njegove posledice. Za

lažjo predstavo in motivacijo bolniku izročimo izobraževalne letake (primer - »Zobozdravstvena oskrba bolnikov z rakom glave in vratu, ki je dostopna na spletni povezavi:

<http://www.ohranisvojezobe.si/zobozdravniska-oskrba-bolnika-z-rakom/>)

Bolniku individualno prikažemo pravilno uporabo pripomočkov za ustno higieno, pravilno uporabo remineralizacijskih sredstev in ustnih vod ter svetujemo o spremenjenem režimu prehranjevanja.

5. ZDRAVLJENJE OBZOBNIH TKIV

Pri vseh bolnikih se opravi čiščenje mehkih in trdih zobnih oblog. Na mestih, kjer globina sondiranja znaša ≥ 4 mm, se opravi tudi luščenje in glajenje zobnih korenin.

6. REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA

Na vse zobe, ki bodo ostali v ustni votlini, se topikalno aplicira remineralizacijsko sredstvo na osnovi fluoridov. Bolniku se izda recept za 1,25% fluoridni žele.

7. PLOMBIRANJE, ZDRAVLJENJE ZOB

Plombiramo in zdravimo samo tiste patološka stanja na zobeh in obzobnih tkivih, ki jih uspemo izvesti v danem/razpoložljivem časovnem okviru ter bodo imele dolgoročno dobro prognozo.

Za zaustavitev napredovanja karioznih lezij na zobeh, ki bodo ostali v ustni votlini, zobozdravnik po strokovni presoji svetuje aplikacijo sredstva s srebrom diamini fluoridom (SDF) ali pa kariozno lezijo oskrbi s plombiranjem. Plombiranje izvedemo s kompozitnimi ali smolasto modificiranimi steklasto-ionskimi materiali; amalgam je kontraindiciran. Odstranimo previse ali ostre dele na plombah, ki sicer tesnijo in ne potrebujejo menjave.

8. ODTISI ZA ŠTUDIJSKE MODELE / PROTEZE / OBTURATORJI

V primeru, da bi se pri bolniku načrtoval nosilec remineralizacijskega sredstva med obsevanjem, je potrebno narediti odtise za študijske modele.

Med obsevanjem se nošnja proteze odsvetuje. Pri izjemah je potreben natančen pregled proteze pred začetkom obsevanja in odstranitev vseh ostrih delov, ki bi lahko povzročili travmo. Ponoči je potrebno očiščeno protezo hraniti v vodi.

9. NAČRTOVANJE EKSTRAKCIJ

Radikalnost ekstrakcij je utemeljena z dozo sevanja, ki je običajno največja v predelu kočnikov, in s hitrostjo nastanka, napredovanja ter posledicami poobsevalnega kariesa.

Bolniku se svetujejo ekstrakcije:

- vseh kočnikov,
- vseh zob s slabo ali vprašljivo prognozo,
- vseh zob v področju tumorja in režnja ter njihovih antagonistov
- vseh zob, katerih čiščenje in zdravljenje bo po končanem onkološkem zdravljenju oteženo zaradi spremenjenih anatomskih razmer, spremenjenih mehkih tkiv, oteženega dostopa do njih ali bodo iz kakršnegakoli razloga nefunkcionalni

Načrt ekstrakcij se lahko izjemoma prilagodi: o tem presojata zobozdravnik in onkolog v dogovoru z bolnikom, ki mu predstavlja prednosti in slabosti načrtovane prilagoditve. O potrebi po antibiotični profilaksi odloča kirurg, lahko v dogovoru z onkologom. Ekstrakcije naj bodo opravljene vsaj 2 tedna pred začetkom obsevanja (oz. v tednu pred pričetkom postopkov priprave na obsevanje) ali v sklopu kirurškega zdravljenja. Način in izvedbo ekstrakcij določi maksilofacialni ali oralni kirurg in se po potrebi dogovori za separacijo fiksno-protetičnih konstrukcij.

10. DOKUMENTACIJA

Bolnik ob zaključku obravnave pri zobozdravniku specialistu prejme:

- Izvid:
 - o zobozdravstvenem pregledu, stanju in posegih,
 - o predlaganih/načrtovanih ekstrakcijah,
- Napotnico za ekstrakcije zob (če le-te ne bodo izvedene v sklopu kirurškega zdravljenja).

2.2 ZOBOZDRAVSTVENA OBRAVNAVA MED ZDRAVLJENJEM RGV

Po polovici obsevanja zobozdravnik specialist na sekundarni ali terciarni ravni (Stomatološka klinika UKC Ljubljana ali Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor) naredi kontrolni pregled ki je namenjen preverjanju stanja v ustni votlini, sodelovanja bolnika ter izvedbi preventivnih ukrepov in motivaciji.

1. ANAMNEZA (splošna in usmerjena)

- vključno s podatkom o glavnih težavah med obsevanjem, subjektivnem občutku suhih ust, odpiranju ust in stanju ustne sluznice

2. STATUS (splošni in usmerjeni)

- opis novonastalih patologij med zdravljenjem
- meritve obsega odpiranja ust (trizmus)
- stanje slin (ocena količine in kakovosti)
- stanje ustne sluznice

3. PODUK IN MOTIVACIJA

Bolniku razložimo pomen vzdrževanja ustne higiene za zdravje zob in ustne sluznice. Preverimo uspešnost izvajanja higiene ter po potrebi prilagodimo uporabo pripomočkov za ustno higieno, pravilno uporabo remineralizacijskih sredstev in ustnih vod ter svetujemo glede spremenjenega režima prehranjevanja.

4. ČIŠČENJE MEHKIH IN TRDIH ZOBNIH OBLOG

Običajno so prisotne mehke obloge, ki jih odstranimo s ščetko. V primeru trdih zobnih oblog le-te pazljivo odstranimo z uporabo ultrazvokom, da ne poškodujemo sklenine. V primeru težav z vzdrževanjem optimalne higiene se bolniku svetuje uporabo pripomočkov za prilagojeno higieno med zdravljenjem.

5. TOPIKALNA APLIKACIJA REMINERALIZACIJSKEGA SREDSTVA (TAF)

Na vse zobe, ki so ostali v ustni votlini, se topikalno aplicira remineralizacijsko sredstvo na osnovi fluoridov. Bolniku izdamo recept za 1,25% fluoridni žele.

6. DEMONSTRACIJA FIZIOTERAPEVTSKIH VAJ ZA PREPREČEVANJE TRIZMUSA

7. ZDRAVLJENJE ZOB IN OBZOBNIH TKIV

V tej fazi ni indicirano, rešuje se samo nujne primere, po posvetu z lečečim onkologom.

2.3 ZOBOZDRAVSTVENA OBRAVNAVA PO ZDRAVLJENJU RGV

Bolnik, ki je bil obsevan v področju glave in vratu, je uvrščen v skupino bolnikov z ekstremnim tveganjem za nastanek zobnega kariesa. Po končanem zdravljenju raka zobozdravnik specialist na sekundarni ali terciarni ravni (Stomatološka klinika UKC Ljubljana ali ZD dr. Adolfa Drolca Maribor) naredi kontrolni zobozdravniški pregled en do dva meseca po zaključenem obsevanju in izda izvid s priporočili za nadaljnjo oskrbo pri osebem zobozdravniku na primarni ravni. Slednji bolnika zaradi njegovega zdravstvenega stanja prednostno obravnava. Svetovani so redni kontrolni stomatološki pregledi na 3 mesece ali pogosteje, čim hitrejša oskrba v primeru bolečin in izpadlih ali odlomljenih zalivk in letni kontrolni pregledi pri zobozdravniku specialistu.

Na kontrolnih stomatoloških pregledih naredimo:

1. ANAMNEZA (splošna in usmerjena)

- vključno s podatkom o glavnih težavah, prisotnih po obsevanju, subjektivnem občutku suhih ust, odpiranju ust in stanju ustne sluznice

2. STATUS (splošni in usmerjeni)

- opis novonastalih patologij po končanem onkološkem zdravljenju
- meritve obsega odpiranja ust (trizmus)
- stanje slin (ocena količine in kakovosti)
- stanje ustne sluznice

3. RENTGENSKO SLIKANJE

Na 6 - 12 mesecev (rentgenski posnetki zobnih kron in/ali ortopantomogram, CBCT), po presoji zobozdravnika

4. PODUK IN MOTIVACIJA

Poleg individualnega poduka o higieni tudi dodaten poduk o načinih remineralizacije zob in nadomeščanju slin.

5. ČIŠČENJE MEHKIH IN TRDIH ZOBNIH OBLOG

Običajno so prisotne samo mehke obloge, ki jih odstranimo s ščetko. V primeru trdih zobnih oblog le-te pazljivo odstranimo z uporabo ultrazvoka, da ne poškodujemo sklenine.

6. TOPIKALNA APLIKACIJA REMINERALIZACIJSKEGA SREDSTVA (TAF)

Na vse zobe, ki so ostali v ustni votlini, se topikalno aplicira remineralizacijsko sredstvo na osnovi fluoridov. Bolniku izdamo recept za 1,25% fluoridni žele.

7. PLOMBIRANJE, ZDRAVLJENJE ZOB

V primeru obsežnih, hitro nastajajočih in težko obvladljivih

karioznih lezij je namesto plombiranja priporočena uporaba SDF. Indicirana so tudi endodontska zdravljenja s polnitvijo kanalov, in dokončna oskrba zoba, če je možna namestitev gumijaste opne (koferdama). V primerih popolne destrukcije zobne krone, pri katerih bi bila v normalnih pogojih indicirana ekstrakcija, se priporoča čiščenje in širjenje kanala, vnos zdravila in zapora kanala s steklasto-ionomernim cementom ter zaščita preostalega dentina s SDF 38% (*angl. root banking*).

8. EKSTRAKCIJE ZOB

Na primarni ravni so po obsevanju kontraindicirane. V kolikor smo izkoristili vse konzervativne možnosti ohranitve zoba, le-ta pa ostaja simptomatski, bolnika napotimo na sekundarno ali terciarno raven za nadaljnjo obravnavo.

9. ZDRAVLJENJE OBZOBNIH TKIV

Mora biti čim bolj konzervativno. Kontraindicirani so vsi parodontalni kirurški posegi zaradi nevarnosti ORN. V kolikor so težave simptomatske, bolnika napotimo na sekundarno ali terciarno nivo za nadaljnjo obravnavo.

10. STOMATO-PROTETIČNO (KIRURŠKA) REHABILITACIJA

Možna je šele po oceni onkologa in kirurga ter ob upoštevanju ukrepov pred ORN. Zaradi zahtevnosti in visokega tveganja definitivne stomato-protetične rehabilitacije je smiselno, da se te bolnike pred obravnavo pregleda na konziliju, v katerega je vključen tudi specialist stomatološke protetike na sekundarni ali terciarni ravni.

11. OSTEORADIONEKROZA

V primeru suma na ORN je potrebno bolnika napotiti na terciarno raven z napotnico pod »zelo hitro«. Zdravljenje ORN naj poteka samo na terciarni ravni.

3. ZAKLJUČEK

Naš cilj je zagotoviti pregled in zobozdravstveno obravnavo vseh bolnikov z RGV v Sloveniji, ki bodo obsevani in tako dolgoročno zmanjšati pojavnost poobsevalnega kariesa ter vseh ostalih posledic obsevanja ustne votline. Samo na tak način lahko onkološkimi bolnikom zagotovimo fizično in psihično povrnitev zdravja ter kakovostno življenje.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se dr. Roku Kosmu, dr. dent. med., in Krunoslavu Pavloviću, dr. dent. med., za skrben pregled in koristne predloge.

Raziskovalni program (P3-0293) in projekt (J3-2519) je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) iz državne proračuna.

LITERATURA

1. Kumar N, Brooke A, Burke M, John R, O'Donnell A, Soldani F. The oral management of oncology patients requiring radiotherapy, chemotherapy and/or bone marrow transplantation. *Fac Dent J*. 2013;4(4):200–3.
2. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):175–83.
3. Moore C, McLister C, Cardwell C, O'Neill C, Donnelly M, McKenna G. Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol*. 2020;100(September 2019):104484.
4. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006;7(4):326–35.
5. Palmier NR, Migliorati CA, Prado-Ribeiro AC, de Oliveira MCQ, Vechiato Filho AJ, de Goes MF, et al. Radiation-related caries: current diagnostic, prognostic, and management paradigms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(1):52–62.
6. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J*. 2013;214(8):387–93.
7. Strojjan P, Aničin A, Azarija J, Battelino S, Čizmarevič B, Didanović V, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25(1):76–84.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.¹⁻³



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

▽ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni kolidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicificirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantami se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS/TEN med jemanjem zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je

induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalca OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolerilijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotirodizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevizija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, alopecija, SJS/TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec Datum zadnje revizije besedila: 10. februar 2022 Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA* (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. Supplementary information.

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

Erleada®
(apalutamid) tablete

Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Reccomendations for diagnosis and treatment of patients with malignant lymphoma

Jezeršek Novaković Barbara¹, Boltežar Lučka¹, Gašljevič Gorana¹, Grčar Kuzmanov Biljana¹, Jagodic Monika¹, Južnič Šetina Tanja¹, Kloboves Prevodnik Veronika¹, Kos Gregor¹, Miljković Milica¹, Pahole Jana¹, Rožman Samo¹, Rugelj Urška¹, Skoblar Vidmar Marija¹, Smrdel Uroš¹, Štrbac Daniela¹, Toplak Miha¹, Zdravec Zaletel Lorna¹, Dolenc Voljč Mateja²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Dermatološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med

E-mail: bjezersek@onko-i.si

Poslano / Received: 4.2.2022

Sprejeto / Accepted: 24.2.2022

doi:10.25670/oi2022-005on

UVOD

Maligni limfomi ali z drugim izrazom limfoidne novotvorbe so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK. Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Hodgkinov limfom (HL)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 6% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških - v letu 2018 je v Sloveniji zbolelo 437 moških in 350 žensk. Incidenca NHL in HL se razlikuje glede na geografsko razporeditev, groba incidenčna stopnja v Sloveniji za zrele NHL v letu 2018 je bila 21.9/100000 pri moških in 19.0/100000 pri ženskah, za HL pa 2.1/100000 pri moških in 2.8/100000 pri ženskah. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu. Letno obravnavamo v Sloveniji že skoraj 800 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2018 limfoidne novotvorbe predstavljale približno 4.9% vseh novoodkritih malignomov,

to leto je zbolelo 717 bolnikov za zreliimi limfomi B in limfomi T, 19 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 51 bolnikov.

Etiologija ostaja neznana pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Ebstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1, humani herpes virus 8, hepatitis C virus) oziroma z bakterijskimi okužbami (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno - kot npr. pri okužbi s HIV ali ob imunosupresivni terapiji).

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo s citološko preiskavo materiala odvzetega s tankoigelno aspiracijsko biopsijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečane tonzile, retroperitonealnega tumorja, infiltrata v vranici,...), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histološka preiskava (vključno z imunohistokemičnimi in po potrebi molekularno biološkimi/genetskimi preiskavami) v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov (z izjemo že omenjene diagnostične citološke punkcije povečanih bezgavk) ni.

2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2016)

2.1. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV B

- Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
- Limfoblastna levkemija/limfom B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(v;11q23.3); prerazporeditev KMT2A
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hiperdiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B podobna/podoben BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21

2.2. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV B

- Kronična limfocitna levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
- Monoklonalna limfocitoza B*
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfom obrobni celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
- Dlakastocelična levkemija
- Neklasificiran splenični limfom/levkemija B
 - *Difuzni drobnocelični B-celični limfom rdeče pulpe*
 - *Varianta dlakastocelična levkemija*
- Limfoplazmacitni limfom
 - Waldenstroemova makroglobulinemija
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM*
- Bolezen težkih verig μ
- Bolezen težkih verig γ
- Bolezen težkih verig α
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena IgG/IgA*
- Plazmocitom
 - Solitarni plazmocitom
 - Ekstraosalni plazmocitom
- Plazmacelične neoplazme povezane s paraneoplastičnimi sindromi
 - POEMS sindrom
 - TEMPI sindrom
- Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov*
 - Primarna amiloidoza
 - bolezen odlaganja lahkih in težkih verig

- Ekstranodalni limfom marginalne cone /MALTom
- Nodalni limfom marginalne cone
 - *Nodalni limfom marginalne cone, pediatrični*
- Folikularni limfom
 - Folikularna novotvorba in situ*
 - Folikularni limfom, duodenalni tip*
 - Testikularni folikularni limfom
- Folikularni limfom, pediatrični tip*
- *Velikocelični limfom limfocitov B s preureditvijo IRF4**
- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- Limfom plaščnih celic
 - In situ novotvorba plaščnih limfocitov*
- Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - Tipa B-celičnega profila germinalnega centra*
 - Tipa aktiviranih limfocitov B*
- Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
- Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
- Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
- EBV pozitivni velikocelični limfom B*
- *EBV pozitivni mukokutani ulkus**
- Difuzni velikocelični limfom B povezan s kroničnim vnetjem
- Velikocelični limfom B, tipa limfoidne granulomatoze
- Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
- Intravaskularni velikocelični limfom B
- ALK pozitivni velikocelični limfom B
- Plazmablastni limfom
- Primarni efuzijski limfom
- *HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak**
- Burkitt-ov limfom
- *Burkittovem limfomu podoben limfom z aberacijo 11q**
- Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double hit in triple hit limfomi)*
- Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak*
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom*

2.3. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV T

- Limfoblastna levkemija z zgodnjimi prekurzorji celic T
- Limfoblastna levkemija celic NK

2.4. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV T IN NK

- Prolimfocitna levkemija T
- Levkemija velikih granuliranih limfocitov T
- *Kronične limfoproliferativne bolezni limfocitov NK*
- Agresivna levkemija celic NK

- Sistemski EBV pozitivni T limfom otrok*
- Hidroi vakciniforme (hydroa vacciniforme) podobna limfoproliferativna bolezen*
- Levkemija/limfom T odraslih
- Ekstranodalni limfom NK/T celic, nazalni
- Limfom T povezan z enteropatijo
- Monomorfní epiteliotropni črevesni limfom T*
- *Indolentna T celična limfoproliferativna bolezen prebavnega sistema**
- Hepatosplenični limfom T
- Podkožni panikulitisu podoben limfom T
- Fungoidna mikoza
- Sezaryev sindrom
- Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
 - Limfomatoidna papuloza
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
- Primarni kožni γδ limfom T
- *Primarni kožni CD8 pozitivni epidermotropni citotoksični limfom T*
- *Primarni kožni akralni CD8 pozitivni limfom T**
- *Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen drobnih/srednje velikih limfocitov T**
- Periferni limfom T brez drugih oznak
- Angioimunoblastni limfom T
- Folikularni limfom T*
- *Nodalni periferni limfom T s fenotipom folikularnih pomočniških limfocitov**
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen*
- Anaplastični velikocelični limfom povezan z vsadkom v dojki*

2.5. HODGKINOV LIMFOM

- Nodularna limfocitna predominanca
- Klasični Hodgkinov limfom
 - Z limfociti bogat
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

2.6. POSTTRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI – PTLD

- Plazmacitna hiperplazija PTLD
- PTLD tipa infekcijske mononukleoze
- *Floridna folikularna hiperplazija PTLD**
- Polimorfna PTLD
- Monomorfna PTLD (limfocitov B in T/NK)
- Klasični Hodgkin limfom PTLD

2.7. NOVOTVORBE HISTIOCITOV IN DENDRITIČNIH CELIC

- Histiocitni sarkom
- Histiocitoza Langerhansovh celic
- Sarkom Langerhansovih celic
- Tumor nespecificiranih dendritičnih celic
- Sarkom interdigitatnih dendritičnih celic
- Sarkom folikularnih dendritičnih celic
- Tumor fibroblastnih retikularnih celic
- Diseminirani juvenilni ksantogranulom
- Erdheim-Chesterjeva bolezen*

Opomba:

Z* so označene spremembe glede na klasifikacijo iz 2008 (npr. sprememba naziva, dodane entitete in podobno).

S poševno pisavo so označene začasne entitete (zaenkrat so vključene v klasifikaciji, s časom bo jasno ali bodo to dokončne entitete).

3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVOODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM

Primarna diagnostika pri bolniku z novoodkritim malignim limfomom vključuje poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda naslednje preiskave:

3.1. KRVNE PREISKAVE:

- hemogram z diferencialno belo krvno sliko;
- hitrost sedimentacije eritrocitov;
- biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza,..);
- proteinogram;
- nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV, kvantiferonski test);
- beta 2 mikroglobulin*;
- imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*

3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:

- računalniško tomografska preiskava vratu (in obnosnih votlin), prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0.5 do 1 cm razmikih* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmacitni limfom, fungoidna mikoza – vendar lahko glede na klinično situacijo opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni;
- rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah;
- ultrazvočna preiskava trebuha*;
- ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk*;
- magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS, dodatna diagnostika lezij v jetrih in skeletu);
- skeletna diagnostika*

3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:

- pozitronska emisijska tomografija kombinirana z računalniško tomografsko preiskavo* - je preiskava izbora za Hodgkinove limfome in zrele limfome B in T, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza;
- scintigrafija skeleta*

3.4. CITOPATOLOŠKA IN HISTOLOŠKA PREISKAVA

- vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelega organa ter vzorca kostnega mozga;
- imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*;
- citopatološki pregled cerebrospinalne tekočine v primeru suma na limfomsko infiltracijo v ČŽS (bodisi možganskih ovojnic ali parenhima) ali pri limfomih z visokim tveganjem za razsoj v ČŽS*;
- citopatološka preiskava plevralnega ali perikardialnega izliva oziroma peritonealne tekočine*

3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*

- določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata bezgavk, kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;
- določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;
- citogenetske preiskave pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom: del 13q, del 11q, trisomija 12, del 17p, določanje mutacijskega statusa variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (IGHV) (metodologija FISH), mutacijska analiza gena T53 – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
- določanje translokacije genov bcl2, bcl6 in c-myc pri visokomalignih limfomih B, ki so GCB tipa, >40% celic je imunohistokemično c-myc pozitivnih ali kažejo blastoidno morfologijo;
- določanje translokacije gena ALK pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in ALK pozitivnem velikoceličnem limfomu B;
- določanje preureditve gena IRF4 pri sumu na velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4;
- določanje delecije Ip39 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma;
- določanje DUSP22-IRF4 translokacije t(6p25.3;7q23) pri ALK negativnem anaplastičnem velikoceličnem limfomu in limfomatoidni papulozi;
- določanje BRAF V600E mutacije pri dlakastocelični levkemiji in Erdheim Chesterjevi boleznimi;
- določanje aberacij 11q kromosoma pri limfomu, ki je podoben Burkitt-ovemu limfomu in je negativen za c-myc translokacijo;
- določanje mutacij posameznih genov in genskih fuzij, ki niso specifične za posamezno limfomsko entiteto, vendar v sklopu z ostalimi diagnostičnimi parametri (klinična prezentacija, morfologija, imunofenotip) govorijo bolj v prid določeni entiteti (npr. MYD88, TET, IDH2, DNMT3A, ITK-SYK, CTLA4-CD28,...), ko je le-to potrebno zaradi zdravljenja ali nujno potrebno kot prognostični marker

Opomba:

določene preiskave, ki jih ne opravljamo na Oddelkih za patologijo in molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana, bomo po potrebi opravili v drugih ustanovah npr. Hematološkem laboratoriju UKC Ljubljana, Univerzitetni kliniki Basel itd.

Glej tudi poglavje 4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov

3.6. PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU*

3.7. ENDOSKOPSKE PREISKAVE

- glede na lokalizacijo bolezni:
- gastro-, entero-, kolonoskopija*;
- epifaringoskopija*;
- sinusoskopija*;
- bronhoskopija*;
- mediastinoskopija*;
- endoskopski ultrazvok*

3.8. FUNKCIJSKE PREISKAVE

- preiskave pljučne funkcije (spirometrija z določanjem difuzije za CO) pred začetkom zdravljenja Hodgkinovega limfoma;
- ehokardiografija ali izotopna ventrikulografija za oceno srčne funkcije (vsi bolniki s Hodgkinovim limfomom in tisti z zreli limfomi B in T, pri katerih je načrtovano zdravljenje z antraciklini)
- EKG

* preiskava indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

Indikacije za PET-CT preiskave:

- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma in velikoceličnega B mediastinalnega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom)
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza – difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T (vključuje diagnostični CT)
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom) in ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza (vključuje diagnostični CT)
- za oceno remisije po 2. ciklusu ABVD pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I. in II.A brez neugodnih in z neugodnimi napovednimi dejavniki zaradi odločitve o nadaljnjih 2 cikusih kemoterapije (BEACOPP eskalirani ob DS ≥ 4, ABVD ob DS 1 do 3) oziroma odločitve o zaključku kemoterapije
- za oceno remisije po 2. ciklusu BEACOPP eskalirani pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV zaradi odločitve o

nadaljnjih 2 (DS 1 do 3) ali 4 (DS \geq 4) ciklusih BEACOPP eskalirani

- za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV in bolnikih z velikoceličnim B mediastinalnim limfomom (posebej bolnik opravi CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza po zaključku kemoterapije – vključuje diagnostični CT, ki pa se ga ne odčitava rutinsko, temveč glede na klinično situacijo in služi predvsem za primerjavo s kasnejšimi CT v sklopu sledenja
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma – obvezno pred avtologno transplantacijo, kjer ima prognostičen pomen
- za oceno učinka konvencionalnega zdravljenja 2. ali kasnejšega reda pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, visokomalignim limfomom B ali difuznim velikoceličnim limfomom B nastalim iz folikularnega limfoma pred napotitvijo na CART terapijo in za sledenje remisije po CART terapiji
- v poštev prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe

Opombe:

PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov (prvo zdravljenje) izbirno lahko opustimo –

evaluacijo v tem primeru opravimo samo s CT preiskavo ali UZ preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, ki imajo opravljeno izhodiščno PET-CT preiskavo, je sam izvid PET-CT dovolj senzitiven in tako punkcija in biopsija kostnega mozga nista indicirani. Kadar izhodiščna PET-CT preiskava pokaže prizadetost kosti ali kostnega mozga pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B, punkcija in biopsija kostnega mozga nista potrebni, opravimo ju v primeru, če PET-CT preiskava ne pokaže prizadetosti kostnega mozga.

Izvid PET-CT preiskav za oceno odgovora na zdravljenje mora biti v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, kar mora biti navedeno tudi v zaključku PET-CT izvida.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, njeno razširjenost (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje, upoštevamo morebitne prognostične kazalce.

Določitev kliničnega stadija bolezni:

Stadij I: prizadeto eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

Stadij II: prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

Stadij III: obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

Stadij IV: difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Tabela 1: Preglednica radioloških preiskav za zamejitev bolezni, oceno odgovora na zdravljenje in sledenje bolezni glede na tip limfoma. Odgovor na zdravljenje ocenjujemo v skladu z Lugano klasifikacijo 2014, izjemoma z RECIL kriteriji.

Tip limfoma	Izhodiščne zamejitvene preiskave	Preiskave za oceno učinka	Preiskave za sledenje
Hodgkinov limfom, primarni mediastinalni limfom	PET-CT* in CT* vratu, prsnega koša, trebuha	PET-CT in CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma**	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, opcijsko 12 mesecev za PML, nato glede na klinično sliko
Difuzni velikocelični B limfom in ostali agresivni limfomi, ki kopičijo FDG, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, periferni limfom T	PET-dCT* -dCT se odčita samo v primeru, da iz izvida PET preiskave ni možno nedvoumno določiti izhodiščnih lokalizacij limfoma	PET-dCT -dCT se odčita samo v primeru, da iz izvida PET preiskave ni možno nedvoumno opredeliti odgovora na zdravljenje (DS4, DS5, DSX), sicer služi za kasnejše sledenje	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, ter 12 mesecev za agresivne limfome, nato glede na klinično sliko***
KLL, limfoplazmatični limfom, marginalnocelični limfom in ostali limfomi, ki ne kopičijo FDG	CT vratu, prsnega koša, trebuha****	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma	Rutinske CT preiskave niso indicirane, sledenje z UZ in RTG pc

*PET-CT – PET preiskava s FDG in CT brez jodnega kontrasta
 PET-dCT – PET preiskava s FDG in CT z jodnim kontrastom
 CT – CT z jodnim kontrastom

**izjema - za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov lahko PET-CT preiskavo izbirno opustimo – evaluacijo v tem primeru opravimo samo s CT preiskavo ali UZ preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma)

***za indolentne limfome lahko sledenje z UZ in RTG pc

**** glede na klinično situacijo lahko opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni, vendar pred uvedbo zdravljenja CT

Dodatne oznake:

- A – brez splošnih (B) simptomov
 B – prisotni splošni (B) simptomi
 X – velika tumorska masa

Ocena bolnikovega splošnega stanja (WHO):

- 0 - bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;**
1 - bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;
2 - bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;
3 - bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;
4 - bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri vseh bolnikih z agresivnimi NHL določimo ob uvedbi prvega zdravljenja mednarodni prognostični indeks – t.j. **IPI**.

Pri vseh bolnikih s folikularnim limfomom določimo prognostični indeks **FLIPI 1** ob uvedbi zdravljenja.

Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic določimo ob uvedbi zdravljenja prognostični indeks **MPII**.

4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV**4.1. CITOPATOLOŠKE PREISKAVE**

Tako kot v histologiji je tudi v citopatologiji zanesljiva diagnoza limfomov možna le na osnovi kliničnih podatkov, mikroskopskega pregleda celičnega vzorca ter dodatnih imunofenotipskih in molekularno-bioloških analiz. Mikroskopski pregled celičnega vzorca danes ne zadošča niti za zanesljivo razlikovanje med reaktivnimi limfocitnimi proliferacijami in limfomom niti za klasificiranje limfomov. Zato je rutinska uporaba dodatnih imunofenotipskih analiz, ki jih praviloma napravimo z pretočnim citometrom, obvezna. Molekularne analize zaenkrat uporabljamo le v posebnih primerih.

4.1.1. NAMEN CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

S citopatološko preiskavo zanesljivo, hitro in na za bolnika prijazen in ne preveč obremenjujoč način postavimo zanesljivo diagnozo limfoma in dobimo tiste podatke, ki so pomembni za nadaljevanje in usmerjanje diagnostičnega postopka, načrtovanje zdravljenja in spremljanje uspeha zdravljenja. Glavni namen citopatološke preiskave je:

- ugotoviti, ali gre za **reaktivno limfocitno proliferacijo** ali za **limfom** ter čimbolj natančno opredeliti, za katero **vrsto limfoma** gre;
- določiti **prognostične in prediktivne dejavnike**, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja;
- določiti **imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic**, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni;
- skupaj s histološko preiskavo **opredeliti patološke procese** v kostnem mozgu.

4.1.1.1. VLOGA CITOPATOLOŠKE PREISKAVE V PRIMARNI IN SEKUNDARNI DIAGNOSTIKI LIMFOMOV

Citopatološka diagnostika limfomov ima pomembno mesto v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov. Kljub temu, da načrtovanje prvega zdravljenja limfomov temelji na diagnozi limfoma, ki jo postavimo s histološko preiskavo, ima citopatološka preiskava pomembno vlogo tudi v primarni diagnostiki limfomov.

V **primarni diagnostiki limfomov** s citopatološko preiskavo najprej potrdimo ali ovržemo klinični sum na limfom. V kolikor klinični sum na limfom potrdimo, s pomočjo citopatološke preiskave določimo najbolj reprezentativno in najlažje dostopno bezgavko za kirurško biopsijo in histološki pregled. Določimo tudi prognostične in prediktivne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja in opredelimo imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni. Skupaj z drugimi preiskavami jo uporabljamo za ugotavljanje razširjenosti limfoma in določitev stadija bolezni. Med zdravljenjem limfoma pa nam je citopatološka preiskava v veliko pomoč pri oceni uspešnosti zdravljenja in ugotavljanju minimalnega ostanka bolezni.

Izjemoma načrtujemo prvo zdravljenje limfoma tudi na osnovi citopatološke preiskave in sicer v primerih, ko kirurška biopsija ni izvedljiva zaradi lokacije limfoma (npr. primarni intraokularni limfomi, primarni limfomi mening, primarni limfomi seroznih površin) ali splošnega slabega stanja bolnika.

V **sekundarni diagnostiki limfomov** uporabljamo citopatološko preiskavo za potrditev ponovitve bolezni, za ugotavljanje transformacije limfoma, določanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov ter za oceno uspešnosti zdravljenja in ugotavljanje minimalnega ostanka bolezni.

4.1.1.2. PROGNOŠTIČNI IN PREDIKTIVNI DEJAVNIKI

- CD20 antigen

Stopnjo izraženosti CD20 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega sistemskega zdravljenja, ki vključuje rituksimab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.

- CD52 antigen

Stopnjo izraženosti CD52 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega sistemskega zdravljenja, ki vključuje alemtuzumab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.

- CD38 antigen

Pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo B je CD38 negativni napovedni dejavnik poteka bolezni. Zato s pretočno citometričnimi meritvami pri vsakem bolniku s kronično limfocitno levkemijo B določimo delež neoplastičnih celic, ki so CD38 pozitivne.

4.1.1.3. DOLOČANJE OSNOVNIH IMUNOFENOTIPSKIH IN MOLEKULARNIH LASTNOSTI LIMFOMSKIH CELIC

Značilne imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic so pomembne za zanesljivo detekcijo minimalne prisotnosti limfoma ali za detekcijo minimalnega ostanka limfoma v različnih tkivih, organih in telesnih tekočinah. Pred začetkom prvega zdravljenja moramo zato določiti imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic tudi iz citološkega vzorca.

- Imunofenotip limfomskih celic

Značilen imunofenotip in klonalnost limfomskih celic je potrebno določiti iz vzorca bezgavke, ki ga pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V kolikor bezgavke niso prizadete z limfomom, lahko določimo imunofenotip in klonalnost limfomskih celic tudi iz drugega citološkega vzorca. Imunofenotip in klonalnost določimo s pretočno citometričnimi meritvami.

- Molekularne značilnosti limfomskih celic

Klonalnost limfomskih celic določimo pri vseh NK/T celičnih limfomih in pri tistih limfomih B, kjer klonalnosti ni bilo možno opredeliti s pretočno citometričnimi meritvami. Klonalnost določimo z metodo biomed 2.

4.1.1.4. CITOLOŠKA PREISKAVA KOSTNEGA MOZGA

Citološka in histološka preiskava kostnega mozga sta komplementarni metodi. S hkratno uporabo obeh preiskav povečamo senzitivnost in specifičnost preiskave kostnega mozga. Zato moramo pri bolnikih, pri katerih je indicirana preiskava kostnega mozga, napraviti obe preiskavi istočasno. Citološka preiskava kostnega mozga obsega mielogram, mikroskopski pregled razmaza kostnega mozga in imunofenotipske analize, ki jih napravimo s pretočnim citometrom.

4.1.2. ODVZEM VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKO PREISKAVO IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

Vzorci za citopatološko preiskavo so vzorci, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (iz bezgavke, iz spremembe sumljive za limfom v različnih tkivih in organih), izlivi (pleuralni, perikardialni ali abdominalni izliv), likvor, bronhoalveolarni izpirek (BAL), prekatna vodka, vsebine cist, periferna kri, steklovina, kostni mozeg in tkivni vzorci (bris biopsije in delček tkiva za imunofenotipske analize s pretočnim citometrom).

Citološki vzorec mora biti reprezentativen, t. j. odvzet iz pravega mesta. Odvzem vzorcev mora biti optimalen in v skladu s strokovnimi smernicami. Vzorce, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvzame citopatolog ali ustrezno usposobljen radiolog, ki bo poleg razmazov za mikroskopski pregled napravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. List RS, št. 64/2004). Na splošno velja, da je potrebno vzorce poslati v laboratorij čim prej in sicer še isti dan, ko je bil vzorec odvzet. Izjeme so le likvor, bronhoalveolarni izpirek in steklovina, ki jih moramo poslati v laboratorij takoj po odvzemu. Likvor moramo transportirati na ledu.

Vzorec, ki ga pošiljamo na preiskavo v citopatološki laboratorij mora imeti spremljajoči dokument ali napotnico, ki vsebuje:

- podatke o identifikaciji bolnika;
- podatke o identifikaciji napotnega zdravnika;
- opis citološkega vzorca (vrsta vzorca, mesto in čas odvzema);
- povzetek anamneze;
- klinično diagnozo in problem/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja;
- podatke o morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju

(kemoterapiji, radioterapiji, imunoterapiji) ali stimulaciji hematopoeze z ravnimi dejavniki,

- hemogram, diferencialno krvno sliko, mielogram;
- podatke o drugih laboratorijskih preiskavah pomembnih za postavitev diagnoze (imunoelektroforeza seruma in/ali urina, biokemične preiskave).

4.1.3. PRIPRAVA VZORCEV ZA MIKROSKOPSKI PREGLED IN DODATNE IMUNOFENOTIPISKE IN MOLEKULARNE ANALIZE

Iz vzorcev, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo dva celična razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. En razmaz posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drug razmaz fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Preostanek vzorca v igli in brizgi speremo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija (4.5% bovini serumski albumin, 0.45% EDTA v raztopini fosfatnega pufru z dodatkom 50 IE/ml penicilina), da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorca kostnega mozga, ki ga odvajamo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom in mielogram. Vzorce posušimo na zraku za barvanje po metodi May-Grünvald Giemsa. Del vzorca izbrizgamo v epruveto s K3EDTA za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorcev izlivov, likvorjev, bronhoalveolarnih izpirkov (BAL), prekatne vodke, vsebin cist in steklovine v citopatološkem laboratoriju napravimo dva razmaza ali citospina za pregled s svetlobnim mikroskopom. En vzorec posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drug vzorec fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Na celični sediment ali na preostanek vzorca nalijemo 1.5 ml celičnega medija, da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Kadar želimo poslati tkivni vzorec na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, moramo iz svežega tkivnega vzorca narediti odtise ali tkivo obrisati (bris biopsije) na objektna stekla za pregled s svetlobnim mikroskopom. Vzorce posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa. Delček tkivnega vzorca damo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Kadar pošiljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvajamo 5 ml periferne krvi v epruveto s K3EDTA. Takoj po odvzemu napravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko in razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz preostalega vzorca krvi lahko napravimo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

4.1.4. CITOMORFOLOŠKA PREISKAVA CITOLOŠKIH VZORCEV

Morfološka ocena celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom temelji na naslednjih značilnostih:

- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfne celice - pretežno limfomske celice;
 - polimorfne celice - poleg limfomskih celic so v vzorcu še številni reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice;

- Značilnosti neoplastičnih celic;
- Značilnosti reaktivnih celic;
- Prisotnost kapilar, ekstracelularnega matriksa.

Na podlagi morfološke ocene celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom indiciramo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke analize.

4.1.5. IMUNOFENOTIPISKE ANALIZE

Imunofenotipske analize so indicirane vedno, kadar je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom ali pa kadar kliničnega suma, da gre za limfom, ne moremo potrditi z mikroskopskim pregledom citološkega vzorca. Imunofenotipske analize praviloma napravimo s štiri ali več parameternim pretočnim citometrom. Imunocitokemična barvanja uporabljamo le izjemoma kot dopolnilo imunofenotipskim analizam s pretočnim citometrom.

Za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom se na podlagi mikroskopskega pregleda citološkega vzorca odloči citopatolog. V kolikor sumimo, da gre za **limfom B**, moramo dokazati prisotnost ali odsotnost najmanj naslednjih antigenov: CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD10, FMC7, CD23, CD5, CD52, CD11c in CD38. Pri folikularnih limfomih s pretočno citometrično metodo določimo citološki gradus. Če sumimo, da gre za **limfom T**, pa CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5 in CD52. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov, lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja napravimo le v posebnih primerih in sicer:

- za diagnozo Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma ALK pozitivnega in ALK negativnega;
- za določanje jedrnih antigenov, ki jih z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo zanesljivo dokazati: ciklina D1 in MIB-1.

4.1.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE

Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) je indicirana vedno, kadar je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom celic T ali NK ali pa kadar z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo dokazati klonalnosti celic B.

4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na osnovi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge. Folikularni limfom praviloma lahko prepoznamo po njegovih morfoloških značilnostih, anaplastični velikocelični ALK pozitivni limfom (ALK-om) po značilnem imunofenotipu, pri primarnih kutanih limfomih je zelo pomembna klinična slika, za večino ekstranodalnih limfomov tipa MALT pa je diagnostično in prognozično pomembna translokacija t(11;18).

4.2.1. NAMEN HISTOLOŠKE PREISKAVE

Poleg opredelitve **tipa malignega limfoma** nam morfološke preiskave v najširšem smislu (patohistološka in citopatološka analiza), imunofenotipizacija (z imunocitokemijo, imunohistologijo, pretočno citometrijo) in molekularne metode (predvsem polimerazna verižna reakcija in metode in-situ hibridizacije) omogočajo še:

- **razlikovanje** med neoplastičnimi (malignimi limfomi) in reaktivnimi limfoproliferativnimi lezijami (pseudolimfomi);
- oceno **razširjenosti (stadija) bolezni** (predvsem s preiskavo kostnega mozga);
- določevanje **prognozičnih in prediktivnih dejavnikov**, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja ter
- **sledenje bolezni (follow up)** s potrditvijo remisije po zdravljenju in ugotavljanje recidivov oz. detekcijo minimalne rezidualne bolezni.

Tkivni bioptični vzorci so predvsem bezgavke in stebrički kostnega mozga črevnice (za oceno razširjenosti/stadija bolezni), lahko pa v celoti odstranjena vranica in druga ekstranodalna tkiva/organi. Med temi so predvsem koža, sluznice prebavil, dihal, redkeje ščitnica, žleze slinavke, dojka.

4.2.2. ODVZEM BIOPTIČNEGA VZORCA IN SPREMA DOKUMENTACIJA

Bioptični vzorec mora biti reprezentativen, t.j. odvzet s pravega mesta (npr. z roba in ne dna želodčne razjede). Histološko oceno omejuje tudi pičlost vzorca in mehanični artefakti (npr. endoskopskih odvzemkov). Bezgavko se praviloma izreže v celoti, z intaktno ovojnico in pasom perinodalnega maščevja. Le v tako odvzeti bezgavki lahko patolog pravilno oceni topografske odnose posameznih elementov in njihove spremembe. V skupini povečanih bezgavk mora kirurg odstraniti največjo in ne tiste, ki je najlažje dostopna. Zaradi škodljivih posledic avtolize mora svežo bezgavko nemudoma poslati na oddelek za patologijo. Bezgavko, ki jo pošilja v dislociran oddelek za patologijo, mora prerezati po daljšem premeru in jo fiksirati v 10% nevtralnem puferiranem formalinu. Tkiv/organoz z malignimi limfomi ne preiskujemo po metodi zaledenelega reza, ker je zaradi artefaktov po zmrzovanju ocena limfoproliferativne lezije nezanesljiva in zato potencialno nevarna.

Kliniki (hematologi, onkologi), naj posredujejo z bioptičnim vzorcem (celičnim, tkivnim) na napotnici strokovnjakom morfološkega tima podatke o:

- spolu in starosti bolnika;
- lokalizaciji bioptičnega vzorca (npr. bezgavke, kože);
- anamnezi;
- morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju (kemoterapiji, imunoterapiji, radioterapiji) ali stimulaciji hemopoeze z rastnimi dejavniki;
- hemogramu, diferencialni beli krvni sliki, mielogramu;
- (po potrebi) o drugih laboratorijskih preiskavah – npr. imunoelektroforezi, biokemijskih preiskavah.

V povzetku naj formulirajo klinično diagnozo/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja.

4.2.3. OBDELAVA VZORCEV IN IZDELAVA PREPARATOV

Takoj po prevzemu patolog bezgavko izmeri v treh premerih (večje bezgavke ali konglomerate bezgavk tudi stehta) in opravi makroskopski pregled površine in rezne ploskve. Manjše bezgavko prereže na polovico, večjo pa v celoti nareže na 3 mm debele rezine. Preden rezine fiksira, napravi vsaj dva odtisa rezne ploskve, odvzame manjši del bezgavke za preiskavo s pretočnim citometrom, delček pa zamrzne v tekočem dušiku in shrani v skrinji za globoko zmrzovanje za tiste (citogenetske/molekularne in imunohistokemijske) preiskave, ki jih ne moremo opraviti na fiksiranih vzorcih. Po potrebi v sterilnih pogojih pošlje del sveže bezgavke na mikrobiološko preiskavo.

Sledi fiksacija (najmanj 5 ur) preostalega vzorca v 10% nevtralnem puferiranem formalinu v razmerju 1:10 v korist fiksativa. I do 2 mikrone debele histološke rezine bezgavke (in drugih vzorcev) barvamo s standardnima barviloma hematoksilin in ezoin (HE) in hematološko barvno metodo po Giemsi. Specialne barvne metode uporabljamo za opredelitev posebnih celičnih in medceličnih snovi/struktur (npr. Kongo, Gomori). Histokemijske metode so dopolnilo k specialnim barvnim metodam (npr. kloracetatna esteraza, PAS, Perls).

Stebriček kostnega mozga, ki ga pridobimo z debeloigelnno biopsijo zadnjega zgornjega trna črevnice, naj bo najmanj 15 mm dolg. Po odvzemu ga zdravnik-klinik fiksira v Schafferjevem fiksativu (raztopina formalina in metanola). Patolog ga prereže po longitudinalni osi. Polovica stebrička se dekalcinira in jo uporabimo za imunohistološki pregled, drugo polovico pa vklopimo v glikol metakrilat in režemo na rezine debele 1,5 do 5 mikronov. Ker so artefakti (skrčenje) celic manjši kot v dekalciniranem delu vzorca, so rezine v metakrilat vklopljenega tkiva za oceno morfologije bolj primerne.

4.2.4. PATOMORFOLOŠKA PREISKAVA BEZGAVKE/ EKSTRANODALNIH TKIV

Morfološka ocena tkivnih rezin bezgavke sloni predvsem na naslednjih značilnostih:

- Stopnja (obseg) infiltracije:
 - parcialna;
 - totalna z/brez preraščanja ovojnice;
- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfna – pretežno limfomske celice;
 - polimorfna sestava – poleg limfomskih še reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice, fibroblasti;
- Značilnosti neoplastičnih celic:
 - razlike v velikosti in obliki jeder limfomskih celic (pleomorfizem);
 - struktura kromatina, število in velikost nukleolov, število celic v mitozih;
 - količina in kvaliteta citoplazme;
 - jedrne in citoplazmatske inkluzije;
- Način rasti:
 - difuzna rast;
 - nodularna/folikularna;
 - interfolikularna;
 - perifolikularna;
 - intrasinusoidalna;
- Količina retikulinskih, kolagenih vlaken in fibroze v bezgavki/ovojnici;

- Odlaganje različnih snovi (npr. amiloida, hialina) v medceličju;
- Limfoepitelijska lezija in kolonizacija foliklov (limfomi MALT), limfomska infiltracija bele in/ali rdeče pulpe vranice, portalnih polj in/ali sinusoidov jeter;
- Vrsta limfoma in stopnja limfomske infiltracije kostnega mozga (v odstotkih) ter ocena hemopoze.

4.2.5. IMUNOHISTOLOŠKA PREISKAVA

Danes praviloma vse maligne limfome opredelimo tudi imunohistološko. Razen redkih izjem (npr. lahkih verig imunoglobulinov) lahko isti celični označevalec (površinski, citoplazemski in/ali jedrni antigen) s protitelesom dokažemo v različnih celicah imunskega oziroma krvotvornega sistema (odsotnost specifičnosti). Zato uporabljamo kombinacije večih protiteles, s katerimi se razkrijejo za posamezne maligne limfome značilni vzorci imunoreakcij, ki lahko pomembno (neredko odločilno) pripomorejo k diagnozi. Pri sestavi racionalnih kombinacij (panelov) protiteles moramo tudi vedeti, kdaj v razvoju limfatičnih celic se pojavijo posamezni celični antigeni in upoštevati možnost aberantnih fenotipov. V morfološki diagnostiki uporabljamo nekatere standardne panele protiteles, neredko pa jih – odvisno od tipa limfoma ali specifičnih kliničnih vprašanj – razširimo ali modificiramo. Protitelesa, ki so komercialno dostopna, so označena v skladu z mednarodno CD klasifikacijo. Prednosti imunohistološkega pregleda v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega tkiva pred zmrznjenimi vzorci je v bolj ohranjeni morfologiji in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfologijo limfomov:

- Limfoblastna levkemija/limfom B: PAX5, CD79a, CD10, TdT, CD20, CD34Q, CD45, CD3, MPO, CD99
- Limfoblastna levkemija/limfom T: TdT, CD99, CD34, CD1a, CD2, CD7, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD79a, CD117, CD20
- Drobnocelični limfomi B (kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih celic; limfom marginalne cone – nodalni in splenični, ektranodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, LOM-1, Stathmin, HGAL, E17 klon za Bcl2, MIB1
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMPI, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc
 - V primeru, ko gre za difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak, je potrebno določiti podtip glede na domnevno celico, iz katere se je limfom razvil (»cell of origin«). Zaenkrat uporabljamo Hansov algoritem, za katerega je potrebno oceniti imunohistokemično reakcijo na bcl6, CD10 in MUM1

- Neklasificirani limfom B (vmesni primeri med primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom): CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, bcl6, CD10, CD3, CD4, LMP1, MIB1, EBV ISH
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3, EBV ISH
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzyme B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
 - V primeru, ko gre za ALK negativen VCAL s sumom na obstoj DUSP22 preureditve (posumiti v primeru, ko gre za relativno monomorfen VCAL, z malo pleomorfnimi celicami in prisotnostjo ti. »doughnut cells«), preiskavo FISH za DUSP22 naročimo v tujini (npr. Basel)
- Periferni limfomi T/NK in levkemije, kožni limfomi T: CD3, CD2, PDI, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzyme B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH, TCRβ, TCRδ, CXCL13, FoxP3
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, bcl6, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

Indikacije:

- ugotavljanje klonalnosti limfoproliferativnih lezij nejasne narave (dilema: reaktivna lezija ali maligni limfom);

Z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) ugotavljamo prerazporeditve genov, ki v limfoidnih celicah kodirajo sintezo težkih verig imunoglobulinov (monoklonski limfociti B) in gama in/ali beta verigo receptorja T na celični membrani limfocitov T (monoklonski limfociti T).

- identifikacija citogenetskih anomalij in genskih mutacij (glej 3.5. *Molekularno biološke preiskave*).

Molekularne preiskave na Oddelku za patologijo in Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana opravljamo na histoloških rezinah v formalinu fiksiranih in v parafin vklopljenih mehkih tkiv (bezgavkah), svežem tkivu odvzetem za molekularno banko, iz periferne krvi in aspiratov kostnega mozga ter izjemoma, če na razpolago ni drugega bolj ustreznega materiala, na dekalcinatih kostnega mozga (fragmentacija DNA zaradi dekalcinacije).

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

5.1.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije** (kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom, limfoplazmacitni limfom, limfom marginalne cone, folikularni limfom nizke stopnje malignosti)

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna

monokemoterapija (klorambucil, fludarabin, bendamustin)

polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)

polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)

imunoterapija ± kemoterapija (rituksimab ± kemoterapija, obinutuzumab + kemoterapija, rituksimab + lenalidomid)

tarčna terapija (ibrutinib, akalabrutinib, idelalizib, venetoklaks, bortezumib)

obsevanje (npr. ostanka boleznin ali večjih tumorskih mas)

- **Agresivni limfomi**

- Burkitt-ovi limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

- velikocelični anaplastični limfomi, B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfomi

ACVBP ali brentuksimab vedotin in CHP ± obsevanje

ACVBP ali EPOCH* ± obsevanje

- ostali agresivni limfomi (difuzni velikocelični B limfom, folikularni limfom visoke stopnje malignosti)

CHOP ali CHOEP ali ACVBP ali EPOCH ali bendamustin* ± obsevanje

- limfomi plaščnih celic, periferni T celični limfomi

CHOP** ± obsevanje

*pri CD20 pozitivnih velikoceličnih limfomih B, folikularnih limfomih ter limfomih plaščnih celic poleg kemoterapije imunoterapija z rituksimabom

**začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (bendamustin, COP, klorambucil, obsevanje,...), v primeru neuspeha CHOP (ali CHOEP za periferne T celične limfome), podrobnosti za limfom plaščnih celic (glej 5.1.2.5. *Limfom plaščnih celic*)

V obdobju uvajanja posodobljene SZO klasifikacije malignih limfomov še vedno navajamo delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izboru citostatske sheme odločamo **pri vsakem bolniku individualno** glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost, prognostične dejavnike in bolnikovo splošno stanje.

5.1.2. PRVO ZDRAVLJENJE PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

5.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM

Priporočila:

Stadij opredelimo po Binetu ali modificirani Rai klasifikaciji stadijev.

Določitev del 17p, mutacijsko analizo gena TP53 in določanje mutacijskega statusa variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (IGHV status) je potrebno napraviti pred pričetkom zdravljenja.

Rutinska evaluacija del(17p), mutacij gena TP53 in IGHV statusa ni potrebna pri asimptomatskih bolnikih in tistih z nizkim bremenom bolezni.

Rutinske slikovne preiskave med aktivnim sledenjem niso potrebne, kadar bolnik nima simptomov ali kliničnih znakov.

Stadij Binet A in B brez aktivne bolezni; Rai 0, I in II brez aktivne bolezni

- Aktivno sledenje (watch-and-wait)
- Lokoregionalna RT ob simptomatski limfadenopatiji

Stadij Binet A in B z aktivno boleznijo in Binet C; Rai 0 do II z aktivno boleznijo ali Rai III in IV

Aktivna bolezen pomeni:

- Napredujoča odpoved kostnega mozga (hemoglobin < 100 g/l ali trombociti < 100 x 10⁹/l), ne velja v primerih, ko so omenjene vrednosti stabilne daljše časovno obdobje
- Masivna (npr. ≥ 6 cm pod LRL) ali napredujoča ali simptomatska splenomegalija
- Masivna (npr. ≥ 10 cm v najdaljšem premeru) ali napredujoča ali simptomatska limfadenopatija
- Napredujoča limfocitoza s porastom ≥ 50% v 2 mesecih ali podvojitveni čas števila limfocitov manj kot 6 mesecev
- Avtoimunski zapleti vključno s trombocitopenijo in anemijo, ki se slabo odzovejo na kortikosteroide
- Simptomatska ali funkcijska ekstrapodalna prizadetost (npr. ledvica, pljuča, ipd)
- B simptomi

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + mutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Venetoklaks + obinutuzumab

- Kemoimunoterapija (npr. R-FC, pri bolnikih s pogostimi okužbami R-bendamustin)

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Venetoklaks + obinutuzumab
- Obinutuzumab + klorambucil
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + nemutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Kemoimunoterapija (npr. R-bendamustin)

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Obinutuzumab + klorambucil

Bolniki s prisotno mutacijo TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Venetoklaks
- Venetoklaks + obinutuzumab
- R-idelalizib
- R+/- alemtuzumab

Opombe:

Odmerek rituksimaba povečamo z izhodiščnega 375 mg/m² (ob 1.ciklusu) na 500 mg/m² pri vseh nadaljnjih ciklikih.

Obvezna profilaksa s trimetoprim/sulfametoksazolom pri terapiji z idelalizibom ali purinskimi analogi.

Nadomeščanje imunoglobulinov prihaja v poštev samo ob kombinaciji hude hipogamaglobulinemije in ogrožujočih okužb.

Pred pričetkom zdravljenja se pri bolnikih starejših od 70 let priporoča celovita geriatrična ocena.

Glej 6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom.

5.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

Ločimo tri entitete marginalnoceličnega limfoma:

- Nodalni limfom marginalne cone (NMCL)
- Splenični limfom marginalne cone (SMCL) – možna je tudi prizadetost bezgavk
- Ekstrapodalni limfom marginalne cone (EMCL), znan tudi kot MALTom: pojavi se lahko v želodcu, črevesju, očesnih adneksih, pljučih, žlezah slinavkah...

Bolnike ob postavitvi diagnoze opredelimo kot asimptomatske ali kot simptomatske in se na podlagi tega odločamo bodisi za aktivno sledenje bodisi za specifično zdravljenje.

Asimptomatske bolnike aktivno sledimo v tri- do šestmesečnih razmikih s kliničnim pregledom, krvnimi preiskavami in ultrazvočno.

Opomba:

UZ trebuha (po potrebi tudi perifernih bezgavčnih lož) ponavljamo na 6 mesecev.

Zdravljenje NMCL

- Bolniki stadija I in II: operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom 14 x 1.8 Gy = 25.2 Gy)

Zdravljenje je radikalno. Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 6 do 8 x R-klorambucil ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 6 do 8 x R-lenalidomid ali 6 x R-F; pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R (4 tedenske aplikacije) in nato RT ostanka

V primeru nezadostnega odgovora na sistemsko terapijo – RT večjega ostanka.

- V primeru agresivnega poteka bolezni zdravimo kot folikularni limfom s 6 do 8 x R-CHOP

Zdravljenje SMCL

- Asimptomatski bolniki s konkomitantno okužbo s HCV (hepatitis C virus) potrebujejo protivirusno zdravljenje, ki ga uvede in vodi infektolog. Tvrstno zdravljenje lahko že samo privede do remisije limfoma. V primeru pridružene imunske hemolitične anemije ali trombocitopenije - le-ti zdravimo.
- Simptomatski bolniki (napredujoča simptomatska splenomegalija in citopenije): izbiramo med splenektomijo, monoterapijo z rituksimabom ali kombiniranim zdravljenjem s shemama R-klorambucil ali R-bendamustin. Za kombinacijo R-CHOP se lahko odločimo v primeru agresivnega poteka bolezni.

Zdravljenje EMCL

- Bolniki stadija I in II: operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom 14 x 1.8 Gy = 25.2 Gy)

Zdravljenje je radikalno. Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 6 do 8 x R-klorambucil ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 6 do 8 x R-lenalidomid; pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R (4 tedenske aplikacije) in nato RT ostanka

V primeru nezadostnega odgovora na sistemsko terapijo – RT večjega ostanka.

- V primeru agresivnega poteka bolezni zdravimo kot folikularni limfom s 6 do 8 x R-CHOP

Opombi: Zdravljenje MALTomov prebavil (*glej 5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca*)

Izjemoma po doseženem vsaj delnem odgovoru na indukcijsko zdravljenje marginalnoceličnih limfomov vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot pri folikularnem limfomu – individualen dogovor na multidisciplinarnem konziliju.

5.1.2.3. WALDENSTROEMOVA MAKROGLOBULINEMIJA

Plazmafereza pri simptomatskem sindromu hiperviskoznosti (glavobol, epistaksa, slabšanje vida, periferna nevropatija) oziroma vrednosti zobca IgM nad 50 g/l, ob zdravljenju z rituksimabom pa ob simptomih ter vrednosti zobca IgM nad 40 g/l.

Indikacije za sistemsko zdravljenje so: prisotnost B simptomov, simptomatska hepatosplenomegalija, simptomatska krioglobulinemija, citopenije, ledvična odpoved, amiloidoza, IgM nad 60 g/L.

- Bolniki v dobri kondiciji in z malim bremenom bolezni: 6 x R-DC (deksametazon, ciklofosfamid) ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 5 x R-BD (bortezomib, deksametazon) ali ibrutinib
- Bolniki v dobri kondiciji in z velikim bremenom bolezni: 4 do 6 x R-bendamustin ali R-BD ali ibrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z malim bremenom bolezni: 6 x R-F ali 6 x R-DC ali 12 x R-klorambucil ali 8 x rituksimab monoterapija ali ibrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z velikim bremenom bolezni: 4 x R-bendamustin
- Bolniki, ki niso primerni za kemoimunoterapijo - zanbrutinib

5.1.2.4. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki stadija III in IV
 - Klinična spremljava do pojava simptomov
 - Mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje
 - 6 do 8 x R-bendamustin ali R-CHOP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem ciklusu, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - Bolniki s FLIPI 1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekateri z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni - 6 x G-CHOP (+2 x G) ali G-bendamustin, sledi vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (začetek 8 do 12 tednov po koncu indukcijskega zdravljenja, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - V primeru znakov agresivnejšega poteka bolezni ima R/G-CHOP prednost pred R/G-bendamustinom
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po kemoimunoterapiji – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom
 - Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja ni priporočeno
 - Odločitev za visokodozno zdravljenje sprejmemo na limfomskem konziliju individualno (kandidati so bolniki z visokim FLIPI-jem, s transformacijo v agresivni limfom ali drugimi dejavniki tveganja) –

visokodozna terapija po kemoimunoterapiji, sledi konsolidacija/vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, kot je navedeno spodaj

- Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje – R-COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

- Starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje
 - R-bendamustin, R-COP ali R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Pri bolnikih s FLIPI 1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekaterih z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni prihaja v poštev indukcijsko zdravljenje, ki vključuje obinutuzumab (G-COP, G-bendamustin ali G-CHOP) in nato vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Pri bolnikih starejših od 70 let je zaradi večje možnosti toksičnih sopojavov priporočljiv nižji odmerek bendamustina (70 mg/m²), razmislimo o profilaksi okužb
 - Pri simptomatskih bolnikih stadija III ali IV z majhnim bremenom bolezni prihaja v poštev tudi zdravljenje s 4 x rituksimabom v monoterapiji v tedenskih razmikih, v kolikor pri bolniku obstajajo zadržki za zdravljenje s kemoterapijo in se bolnik strinja s predlaganim zdravljenjem – potrebno mu je pojasniti pričakovano slabši odgovor na zdravljenje in krajše trajanje remisije, v primeru doseženega vsaj delnega odgovora sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija I in II
 - Operacija in/ali RT prizadetega mesta z dozo 24 Gy, v določenih primerih lahko do 30 Gy, če gre za veliko tumorsko maso (X)
 - Obsevanje z 2 x 2 Gy v določenih primerih, ko želimo zmanjšati stranske učinke RT (npr. RT solznih žlez, parotid)
 - Bolniki stadija I.X ali stadija II z velikim tumorskim bremenom – sistemska terapija + RT prizadetega mesta z varnostnim robom ali observacija in sistemska zdravljenje ob progresu
 - V redkih primerih rituksimab v monoterapiji ali v kombinaciji z RT (npr. starejši bolniki)

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo. Definicija X bolezni je bezgavčna masa premera > 7 cm.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom je predvideno pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom pri indolentnih limfomih po prvotinijskem zdravljenju je predvideno v 8-tedenskih razmikih, po drugolinijskem ali kasnejšem zdravljenju pa v 12-tedenskih razmikih.

Namen kombinacije indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja je potencialna ozdravitev sicer neozdravljive bolezni in zmanjšanje števila visokodoznih terapij in avtoložnih PKMC.

5.1.2.5. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki stadija III in IV mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6 x do 8 x alternacija R-CHOP/R-DHAP oziroma 8 x R-CHOP ali 6 do 8 x R-bendamustin ali 6 do 8 x VR-CAP ali R-lenalidomid pri tistih, ki niso kandidati za visokodozno zdravljenje
- Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo (minimalna rezidualna bolezen!) in tisti, ki dosežejo popolno remisijo – visokodozna terapija (visokodozni ciklofosamid in TBD), ev. purging z rituksimabom, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in v primeru vitalnega ostanka po visokodoznem zdravljenju – RT ostanka bolezni
- Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT večjega ostanka bolezni, temu eventuelno sledi visokodozna terapija, sicer vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju – R-CHOP ali R-bendamustin ali VR-CAP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija III in IV starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – VR-CAP ali R-bendamustin ali R-CHOP ali R-BAC ali R-lenalidomid, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Pri krhkih bolnikih prihaja v poštev paliativna sistemska terapija – R-klorambucil, reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali sistemska terapija in/ali RT

Opombi:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v trajanju dveh let je predvideno le pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

Glej tudi 5.1.1. Bolnik z *NeHodgkinovim limfomom* – splošna priporočila.

5.1.2.6. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje (aaIPI 0) brez X bolezni: 6 x R-CHOP21, brez RT ali 4 x R-CHOP21 + 2 x R21, RT samo v primeru PET pozitivnega ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje (aaIPI 0) z X boleznijo ali IPI nizko intermediarno tveganje (aaIPI 1): 6 x R-CHOP21 in RT na mesta X bolezni ali 4 x R-ACVBP in RT ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI visoko intermediarno (aaIPI 2) ali visoko tveganje (aaIPI 3): 8 x R-CHOP21 ali 6 x R-CHOP21 + 2 x R21 ali 6 x R-CHOP14 + 2 x R14; v izbranih primerih z visokim tveganjem 6 do 8 x R-CHOEP (prvenstveno pri GCB podtipu) ali 6 x R-ACVBP (doza antraciklinov) ali 6 x R-EPOCH in individualen razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtoložni PKMC v sklopu prvega zdravljenja
- 60 do 80 let, v dobrem stanju zmogljivosti za vse IPI kategorije: 6 do 8 x R-CHOP21 (6 x samo za IPI nizko tveganje) ali 6 x R-CHOP14 + 2 x R14

- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: 6 (izjemoma 8) x R-miniCHOP21
- Krhki nad 60 let ali z oslabiljeno funkcijo srca ne glede na IPI kategorijo: 6 do 8 x R-C(X)OP21 (X pomeni etopozid ali gemcitabin ali liposomalni doksorubicin) ali paliativna obravnava
- Stadij I - če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija - le 3 x R-CHOP in RT prizadetega mesta (ISRT)
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije - adjuvantno 3 x R-CHOP
- Hkratna prizadetost CŽS:
 - v primeru prizadetosti parenhima – visoka doza MTX ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) na 15. dan R-CHOP21 (obvezno G-CSF) ali v primeru slabe tolerance srednja doza MTX (500 mg/m^2) neposredno za R-CHOP in intratekalna terapija z MTX in citarabinom
 - v primeru prizadetosti mening – intratekalna kemoterapija z MTX in citarabinom dvakrat tedensko do negativizacije likvorja, enkrat tedensko 3 do 4 krat, nato ob ciklikih sistemskih zdravljenj, ter sistemski visokodozni MTX ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) z R-CHOP terapijo (glejte zgoraj) ali kot konsolidacija (2 ciklusa) po zaključeni R-CHOP in intratekalni terapiji

Opombe:

Zamejitev boleznin in oceno učinka sistemskih zdravljenj opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo. Interim PET-CT ni priporočen zaradi visokega odstotka lažno pozitivnih izvidov. Vmesna ocena učinka je predvidena s CT ali UZ in RTG.

Ob zaključku zdravljenja pomeni DS 1 do 3 popolno remisijo (tudi v primeru, da je na CT vidna preostala lezija), DS 4 ali 5 delno remisijo, če je kopičenje FDG manj intenzivno kot izhodiščno in CT ne pokaže novih lezij, DS 4 ali 5 stagnacijo, če ni sprememb v intenzivnosti kopičenja glede na izhodiščno preiskavo in DS 4 ali 5 napredovanje boleznin, če je intenziteta kopičenja povečana glede na izhodiščno ali so se pojavile nove metabolno aktivne lezije.

Definicija X boleznin je bezgavčna masa ali druga limfomska sprememba premera $> 7.5 \text{ cm}$.

IPI tveganje v skupini bolnikov mlajših od 60 let je definirano na osnovi starostno prilagojenega IPI (aaIPI), ki vključuje povišano vrednost laktatne dehidrogenaze, stadij III ali IV in stanje zmogljivosti 2 ali več, kot neugodne napovedne dejavnike.

Pri vseh bolnikih je potrebna določitev molekularnega podtipa (GCB ali ABC podtip), zaenkrat z imunohistokemičnim algoritmom (Hansov, Choijev). Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevamo IPI, starost in stanje zmogljivosti bolnika. Kot bolnike z večjim tveganjem štejemo tudi tiste z ABC podtipom. V kolikor gre pri mlajšem bolniku za IPI visoko tveganje in ABC podtip - prihaja v poštev R-ACVBP ali R-EPOCH terapija; lenalidomid, ibrutinib ali bortezomib dodamo h kemoterapiji ob ponovitvi boleznin.

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CŽS ne glede na starost (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijev, dojk, epifaringisa, ledvic, nadledvičnic, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu,...) ob prvih 3 do 4 ciklikih terapije. Tveganje za razsoj v CŽS narašča s številom neugodnih dejavnikov zajetih v IPI in z infiltracijo ledvic in/ali nadledvičnic. Alternativno prihaja v poštev pri bolnikih z visokim tveganjem (IPI 4 ali 5 in hkratno infiltracija ledvic ali nadledvičnic)

dodatek 2 ciklov visoke doze MTX $> 1,5 \text{ g/m}^2$, v primeru da je bolnik sposoben za takšno zdravljenje.

V primeru kombiniranega agresivnega in indolentnega folikularnega CD20 pozitivnega limfoma po doseženi popolni remisiji agresivnega limfoma sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot velja za folikularni limfom.

Glede na farmakokinetiko rituksimaba je pri moških nad 60 let v R-CHOP21 smiselno povečati odmerek rituksimaba na 500 mg/m^2 .

Hkratna aplikacija visoke doze MTX in R-DA-EPOCH ima nesprejemljivo toksičnost.

5.1.2.6.1. EKSTRANODALNI VELIKOCELIČNI LIMFOMI B

Ekstranodalne difuzne velikocelične limfome B zdravimo v skladu z ESMO priporočili 2016, vključeni so v smernice kot samostojne entitete:

5.1.2.10. Primarni limfomi CŽS

5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil

5.1.2.12. Limfomi testisa

5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk

5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti

5.1.2.6.2. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DVOJNI EKSPRESOR, VISOKOMALIGNI LIMFOM CELIC B Z MYC IN BCL2 IN/ALI BCL6 PREUREDITVIJO (DOUBLE IN TRIPLE HIT LIMFOMI) IN VISOKOMALIGNI LIMFOM B, BREZ DRUGIH OZNAK

Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double-hit in triple-hit limfom) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak ter difuzni velikocelični limfom B s proliferacijsko aktivnostjo nad 95% in potrjeno Myc translokacijo zdravimo z R-DA-EPOCH in profilaktičnimi intratekalnimi aplikacijami citostatikov; stadij boleznin določimo po Ann Arbor sistemu in evaluacijo opravimo enako kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B.

Velikocelične limfome B s povečanim izražanjem Myc in Bcl2 proteina (double expressor limfom) zdravimo na enak način kot double-hit limfome.

5.1.2.7. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

Zdravljenje prilagodimo bolnikovi starosti, stanju zmogljivosti in IPI.

Stadiji I do IV:

- 4 do 6 x R-ACVBP in RT primarnih lokalizacij
- 4 do 6 x DA-EPOCH-R, RT samo na ostanek boleznin določen s PET-CT: DS 4 ali 5
- 6 do 8 x R-CHOP in RT primarnih lokalizacij

Opombe:

Kadar ima bolnik X bolezen v mediastinumu (X pomeni maso, ki v premeru presega 1/3 premera prsnega koša na višini Th5/6) po vsakem 2. ciklusu opravimo kontrolni RTG p.c. in glede na

odgovor prilagodimo število ciklusov.

Pri shemi ACVBP ne smemo prekoračiti maksimalnega odmerka doksorubicina (400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija je potrebna pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS pri prvih 3 do 4 ciklikih terapije.

Konsolidacija z avtologno PKMC pri bolnikih, ki dosežejo popolno remisijo, ni indicirana (tudi če so v skupini z visokim tveganjem glede na IPI ob začetku zdravljenja).

Bolniki, ki ne dosežejo dobrega odgovora na zdravljenje (manj kot delni odgovor) glede na PET in imajo potrjen vitalen ostanek bolezni z biopsijo, so kandidati za intenzifikacijo terapije z visokodoznim zdravljenjem in konsolidacijo s PKMC.

5.1.2.8. BURKITTOV LIMFOM

- Bolniki mlajši od 60 let, v odličnem splošnem stanju: visoko intenzivna kratkotrajna terapija
 - B-NHL BFM 04 protokol
 - Vsi stadiji (definicije stadijev v BFM protokolu po Murphy-ju) po BFM protokolu – število ciklusov je definirano v protokolu, uporabljamo izmenično ciklusa A in B oziroma AA, BB in CC v skladu s protokolom
 - Če po prvih dveh ciklikih po shemi BFM ne dosežemo popolnega odgovora – nadaljuje z BFM protokolom, vendar priključimo rituksimab (število ciklusov ostane kot je definirano po protokolu – skupno 4, 5 ali 6)
 - Pri bolnikih z visokim tveganjem (povišana vrednost LDH, večina bolezni ni bila odstranjena s kirurško resekcijo, masa v abdomnu, ki presega 10 cm) dodamo rituksimab pri vseh ciklikih z izjemo prvega zaradi nevarnosti tumorske lize
- Bolniki z nizkim tveganjem (normalna vrednost LDH, večina bolezni odstranjena s kirurško resekcijo ali ena sama masa v abdomnu, manjša od 10 cm):
 - CODOX-M z visokodoznim metotreksatom + rituksimab (3 ciklusi),
 - DA-EPOCH + rituksimab (vsaj 3 ciklusi in nato še 1 ciklus po doseženi popolni remisiji),
 - HyperCVAD v alternaciji z visokodoznim metotreksatom in visokodoznim citarabinom + rituksimab
- Bolniki z visokim tveganjem (vsi tisti, ki nimajo nizkega tveganja):
 - Rituksimab + CODOX-M v alternaciji z IVAC,
 - Rituksimab + HyperCVAD v alternaciji z visokodoznim metotreksatom in visokodoznim citarabinom
- Starejši bolniki, bolniki v slabšem splošnem stanju, ki ne zmorejo intenzivne terapije:
 - DA-EPOCH + rituksimab in profilaktične intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu

Opombe:

Pri vseh bolnikih se priporoča prefaza s prednizolonom ter ciklofosfamidom prvih pet dni.

Pri vseh bolnikih se priporoča rituksimab, razen v fazi citoredukcije zaradi velike nevarnosti sindroma tumorske topitve.

Vsi protokoli morajo vsebovati intratekalno zaščito CZS – tudi pri shemah z visoko dozo metotreksata ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu.

5.1.2.9. NEKLASIFICIRAN LIMFOM B, MEJNI PRIMER MED DIFUZNIM VELIKOCELIČNIM LIMFOMOM B IN KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM

Ni konsenza glede zdravljenja – priporoča se zdravljenje kot pri agresivnih limfomih B s shemo, ki vključuje rituksimab in antraciklin – npr. R-EPOCH, R-ACVBP. V primeru lokalizirane bolezni je priporočena konsolidacijska RT.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6 x ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS (glede na IPI in lokalizacijo bolezni).

5.1.2.10. PRIMARNI LIMFOMI CZS (VKLJUČUJEJO LOKALIZACIJE LIMFOMA V MOŽGANOVINI ALI NA MENINGAH IN INTRAOKULARNE LIMFOME)

- Za bolnike mlajše od 60 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji (po nemški shemi), ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru limfoma v očesu (steklovina, mrežnica,..) je doza metotreksata 8 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji – če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citarabina 3 g/m² na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem deksametazon kot pri BFM
- Za bolnike mlajše od 45 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata ≥3 g/m² (3,5 g/m²) na dan 1, visoko dozo citarabina 2 g/m² na 12 ur na dan 2 in 3, ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru dobrega odgovora pretehtati visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC (kondicioniranje na osnovi tiotepe)
- Kemoterapiji dodamo rituksimab v odmerku 375 mg/m² na dan 0 ali 1 pri bolnikih zdravljenih s HD MTX ali HD citarabin
- Izjemoma kemoterapija po shemi MATRix za mlajše bolnike v zelo dobrem stanju zmogljivosti (toksičnost!) – shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata (3,5 g/m²) dan 1, visoko dozo citarabina (2 g/m² na 12h) na dan 2 in 3, rituksimab 375 mg/m² na dan -5 in 0 in tiotepo 30 mg/m² na dan 4
- Kemoterapija po shemi R-MVP, ki vključuje rituksimab 500 mg/m², visoko dozo metotreksata (3,5 g/m²), vinkristin in prokarbazin (vsak drugi ciklus) + GCSF, nato konsolidacija z RT in po končani RT še 2 ciklusa citarabina

- **Kemoterapija po shemi HD MTX, rituksimab in temozolomid**
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji, ter deksametazon kot pri BFM, v kolikor so v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali 1) in brez pomembnejših spremljajočih boleznih, sicer visoka doza citarabina 3 g/m² na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem deksametazon kot pri BFM
 - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 4. ciklusu opravimo CT/MR glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklusov ter zaključi z RT, v poštev prihaja pri bolnikih v odlični kondiciji intenzifikacija sistemskega zdravljenja
 - Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo regres – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let), v poštev prihaja pri bolnikih v odlični kondiciji intenzifikacija sistemskega zdravljenja
- Intratekalne aplikacije citostatikov le ob prvem ciklusu visoke doze metotreksata, vedno pa ob visoki dozi citarabina (vendar le metotreksat in deksametazon) oziroma ob obsežni infiltraciji mening
- Konsolidacijsko zdravljenje z RT glede na starost (meja je 60 let – načeloma pod 60 let RT, nad 60 let brez RT) in odgovor na citostatsko zdravljenje
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje – RT
- Primarno intraokularni limfomi – diagnostična je vitrektomija. Če je bolezen omejena na oko – zdravimo z lokalno radioterapijo s 30–40 Gy in/ali intravitrealnim metotreksatom in intravitrealnim rituksimabom. Če je bolezen razširjena, pa sistemsko kot primarni limfom ČŽS.

Opombi:

Preiskava izbora pri primarnih limfomih ČŽS je magnetno resonančna preiskava glave in/ali spinalnega kanala.

V sklopu diagnostike vseh limfomov ČŽS je indiciran pregled očesnega ozadja, pa tudi UZ pregled testisov.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.11. PRIMARNI LIMFOMI PREBAVIL

Bolnike zdravimo glede na histološki tip limfoma prvenstveno konzervativno (eradikacija *Helicobacter pylori*, citostatsko zdravljenje, kombinacija rituksimaba in citostatikov, obsevanje). Kirurški poseg prihaja v poštev v primeru zapletov (krvavitev, perforacija, obstrukcija) ali v primeru lokalizirane bolezni in nepopolne remisije po konzervativnem zdravljenju.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.11.1. PRIMARNI LIMFOMI ŽELODCA

Diagnozo postavimo pri gastrokopiji z biopsijami (8–12 vzorcev iz vidnih lezij in makroskopsko normalne mukoze antruma in korpusa). Limfome klasificiramo po veljavni WHO klasifikaciji limfomov. Zamejitev bolezni opravimo z istimi preiskavami kot za limfome izven prebavil, punkcijo in biopsijo kostnega mozga opravimo le, če je glede na ostale preiskave sumljivo za infiltracijo. Endoskopski UZ želodca se priporoča, če z drugimi prei-

skavami ni bilo mogoče zanesljivo ugotoviti, ali so bolezensko prizadete tudi perigastrične bezgavke in/ali kadar je pomembna ocena globine invazije želodčne stene.

Klinične stadije določimo po Lugano staging sistemu za limfome prebavil:

- **Stadij I - prizadet je le želodec;**
- **Stadij II.1 - prizadet je želodec in perigastrične bezgavke;**
- **Stadij II.2 – prizadet je želodec, perigastrične in mezenterične bezgavke**
- **Stadij II.E – preraščanje seroze želodca s prizadetostjo okolnih organov (trebušna slinavka, jetra)**
- **Stadij IV – razširjena bolezen z ekстранodalno prizadetostjo ali primarna lezija v želodcu s prizadetostjo bezgavk nad prepono.**

Prednost ima konzervativno zdravljenje z namenom ohranitve želodca, tako pri indolentnih kot agresivnih primarnih limfomih želodca.

5.1.2.11.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI ŽELODCA

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoimunoterapije in RT.

Agresivni limfomi – neoperirani

- Stadij I in II: 6 x R-CHOP (1. cikel 50% + 50% odmerki; 2. cikel 80% odmerki; nato 100% odmerki) + RT ostanka limfoma; v primeru, da je glede na histološki izvid agresivnemu pridružen indolentni limfom 3 – 4 x R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor (odmerke glej 5.3.1.); če bolnik slabo prenaša sistemsko zdravljenje (slaba splošna zmogljivost, spremljajoče bolezni,...) 3 – 4 x R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor

Po zdravljenju opraviti PET-CT in kontrolno gastrokopijo z biopsijami za oceno remisije.

- Stadij I.X in II.X: 6 do 8 x R-CHOP + RT ostanka

Opombe:

Sledenje s CT ali UZ trebuha enako pogosto kot pri limfomih izven prebavil. Gastrokopijo ponovimo le ob simptomih.

Namen kombiniranega zdravljenja: približno ena tretjina agresivnih limfomov ima pridruženo indolentno komponento, ki po agresivni sistemski terapiji perzistira in reagira samo na RT.

Agresivni limfomi - operirani

- Ni mikroskopskega ostanka (resekcijski rob v zdravo + negativne bezgavke + ni vraščanja v okolna tkiva): 3 x adjuvantno CHOP
- Mikroskopski ostanek (infiltriran resekcijski rob ali pozitivne regionalne bezgavke ali vraščanje v okolico): 3 – 4 x R-CHOP
- Makroskopski ostanek (razvidno iz operacijskega zapisnika ali iz patohistološkega izvida ali iz izvida PET-CT ali endo UZ): 6 x R-CHOP + RT ostanka (odmerke glej 5.3.1.)

Agresivni limfomi, Helicobacter pylori pozitivni

- Zdravimo kot je napisano zgoraj, le da takoj uvedemo tudi eradikacijsko terapijo za Helicobacter pylori

Kombinirani agresivni in indolentni limfomi

- Zdravimo kot agresivne limfome

Glej tudi 5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom.

5.1.2.11.1.2. INDOLENTNI LIMFOMI ŽELODCA**MALTom, HP pozitiven, stadij I – II.1**

Uvedemo eradikacijsko terapijo za HP (14 dni):

esomeprazol 2 x 40 mg (4 tedne) + klaritromicin 2 x 500 mg + amoksisilin 2 x 1000 mg ali metronidazol 3 x 400 mg.

Za kontrolo uspešnosti eradikacijske terapije za HP se priporoča urea dihalni test ali pa antigeni test za HP v blatu, ne prej kot 6 tednov po začetku eradikacijske terapije in ne prej kot 2 tedna po končani terapiji z inhibitorjem protonske črpalke. Po 3 mesecih opravimo še gastrokopijo.

V primeru, da je biopsijski vzorec HP pozitiven tudi pri kontrolnih gastrokopijah, ponovimo eradikacijsko terapijo za HP – vendar z drugim izborom antibiotikov:

- drugi red eradikacijske terapije: esomeprazol 2 x 40 mg + amoksisilin 2 x 1000 mg + levofloksacin 1 x 500 mg (14 dni)
- tretji red: esomeprazol 2 x 40 mg + pylera (bizmut subcitrát 140 mg + metronidazol 125 mg + tetraciklin 125 mg) 4 x 3 kaps (10 dni).

Opombe:

Sledenje: Prva gastrokopija z biopsijo se priporoča po 3 mesecih.

Če je biopsija negativna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponavljamo vsakih 6 mesecev prvi 2 leti in nato dolgoročno 1x vsakih 12 do 18 mesecev.

Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, negativna za HP in je bolnik asimptomatski, jo ponovimo po 3, 6 in 12 mesecih.

Če je po 1 letu od diagnoze biopsija še vedno pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, bolnik pa ima potrjeno translokacijo 11/18, zdravimo z RT.

V primeru, da bolnik nima potrjene translokacije 11/18 ali če nimamo podatka o omenjeni translokaciji, zdravimo z RT še, če je po 18 mesecih od diagnoze biopsija še pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP.

Zgoraj predlagano sledenje velja, če je bolnik asimptomatski in na kontrolni gastrokopiji ni znakov progressa. Če je bolnik simptomatski, ponovimo gastrokopijo prej. V primeru progressa ali če je bolnik simptomatski, takoj začnemo z RT.

RT ima prednost pred imunoterapijo, kemoterapijo ali gastrektomijo.

Če pri stadiju II.1 po poskusu eradikacijske terapije ostaja biopsija pozitivna v smislu limfoma in RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

Pri stadiju II.2 in II.E individualen dogovor za eventuelno RT

kot pri lokalizirani bolezni (glede na velikost RT polja).

Tri do šest mesecev po končanem obsevanju opravimo prvo evaluacijo s kontrolnimi preiskavami (gastroskopija, CT ali UZ trebuha, endoskopski UZ pa samo v primeru, če je bil opravljen izhodiščno).

MALTom, HP negativen, stadij I - II.1

Poskus z eradikacijsko terapijo za HP in šele, če je po 3 do 6 mesecih biopsija pozitivna v smislu limfoma, zdravimo z RT (24 do 36 Gy).

Če RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

MALTom, s potrjeno translokacijo t(11;18), stadij I - II.1

Zdravimo z RT v primeru, da je vitalen limfom potrjen še 12 mesecev po uspešni eradikacijski terapiji za HP, oziroma 3 mesece po uspešni eradikacijski terapiji v primeru stadija II.1 ali takoj, če gre za HP negativen limfom.

MALTom stadij II.2, II.E, IV

Vedno eradikacijska terapija za HP.

Pri stadiju II.2 in II.E individualen dogovor za eventuelno RT kot pri lokalizirani bolezni (glede na velikost RT polja).

Če je bolnik asimptomatski - druge vrste zdravljenje ni potrebno, ampak aktivno sledenje (kontrolne gastrokopije z biopsijami in sistemsko slednje na 6 mesecev).

Če je bolnik simptomatski – sistemsko zdravljenje kot velja za EMCL (glej 5.1.2.2. Marginalnocelični limfom) ali paliativno obsevanje.

Če ima bolnik ugotovljen hepatitis C, ga je potrebno zdraviti.

Drugi histološki tipi indolentnih limfomov

Zdravimo z RT.

Glej tudi 5.1.2.2. Marginalnocelični limfom.

Glej tudi 5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom.

5.1.2.11.2. PRIMARNI LIMFOMI ČREVEVA**5.1.2.11.2.1. AGRESIVNI LIMFOMI**

- Kirurško zdravljenje, če gre za obstrukcijo – v večini primerov limfomov tankega črevesa je začetno zdravljenje večinoma kirurško, saj je poseg hkrati diagnostičen in terapevtski
- Po operaciji bolnik nadaljuje zdravljenje z R-CHOP ali CHOP ali CHOEP, v kolikor gre po sistemskem zdravljenju še za vitalni ostanek bolezni - zaključni zdravljenje z RT. V primeru, da je diagnoza postavljena endoskopsko in limfom ne povzroča obstrukcije – konzervativno zdravljenje z R-CHOP ali CHOP ali CHOEP (oz. shemo glede na histološki tip), v primeru delne remisije - RT ostanka

5.1.2.11.2.2. INDOLENTNI LIMFOMI

- V primeru radikalne (R0) resekcije dodatno zdravljenje ni potrebno
- V primeru dobro lokalizirane bolezni (npr. duodenum, rektum,..) RT

5.1.2.12. LIMFOMI TESTISA

- V primeru infiltracije enega testisa - 6 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija 4 x + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) brez intratekalnih aplikacij citostatikov, sledi RT (25 do 30 Gy) kontralateralnega testisa in skrotuma po končanem sistemskem zdravljenju; v kolikor orhidektomija ni bila napravljena, obvezno tudi RT prizadetega testisa
- V primeru infiltracije obeh testisov - 6 do 8 x R-CHOP + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) in profilaktična intratekalna aplikacija ob prvih 4 ciklikih; v kolikor obojestranska orhidektomija ni bila napravljena, obvezno RT preostalega testisa

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje UZ kontralateralnega testisa, magnetno resonančno preiskavo glave in citološko preiskavo likvorja.

Priporočena je orhidektomija, ki ima diagnostičen in terapevtski namen.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.13. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DOJK

- V primeru prizadetosti ene dojke - 6 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT (30 do 36 Gy) prizadete dojke
- V primeru diseminirane bolezni oziroma prizadetosti obeh dojk - 8 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT cele dojke oziroma obeh dojk

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje magnetno resonančno preiskavo glave in citološko preiskavo likvorja.

Obvezna je diagnostična biopsija lezije v dojki.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.14. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B KOSTI

- Zdravljenje 6 do 8 x R-CHOP, profilaktična intratekalna kemoterapija ni predvidena razen v primeru prizadetosti lobanje ali hrbtenice
- Za konsolidacijsko RT (30 do 40 Gy) primarne lezije je dogovor individualen na limfomskem konziliju glede na PET-CT po končanem zdravljenju, RT pred začetkom sistema zdravljenja ni priporočeno

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje magnetno resonančno preiskavo prizadete kosti.

V primeru prizadetosti lobanje in/ali hrbtenice je priporočena magnetno resonančna preiskava glave in citološka preiskava likvorja.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.15. PRIMARNI KOŽNI LIMFOMI T

Zdravljenje primarnih kožnih limfomov T je predvsem odvisno od histološkega tipa limfoma ter razširjenosti bolezni oz. stadija.

5.1.2.15.1. FUNGOIDNA MIKOZA (FM) IN SEZARYJEV SINDROM (SS)

Stadij FM in SS opredelimo po TNMB klasifikaciji.

TNMB klasifikacija pri bolnikih s FM in SS:**T (koža)**

- T₁ makule, papule in plaki (≤ 10% površine kože)
 - T_{1a} - makule
 - T_{1b} - makule, papule in plaki
- T₂ generalizirane makule, papule in plaki (≥ 10% površine kože)
 - T_{2a} - makule
 - T_{2b} - makule, papule in plaki
- T₃ tumorji (1 ali več, ≥ 1 cm v premeru)
- T₄ eritrodermija (≥ 80% površine kože)

N (bezgavke)

- N₀ bezgavke niso povečane
- N₁ klinično povečane bezgavke, histološko negativne
- N₂ klinično povečane bezgavke, histološko pozitivne (nodalna struktura ohranjena)
- N₃ klinično povečane, histološko pozitivne (nodalna struktura je delno porušena)
- N_x klinično povečane bezgavke, brez histološke preiskave

M (notranji organi)

- M₀ ni prizadetosti notranjih organov
- M₁ prizadetost notranjih organov

B (kri)

- B₀ atipične celice v krvi niso prisotne (≤ 5%)
- B₁ > 5% atipičnih celic
- B₂ ≥ 1x10⁹/L Sézary celic

Stadij	T	N	M	B
I.A	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
I.B	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
II.A	T ₁₋₂	N ₁₋₂	M ₀	B ₀₋₁
II.B	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B ₀₋₁
III.A	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
III.B	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IV.A1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IV.A2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IV.B	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

5.1.2.15.1.1. FUNGOIDNA MIKOZA

- Začetne stadije (I.A, I.B, II.A) zdravimo lokalno s kortikosteroidi, fototerapijo (PUVA, UVB), RT (za lokalizirana žarišča), lokalno z mekloretaminom (ni registriran v Sloveniji).
- Pri refraktarnih ali recidivantnih limfomih stadija I.A, I.B, II.A lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotonom), interferonom alfa ali nizkimi odmerki metotreksata, v poštev prihaja tudi obsevanje celotne kože z elektroni.
- V stadiju II.B so zdravila prve izbire retinoidi (vključno z beksarotonom) in interferon alfa, lahko v kombinaciji s PUVA fototerapijo. Uporabljamo še nizke odmerke metotreksata, monokemoterapijo z gemcitabinom in pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah ter obsevanje celotne kože z elektroni. Pri refraktarnih oblikah kot zdravilo druge izbire prihaja v poštev kombinirana kemoterapija.
- Pri napredovalih stadijih (III ali IV) poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih in stadiju II.B) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) ter sistemsko terapijo – t.j. klasično kemoterapijo z enim citostatikom (gemcitabinom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom) kakor tudi kombinirano kemoterapijo, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah. Poleg tega pridejo v poštev še alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, denileukin diftitoks in novejša zdravila kot sta inhibitorja histonske deacetilaze vorinostat in romidepsin (nista registrirana v EU), proteasomski inhibitor bortezomib, ter mogamulizumab in izjemoma pri izbranih bolnikih alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) (priporočena alogenična PKMC, avtologna ni priporočena oz. le izjemoma).

5.1.2.15.1.2. SEZARYJEV SINDROM

- Po definiciji gre za sistemsko bolezen, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora je ekstrakorporealna fotofereza (ECP) v kombinaciji bodisi z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotonom), PUVA (lahko v kombinaciji z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotonom)), klorambucil v kombinaciji s prednizonom, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata. Sistemsko zdravljenje lahko kombiniramo z lokalno terapijo (lokalni kortikosteroidi, RT).
- Kot terapija drugega reda pride v poštev: kemoterapija z gemcitabinom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, CHOP, modificiran COP, alemtuzumab, brentuksimab vedotin, denileukin diftitoks, mogamulizumab in alogenična PKMC.

5.1.2.15.2. PRIMARNE KOŽNE CD30 POZITIVNE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI

5.1.2.15.2.1. PRIMARNI KOŽNI ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM

- V primeru solitarnih sprememb (te se pojavijo v 90% primerov) - ekscizija ali RT
- V primeru multifokalnih sprememb - nizki odmerki metotreksata, lahko v kombinaciji z RT
- V kolikor ni odgovora pri multifokalnih oblikah – brentuksimab vedotin, sicer lahko zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotonom ali interferonom alfa
- Refraktarno bolezen na koži ali razsoj boleznih zdravimo s kombinirano kemoterapijo

5.1.2.15.2.2. LIMFOMATOIDNA PAPULOZA

- V primeru solitarnih sprememb – lokalni kortikosteroidi, večje eflorescence (> 2 cm) ekscizija ali RT
- V primeru multiplih sprememb – PUVA, nizki odmerki metotreksata, pri odpornih oblikah retinoidi, vključno z beksarotonom in izotretinoinom, interferon alfa ali brentuksimab vedotin

5.1.2.15.2.3. PODKOŽNI PANIKULITISU PODOBEN LIMFOM T

- V primeru solitarnih sprememb ali lokalizirane oblike - RT
- V primeru razširjene oblike boleznih – sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata ali ciklosporin
- V primeru refraktarne boleznih – kombinirana kemoterapija (CHOP)

5.1.2.16. PERIFERNI LIMFOM T BREZ DRUGIH OZNAK

Prvo zdravljenje perifernih limfomov T brez drugih oznak prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih boleznih konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven alternativno 6-8 ciklov BV-CHP

- Bolniki s stadijem I – 3 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy)
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklusu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom

5.1.2.17. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM ALK POZITIVEN IN ALK NEGATIVEN

Prvo zdravljenje velikoceličnih anaplastičnih limfomov določimo glede na starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in vrednost IPI.

ALK pozitivni velikocelični anaplastični limfom

Kadar je IPI > 2 razmislimo o konsolidacijskem zdravljenju z visokodozno terapijo in avtologno PKMC.

V poštevh prihajajo naslednje sheme:

- Brentuksimab vedotin (BV) + CHP
- CHOP ali CHOEP
- ACVBP
- **Stadij I:** 3 x CHOP ali CHOEP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali
4 x ACVBP + RT ostanka
- **Stadij II do IV:** 6 do 8 x BV + CHP ali
6 x ACVBP in RT ostanka (stadij II: 4 x ACVBP)
- **Stadija I.X in II.X:** 4 do 6 x ACVBP in RT ostanka

V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p.c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x ACVBP in RT ostanka.

Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x ACVBP in RT ostanka.

ALK negativni velikocelični anaplastični limfom

Ob doseženi prvi remisiji razmislimo ali je bolnik kandidat za konsolidacijo z visokodozno terapijo in avtologno PKMC.

V poštevh prihajajo naslednje sheme:

- Brentuksimab vedotin (BV) + CHP
- CHOP ali CHOEP
- ACVBP
- **Stadij I:** 3 x CHOP ali CHOEP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali
4 x ACVBP + RT ostanka
- **Stadij II do IV:** 6 do 8 x BV + CHP ali
6 x ACVBP in RT ostanka (stadij II: 4 x ACVBP)
- **Stadija I.X in II.X:** 4 do 6 x ACVBP in RT ostanka

V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p.c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x ACVBP in RT ostanka.

Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x ACVBP in RT ostanka.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6 x ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS (glede na IPI in lokalizacijo bolezni).

5.1.2.18. ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM POVEZAN S PRSNI MI VSADKI

- Bolezen omejena na kapsulo/vsadek/dojko: operativna odstranitev

Če ni dosežena R0 resekcija ± regionalne bezgavke prizadete: RT ± sistemska terapija

- Stadij II do IV:
 - Brentuksimab vedotin monoterapija (majhno breme bolezni)
 - BV + CHP
 - CHOP/CHOEP
 - DA-EPOCH

5.1.2.19. ANGIOIMUNOBLASTNI LIMFOM T

Prvo zdravljenje angioimunoblastnih limfomov prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven alternativno 6-8 ciklov BV-CHP
- Bolniki s stadijem I – 3 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy)
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklusu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom

5.1.2.20. LIMFOM T POVEZAN Z ENTEROPATIJO

Prvo zdravljenje limfomov T povezanih z enteropatijo (vključen MEITL) prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali IVE/MTX, alternativno brentuksimab vedotin in CHP (CD30 pozitivni),

DA-EPOCH, izjemoma CHOP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih boleznih konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic

5.1.2.21. HEPATOSPLENIČNI LIMFOM T

- Intenzivna kemoterapija s shemami ICE ali IVAC ali CHOEP ali DA-EPOCH (alternativno brentuksimab vedotin in CHP pri CD30 pozitivnih), po doseženem popolnem ali delnem odgovoru konsolidacijska visokodozna terapija in alogenična ali avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic

5.1.2.22. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI

- Stadij I ali II – kombinacija RT in kemoterapije (shema modificiran SMILE ali AspaMetDex ali P-GemOx ali DDGP ali DeVIC ali VIPD), brez profilakse CŽS ali samo RT (>50 Gy ali 40 Gy, če dodatno tedensko cisplatin kot radiosenzibilizator) predvsem pri starejših
- Stadij III ali IV – kemoterapija SMILE (vključuje L-asparaginazo), alternativno AspaMetDex ali P-GemOx ali DDGP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih boleznih konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic; za starejše ali krhke bolnike L-asparaginaza v monoterapiji ali sheme z L-asparaginazo v prilagojenih odmerkih ali P-GemOx ± RT

5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM

5.2.1. BOLNIK S KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - 2 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (RT 20 Gy)
 - 2 x ABVD + PET-CT
 - če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS ≥ 4), še 2 x BEACOPP eskalirani ali 2 x ABVD + RT 30 Gy
 - če je PET-CT negativen (DS 1-3), RT 20 Gy
- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki
 - 4 x ABVD ali 2 x ABVD in 2 x BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih mest
 - če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS 4 ali 5) še 2 x BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1-3) še 2 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - 2 x BEACOPP eskalirani in 2 x ABVD ± obsevanje prizadetih mest
 - če je PET-CT po 4. ciklusu pozitiven (DS 4 ali 5) sledi obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - če je PET-CT po 4. ciklusu negativen (DS 1-3) brez obsevanja prizadetih mest
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30 in/ali ≥ 3 prizadeta področja), stadij III ali IV

- 4 do 6 x BEACOPP eskalirani pri bolnikih pod 60 let, 6 x A(B)VD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa 6 x A(B)VD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP, sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ločeno opravimo CT s kontrastom); pri bolnikih stadija IV, ki imajo zadržke za zdravljenje z bleomicinom (starejši, pljučni bolniki, aktivni kadilci) in nimajo prej obstoječe nevropatije 6 x BV-AVD (drugo ime A-AVD)

- če je PET-CT po 2. BEACOPP eskalirani pozitiven (DS 4 ali 5), še 4 x BEACOPP eskalirani in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy)

- če je PET-CT po 2. BEACOPP eskalirani negativen (DS 1-3), še 2 x BEACOPP eskalirani (skupno 4 ciklusi)

- če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1-3), še 4 x AVD

- če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS 4 ali 5), še 4 x ABVD in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy); ali še 4 x BEACOPP eskalirani, če je bolnik sposoben in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy)

Opombe:

Zamejitev boleznih in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo, hkrati opravimo CT s kontrastom. PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja opravimo 3 tedne po koncu terapije. Vmesna (interim) PET-CT preiskava z nizkodoznim CT brez kontrasta.

Neugodni napovedni dejavniki (po GHSG) so: 3 ali več prizadetih področij (areas), velik (X) mediastinum, SR nad 50 pri A in nad 30 pri B, ekстранodalna lokalizacija limfoma.

Vse mlajše bolnike napotimo na krioprezervacijo sperme, mlajše bolnice napotimo na zamrzitev jajčnih celic, če je to časovno izvedljivo in ne ogroža učinka zdravljenja, vendar samo, če bodo bolnice zdravljene s shemo BEACOPP.

V shemi BEACOPP skrajšamo trajanje terapije s kortikosteroidom na prvih 9 dni.

V primeru hudih neželenih učinkov ob eskaliranem BEACOPP-u znižujemo odmerke citostatikov v skladu s protokolom GHSG. V primeru nesprejemljive toksičnosti sheme BEACOPP, zamenjamo BEACOPP za ABVD.

5.2.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM TIPA NODULARNE LIMFOCITNE PREDOMINANCE

- Klinični stadij I (ali izjemoma II) brez neugodnih dejavnikov
 - operacija in odstranitev prizadetih bezgavk ali definitivna RT (30 do 36 Gy) ali 2 x ABVD + RT prizadetih mest (20 Gy)
- Klinični stadij I in II z neugodnimi dejavniki, stadij, III in IV
 - 4 do 6 x R-ABVD ali R-CHOP, slednji ima prednost pri razširjeni boleznih stadija III ali IV

Transformacija Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance v difuzni velikocelični limfom B:

- zdravljenje kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B, osnova je R-CHOP
- ponovitve boleznih s transformacijo v difuzni velikocelični limfom B: reševalna shema npr. R-DHAP (če je izpolnjena doza antraciklinov že v 1. zdravljenju) + visokodozno zdravljenje z avtologno PKMC

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo praviloma z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke) en- do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob zaključku prvega zdravljenja.

5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA

5.3.1. BOLNIKI Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

Klinični stadij I ali II

- Obsevanje prizadetih lokalizacij s skupnim odmerkom (TD) 24 -30 Gy pri NHL, KLL s TD do 20 Gy.

Klinični stadij III ali IV

- Pri radikalnem zdravljenju eventuelno obsevanje ostanka bolezni po zaključeni sistemske terapiji s TD 24 – 30 Gy

- KLL/drobnocelični limfocitni limfom obsevanje klinično pomembnih oz. simptomatskih mest bolezni s TD 10 – 20 Gy

- Folikularni limfom nizke stopnje malignosti (gradusa I do IIIA), marginalnocelični limfom, KLL - obsevanje simptomatskih oz. motečih perifernih limfomskih bezgavk s TD 2 x 2 Gy ali ev. 2 x 4 Gy (z namenom odloga sistemskega zdravljenja)

• Agresivni limfomi

Klinični stadij I, če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija

- Obsevanje primarno prizadetega mesta s TD 21 Gy

Vsi ostali stadiji (vključno s stadijem I, če po 3. R-CHOP ni bila dosežena popolna remisija)

- Popolna remisija po končanem sistemske zdravljenju: ni obsevanja

- Delna remisija po končanem sistemske zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 Gy, v primeru velikega ostanka ev. s TD 36 Gy

- IPI nizko tveganje z X boleznijo – obsevanje na X lokalizacijo po 6 x R-CHOP

• Primarni mediastinalni velikocelični B limfom

- Obsevanje primarne lokalizacije bolezni z odmerkom 30 do 36 Gy (po 1,5 do 1,8 Gy)*

• Primarni velikocelični B limfom kosti

- Obsevanje prizadetega predela kosti z odmerkom 30 do 40 Gy. V primeru popolnega odgovora (negativen PET-CT) po kemoimunoterapiji se lahko RT tudi opusti.

• Primarni limfomi ČŽS

- Po sistemske terapiji obsevanje kraniuma s 23,6 Gy (po 1,8 Gy) (indikacije in omejitve glej pod 5.1.2.9). Če

delna remisija še boost na ostanek do skupne TD 45 Gy ali le lokalno obsevanje na ostanek.

- Če bolnik ni primeren za sistemske zdravljenje, obsevanje kraniuma s TD 24-36 Gy in boost na infiltrat(e) do TD 45 Gy.

• Primarni velikocelični B limfom dojke

- Po kemoimunoterapiji obsevanje cele dojke s TD 30 do 36 Gy. Omejena RT na del dojke le v primeru, da je bil infiltrat v dojki ob diagnozi opredeljen s PET-CT preiskavo in bi obsevanje cele dojke povzročilo preveč stranskih učinkov.

• Primarni velikocelični B limfom steklovine

- Pri lokalizirani bolezni le na eni strani intravitrealni MTX in R z ali brez RT s 30 do 35 Gy (ev. RT obeh oces).

• Primarni limfomi prebavil

- Obsevanje s TD 21 Gy v primeru popolne remisije (če je prejel samo 3 – 4 x R-CHOP) in s TD 30 Gy v primeru delne remisije po sistemske zdravljenju (glej 5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca)

- Obsevanje s TD 24 do 36 Gy, če bolnik ni bil zdravljen sistemske (indikacije glej pod 5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca)

• Primarni limfom testisa

- Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemske zdravljenju z odmerkom 30 Gy

• NK/T celični limfom

- Obsevanje primarnega mesta bolezni s TD 45 - 55 Gy; obsevanje se priključi zgodaj k sistemske zdravljenju

* obsevanje pri PMVCBL se lahko opusti samo v primeru popolne metabolne remisije po DA-EPOCH

5.3.2. BOLNIKI S HODGKINOVIM LIMFOMOM

Pri obsevanju omejenih oblik bolezni uporabljamo ISRT (*ang. Involved Site Radiation Therapy*) ali INRT (*ang. Involved Node Radiation Therapy*) pristop, razen pri omejenih oblikah HLNLP, kjer so lahko obsevalni volumni nekoliko večji.

Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov

• Obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, ev. obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 30 Gy

Klinični stadij I ali II.A z enim ali več neugodnih napovednih dejavnikov

• **Popolna metabolna remisija** (DS 1-3 glede na PET-CT) po sistemske zdravljenju

- Popolna morfološka remisija po sistemske zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy

- Delna morfološka remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30, ev. obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 36 Gy

- Po sistemskem zdravljenju z dvema cikloma BEACOPP eskalirane terapije in dvema cikloma ABVD (2 + 2) je možna opustitev obsevalnega zdravljenja

- **Delna metabolna remisija (DS 4 glede na PET-CT)**
 - V kolikor prihaja v poštevek obsevalno zdravljenje, je priporočena doza na mesta PET pozitivnega ostanka s TD 36-40 Gy, primarno prizadeta mesta in mesta možnega mikroskopskega ostanka pa lahko obsevamo s TD 30 Gy
- **Progres bolezni (DS 5 glede na PET-CT)**
 - Biopsija, nato individualna obravnava (glej Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma)

Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III ali IV

- Popolna metabolna remisija po sistemskem zdravljenju (potrjena s PET-CT DS 1-3): ni obsevanja
- Delna metabolna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanja mest ostanka bolezni po KT s TD 30 Gy, na mesta velikega ostanka (> 5 cm) in/ali ob prizadetosti kosti s TD 30 -36 Gy
- Obsevamo le ostanke bolezni ≥ 1.5 cm po KT ABVD ali ≥ 2.5 cm po KT BEACOPP eskalirani

Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance (HLNLP) stadija I ter omejenega stadija II

- Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje s TD 30 Gy, ev. TD 36 Gy na večji infiltrat (prečni premer > 5 cm).
- Če se odločimo za kombinirani pristop, se po 2 x ABVD obsevajo prizadeta mesta do 20 Gy

Opomba:

Obsevalno zdravljenje se mora pričeti najkasneje 4 tedne po zaključku sistemskega zdravljenja. Izjema so bolniki, ki opravijo PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja – pri teh se mora obsevalno zdravljenje začeti v najkrajšem možnem času. V primerih, ko ocenimo, da pozne posledice obsevalnega zdravljenja pretehtajo dobrobiti, je možen pristop samo s sistemskim zdravljenjem.

5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

Pri določenih podtipih malignih limfomov se (v primeru, da bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) lahko odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z **visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC)** - perifernih matičnih celic ali matičnih celic iz kostnega mozga:

5.4.1. NEHODGKINOVIM LIMFOMI

- **Difuzni velikocelični limfom B in variante (velikocelični limfom B s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfom B)**
- **Anaplastični velikocelični limfom**
- **Nekateri T celični limfomi (periferni limfom T brez drugih oznak, angioimunoblastni limfom T, limfom T povezan z enteropatijo)**
 - Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov glede na aaIPI (starostno prilagojen IPI za bolnike do 60 let)
 - Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 - Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen
- **Akutna limfoblastna levkemija B/limfoblastni limfom B in akutna limfoblastna levkemija T/limfoblastni limfom T**
 - Alogenična presaditev v prvi remisiji bolezni pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki (bolniki z visokim tveganjem kot definirano) in avtologna transplantacija v določenih primerih bolnikov s Ph pozitivno ALL, ki niso sposobni za alogenično transplantacijo (oz. po veljavni doktrini za posamezne podvrste ALL)
 - Alogenična presaditev v primeru ponovitve bolezni odzivne na zdravljenje 2. reda
- **Limfom plaščnih celic**
 - Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 1. reda ali izjemoma 2. reda pri mlajših bolnikih (priporočena v 1. remisiji, izjemoma v 2. remisiji)
- **Folikularni limfom**
 - Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 2. reda pri mlajših bolnikih (priporočena v drugi remisiji)

5.4.2. HODGKINOV LIMFOM

- **Klasični Hodgkinov limfom**
 - Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
 - Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
 - Pozni kemosenzitivni relapsi
- **Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance**
 - Bolniki s transformacijo Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance v difuzni velikocelični limfom B, ki so že bili zdravljeni z R-kemoterapijo v sklopu 1. zdravljenja Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance
 - Nekateri bolniki s prvo ali kasnejšo sistemsko ponovitvijo Hodgkinovega limfoma nodularne limfocitne predominance, odvisno od časa ponovitve, obsega bolezni in predhodnega zdravljenja

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

Pri bolnikih s klasičnim Hodgkinovim limfomom z visokim tveganjem za ponovitev, kar vključuje:

- bolezen neodzivno na prvo zdravljenje
- zgodnji relaps < 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja
- PET-CT pozitiven po reševalni kemoterapiji pred visokodoznim zdravljenjem
- ekstrapodalno bolezen ob relapsu

prihaja v poštev konsolidacijsko zdravljenje z brentuksimab vedotinom po avtologni PKMC.

Glej tudi 6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila.

Glej tudi 6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila.

6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Letno ugotovimo ponovitev bolezni pri več kot 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezni.

6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV

6.1.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- Indolentni limfomi in kronične levkemije

sistemska terapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid

COP

CHOP

FC

FM

CHOEP

VIM

bendamustin

ibrutinib

idelalizib

venetoklaks ± rituksimab

lenalidomid ± rituksimab

ali imunoterapija (rituksimab, obinutuzumab pri folikularnem limfomu) ± kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, mutacijskega statusa, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (*glej 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic*).

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

sistemska terapija po shemah:

VIM

CBVPP

COEP

CHOEP

DHAP

ESHAP

ICE

EPOCH

BAC

GDP

GemOx

P(R)EBEN

piksantron

ev. reindukcija BFM protokola

bendamustin

gemcitabin

ibrutinib

lenalidomid ± rituksimab ± kemoterapija

bortezomib + kemoterapija

ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in kožnem limfomu T, polatuzumab vedotin) ± kemoterapija

terapija s CAR T celicami (po 2 predhodnih linijah zdravljenja).

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (*glej 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic*).

Bolnike s ponovitvijo limfoma več kot 3 leta po prvem zdravljenju obravnavamo kot bolnike z novoodkritimi limfomi.

6.1.2. ZDRAVLJENJE PONOVI TEV PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

6.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM

Terapijo uvedemo v primeru simptomatske/aktivne bolezni (*glej 5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom*).

Zaključek kontinuirane terapije (npr. z ibrutinibom ali venetoklaksom) v primeru dosežene dobre remisije ne pomeni uvajanja

nove linije sistemske terapije, če je bolezen pod kontrolo.

V primeru hitro napredujoče bolezní med aktivnim zdravljenjem s kontinuirano terapijo je potrebna zamenjava terapije čimprej.

Bolniki z mutacijo TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R-idelalizib
- R+/- lenalidomid
- Alemtuzumab +/-rituksimab

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R + idelalizib/lenalidomid/klorambucil
- Duvelizib
- Obinutuzumab
- Visokodozni metilprednizolon + protitelo proti CD20

Bolniki s kratko remisijo (< 36 mesecev)

- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R-idelalizib

Bolniki z dolgotrajno remisijo (> 36 mesecev)

- Ponovi prvotrajno zdravljenje
- Ibrutinib
- R-venetoklaks
- R-idelalizib
- Kemoimunoterapija (ne pri mutiranem TP53 ali del 17p; bendamustin ponovimo, če je odgovor trajal vsaj 3 leta)

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic prihaja v poštev pri bolnikih, ki so refraktarni na kemoimunoterapijo ob mutaciji TP53 ali del 17p, ki pa odgovorijo na terapijo z novimi inhibitorji, če je ocena tveganja ob transplantaciji nizka in pri bolnikih z Richterjevo transformacijo v remisiji po terapiji.

Zdravljenje s CAR-T celicami (zaenkrat) ni odobreno.

6.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

Ponovitev bolezní je potrebno potrditi s citološko ali histološko preiskavo, sledi zamejitev obsega ponovitve.

V kolikor je pacient asimptomatski, ga aktivno spremljamo.

V primeru lokalne ponovitve zdravimo z RT.

V kolikor je pacient ob ponovitvi simptomatski, uvedemo sistemske zdravljenje:

- Če se je bolezen ponovila dve leti ali več po prvem sistemskem zdravljenju, lahko ponovimo shemo, ki jo je bolnik prejel v prvem zdravljenju
- Če se je bolezen ponovila prej kot v dveh letih po prvem zdravljenju, izbiramo med shemami: 4 do 6 x R-bendamustin, 6 do 8 x R-klorambucil, 6 do 8 x R-lenalidomid, v poštev prihaja tudi zdravljenje z ibrutinibom ali kopanlizibom
- V primeru agresivnega poteka ponovitve bolezní zdravimo z R-CHOP, potreben je razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic

6.1.2.3. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezní)
 - RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na prvo zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, izjemoma R-FC) in visokodozna terapija (kondicioniranje z visokodoznim ciklofosfamidom in TBI) – kolekcijo KMC opravimo že pred uvedbo kemoimunoterapije, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20%
 - Bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in pri katerih je bolezen progredirala med zdravljenjem ali znotraj 6 mesecev po zdravljenju, ki je vsebovalo rituksimab – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R²)
 - Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja
 - Izjemoma pri bolnikih, ki so že imeli avtologno PKMC, pretehtamo alogenično PKMC
- Bolniki nad 65 let
 - Klinična spremljava pri asimptomatskih bolnikih ali RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na primarno zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, lahko tudi R-F ali izjemoma R-FC), če rituksimaba še niso prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa
 - Bolniki, ki so že prejeli kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila prej kot v enem letu, kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - V primeru progressa med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali kombinacijo rituksimab-kemoterapija – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R²)

- Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja
- V izbranih primerih rituksimab v monoterapiji ali radioimunoterapija (zevalin - itrij ibritumomab tiuksetan)

Opombe:

Predpogoj za visokodozno terapijo je ostanek manj kot 2 cm v največjem premeru in manj kot 20% infiltracija kostnega mozga.

V primeru jasnega ostanka po zaključeni visokodozni terapiji je potrebna konsolidacija s ciljanim obsevanjem le-tega.

Vsi bolniki zdravljeni z visokodozno terapijo prejmejo 8 x R kot konsolidacijo po transplantaciji (2 meseca in 6 mesecev po visokodozni terapiji po 4 aplikacije) ali 8 aplikacij v 8 tedenskih razmikih kot vzdrževalno zdravljenje.

6.1.2.4. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-bendamustin ali R-BAC (R samo za relapse več kot 6 mesecev po predhodnem zdravljenju), pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa), če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ± R ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma temsirolimus ± kemoterapija ali bortezomib ± R ali venetoklaks.
 - V primeru dobrih odgovorov pretehtati visokodozno zdravljenje in alogenično PKMC, izjemoma pa avtologno PKMC - samo pri tistih, ki v prvem zdravljenju niso imeli visokodoznega zdravljenja
- Bolniki nad 65 let
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-BAC ali R-bendamustin, pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali konsolidacijsko zdravljenje z zevalinom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ± R ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma temsirolimus ± kemoterapija ali bortezomib ± R
 - Pri krhkih bolnikih reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP, izjemoma PEP-C, ibrutinib

6.1.2.5. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

Zdravljenje ponovitev ali neodzivnih difuznih velikoceličnih limfomov B prilagodimo glede na bolnikovo starost, stanje zmogljivosti in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Bolniki sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: reševalna kemoterapija (R-DHAP, R-DHAX, R-ICE, R-GDP ali R-ESHAP, izjemoma R-GemOx) sledi visokodozno zdravljenje (BEAM ali manj pogosto CBV) in

avtologna PKMC pri kemosenzitivnih ponovitvah; če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu oziroma neodzivnost na zdravljenje - pretehtati alogenično PKMC ali zdravljenje s CAR T celicami usmerjenimi proti CD19 (Tisagenlecleucel), ki je indicirano po 2 linijah predhodnega zdravljenja

- Bolniki, ki niso sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: reševalna kemoterapija na osnovi platine in/ali gemcitabina (R-GemOx, R-GDP) ali polatuzumab vedotin v kombinaciji z R-bendamustinom. Izjemoma v primeru dobre tolerance R-DHAP ali R-ICE, ob slabši zmogljivosti pa R-CBVPP ali R-VIM ali R-bendamustin. V primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezomiba h kemoterapiji. Pretehtati zdravljenje s CAR T celicami (Tisagenlecleucel), ki je indicirano po 2 linijah predhodnega zdravljenja
- Potencialno ob slabem stanju zmogljivosti paliativno sistemsko zdravljenje s shemo PEP-C
- Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna RT na mesto simptomatske bolezni (paliativna ISRT) ali paliativna obravnava (podporno in simptomatsko zdravljenje)
- Zdravljenje kasnejših ponovitev – za 2. ali kasnejšo ponovitev je indicirano zdravljenje s CAR T celično terapijo usmerjeno proti CD19 (tisagenlecleucel), v določenih primerih pride v poštev terapija s piksantronom ali P(R) EBEN

Opombe:

Ponovitev bolezni je potrebno potrditi s citološko ali histološko preiskavo.

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 65 let in ustrezno stanje zmogljivosti, odsotnost spremljajočih bolezni, ki bi vplivale na izhod visokodoznega zdravljenja, po reševalni terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po reševalni terapiji).

Izbira reševalne terapije mora biti individualna glede na dosedanje zdravljenje, obsežnost relapsa in bolnikovo splošno stanje.

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na reševalno terapijo), zgodnjih relapsov in poznih relapsov do 3 let po primarnem zdravljenju.

V primeru poznih relapsov več kot 3 leta po primarnem zdravljenju postopamo, kot da gre za nov primarni limfom.

Vključitev rituksimaba v reševalno shemo je smiselna, če ga bolnik v prvem zdravljenju ni dobival ali če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot 6 mesecev in je ponovitev še vedno CD20 pozitivna.

Pri bolnikih, pri katerih načrtujemo CAR T celično terapijo, je smiselno bendamustin uporabiti po levkaferezi, saj lahko vpliva na učinkovitost zbiranja limfocitov T.

Zdravljenje ponovitev ektranodalnih limfomov:

- Ob ponovitvah primarnega limfoma testisa ni standardnega priporočenega zdravljenja, enako kot pri ponovitvah nodalnih limfomov je v primeru kemosenzitivne bolezni

priporočena visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren;

- Ob ponovitvah primarnega limfoma dojk zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnica za to primerna;
- Ob ponovitvah primarnega limfoma kosti zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren.

6.1.2.6. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

Bolnike s ponovitvijo bolezni zdravimo kot ponovljene nodalne difuzne velikocelične limfome B. Pri zdravljenju upoštevamo vrsto prvega zdravljenja in izbiramo »ne-navzkrižno-rezistentna« zdravljenja. Cilj je konsolidacija z visokodoznim zdravljenjem in avtologno PKMC pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo.

Če bolnik v prvem zdravljenju ni bil obsevan, vključimo RT v obravnavo (kadar gre za veliko obsevalno polje v področju pljuč/mediastinuma, je čas za RT po PKMC).

6.1.2.7. PERIFERNI LIMFOMI T

6.1.2.7.1. PERIFERNI LIMFOM T BREZ DRUGIH OZNAK, ANGIOMUNOBLASTNI LIMFOM T, LIMFOM T POVEZAN Z ENTEROPATIJO, HEPATOSPLENIČNI LIMFOM T

Za bolnike s ponovitvijo limfoma T povezanega z enteropatijo in hepatospleničnega limfoma T ne poznamo učinkovitih reševalnih shem zdravljenja, zato je priporočen enak pristop kot pri ponovljenih nodalnih limfomih T.

- Mlajši od 60 let v dobrem stanju zmogljivosti – reševalna kemoterapija DHAP ali GDP ali ICE ali GemOx, v primeru doseženega popolnega ali delnega odgovora in v kolikor ima bolnik ustreznega dajalca – visokodozno zdravljenje (preferenčno nemieloablativno) in alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic ali visokodozno zdravljenje in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, če je bolnik ni imel v prvem zdravljenju
- Pri CD30 pozitivnih limfomih alternativno monoterapija z brentuksimab vedotinom
- Starejši bolniki v slabšem stanju zmogljivosti – paliativna monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom, lahko ponovno poskus z modificirano COP shemo

6.1.2.7.2. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM ALK POZITIVEN IN ALK NEGATIVEN

Pri bolnikih, ki se jim bolezen ponovi, je potrebno opredeliti ali je bolnik primeren kandidat za avtologno/alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic ali ne.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za transplantacijo (avtologno/alogenično), prihajajo v poštev naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - DHAP
 - ICE
 - GDP
 - ESHAP
 - GemOx
 - Bendamustin

- Pri bolnikih, ki so primerni za paliativno/simptomatsko zdravljenje, prihajajo v poštev naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - Bendamustin
 - Gemcitabin
 - Krizotinib (samo pri ALK pozitivnih)
 - Bortezomib
 - Ciklofosamid ± etopozid

6.1.2.7.3. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI

Izbira reševalnega zdravljenja je odvisna od prvega zdravljenja in trajanja odgovora na prvo zdravljenje.

- V primeru zgodnje ponovitve po zdravljenju, ki je vključevalo antraciklin, je priporočeno zdravljenje s shemo, ki vključuje L-asparaginazo
- V primeru ponovitve po zdravljenju, ki je vključevalo L-asparaginazo, je priporočena reševalna shema, ki vključuje gemcitabin (GelOx)
- V primeru kemosenzitivne bolezni pri mlajših bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti prihaja v poštev visokodozno zdravljenje in avtologna ali alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic
- V poštev prihaja tudi zdravljenje z zaviralci imunskih točk – pembrolizumabom in nivolumabom in v primeru CD30 pozitivne bolezni brentuksimab vedotin, alternativno shema DHAP, DHAX, ESHAP, GDP, GemOx in ICE

6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIČNE HODGKINOVEGA LIMFOMA

6.2.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIČNE HODGKINOVEGA LIMFOMA – SPLOŠNA PRIPOROČILA

kemoterapija po shemah:

- ABVD
- COPP
- ChIVPP
- VIM
- GEMOX
- gemcitabin, etopozid, vinorelbin, vinblastin, liposomalni doksorubicin, bendamustin v monoterapiji kot paliativno zdravljenje
- DHAP
- ICE
- ESHAP
- IGEV
- GVD
- GDP
- BeGEV
- BV-DHAP*
- ali izjemoma imunoterapija (rituksimab)** + kemoterapija
- brentuksimab vedotin*** v skladu z registriranimi indikacijami
- nivolumab ali pembrolizumab.

*izjemoma pri visoko rizičnih bolnikih z na kemoterapijo neodzivno boleznijo v primerni splošni kondiciji predvidenih za avtologno PKMC

**imunoterapija z rituksimabom je smiselna, če je vsaj 20 do 30% celic iz vzorca tumorja pozitivnih za CD20 antigen

***pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje z brentuksimabom, prihaja v poštev tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom s pričakovano primerljivo učinkovitostjo

Izbor sheme je odvisen od dosejanega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

Glej tudi 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic

6.2.2. ZDRAVLJENJE PONOVIJEV HODGKINOVEGA LIMFOMA GLEDE NA ČAS PONOVIJEV

- **Primarno rezistentni** – reševalna kemoterapija po shemah DHAP ali ESHAP ali ICE ali IGEV – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno PKMC; izjemoma pri bolnikih, ki so visoko rizični, premostitveni reševalni KT shemi priključimo brentuksimab vedotin
- **Zgodnji relapsi** – reševalna kemoterapija po shemah DHAP ali ESHAP ali ICE ali IGEV – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija z avtologno PKMC
- **Pozni relapsi**
 - Pri bolnikih, ki so bili primarno le obsevani – kemoterapija kot za prvo zdravljenje, RT glede na primarno RT polje in dozo
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps izven obsevanega področja, lokaliziran, brez simptomov – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo obsežen relaps ali relaps v obsevanem področju – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let, sledi PET
 - Če je dosežena popolna remisija – opazovanje oz. presoja o visokodoznem zdravljenju glede na toksičnost predhodnega zdravljenja
 - Če je dosežena delna remisija – visokodozna terapija z avtologno PKMC (kolekcija KMC s ciklofosfamidom, kondicioniranje z BEAM)
- V primeru X bolezni ob relapsu – po reševalni kemoterapiji le RT (če je ta glede na predhodno zdravljenje izvedljiva), sicer visokodozna terapija
- **Relapsi pri bolnikih nad 60 let** - shema, ki vključuje antracikline do izpolnjene doze antraciklinov (ABVD ali BEACOPP), nato ChlVPP, DHAP, GDP, IGEV, odvisno od splošnega stanja bolnika
- Alogenična PKMC – predstavlja možnost zdravljenja pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji s ponovitvijo po avtologni PKMC oziroma z več ponovitvami oziroma z na sekundarno kemoterapijo neozdravljive bolezni
- **Druga ponovitve in kasnejše ponovitve**
 - V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC ali ob kasnejših ponovitvah bolezni (po dveh predhodnih linijah zdravljenja) brentuksimab vedotin
 - Pri bolnikih, ki so odgovorili na prvo zdravljenje z brentuksimabom (popolni ali delni odgovor), pa prihaja v poštev ob ponovitvi limfoma tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom
 - V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC) zdravljenje s pembrolizumabom ali nivolumabom

Opombe:

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 60 let, po reševalni terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po reševalni terapiji).

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na reševalno terapijo), zgodnjih relapsov in nekaterih poznih relapsov (glej zgoraj).

6.2.3. ZDRAVLJENJE PONOVIJEV HODGKINOVEGA LIMFOMA TIPA NODULARNE LIMFOCITNE PREDOMINANCE

Potrebna je ponovna biopsija za izključitev transformacije v agresivni NHL.

Zdravljenje je odvisno od kondicije in starosti bolnika, spremlja jočih bolezni, predhodnega zdravljenja:

- lokalizirana ponovitev:
 - obsevanje mesta ponovitve (ISRT) z dozo 30 do 36 Gy
 - rituksimab v monoterapiji
- sistemska ponovitev:
 - rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ± RT odvisno od tumorskega bremena ponovitve in predhodnega zdravljenja

visokodozno zdravljenje zlasti v primeru obsežne ponovitve ali zgodnje ponovitve oz. v primeru histološke transformacije

7. SLEDENJE BOLNIKOV

7.1. POGOSTNOST KONTROL IN PREISKAVE OB KONTROLAH

• Agresivni NeHodgkinovi limfomi

- Prvo leto:

natančna anamneza in kontrolni klinični pregled, ter osnovne laboratorijske preiskave v **tri do štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključnem zdravljenju za potrditev remisije, nato priporočamo ponovitev računalniško tomografske preiskave prsnega koša in/ali trebuha 12 mesecev in opcijsko 24 mesecev (preiskavo lahko nadomestimo z UZ in RTG preiskavo) po zaključku zdravljenja. Nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasni rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

Rutinske PET-CT preiskave za sledenje niso indicirane.

Šest od dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (upoštevati navodila kardiologa).

V primeru znižanja iztisnega deleža levega ventrikla za $\geq 10\%$

glede na izhodišče, je potrebno pacienta napotiti h kardiologu, ki se bo odločil o nadaljnjem sledenju ali uvedbi zaviralca angiotenzin konvertaze in beta blokatorja. Pri simptomatskih bolnikih je potrebno takoj ponoviti UZ srca in jih glede na izvid napotiti h kardiologu.

- Drugo do četrto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **v šest do osem mesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

natančna anamneza in kontrolni pregled, ter osnovne preiskave krvi **v šest mesečnih razmikih**.

Ultrazvočna preiskava trebuha v šest do dvanajst mesečnih razmikih in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske računalniško tomografske preiskave in PET-CT preiskava za sledenje niso indicirane.

- Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:

sprva kontrole **v trimesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni.

- Po sistemskem zdravljenju

natančna anamneza in kontrolni pregled, ter osnovne preiskave krvi **v tri do štirimesečnih razmikih** prvi dve leti, nato **v šest mesečnih razmikih** nadaljnja tri leta, nato **enkrat letno**.

Ultrazvočna preiskava v šest mesečnih razmikih prvi dve leti, nato opcijsko enkrat letno in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske računalniško tomografske preiskave in PET-CT preiskava za sledenje niso indicirane.

Pri bolnikih, ki so obsevali področje vratu, je potrebna enkrat letno kontrola ščitničnih hormonov.

• Hodgkinov limfom

- Prvo leto:

natančna anamneza in kontrolni klinični pregled, ter osnovne laboratorijske preiskave **v trimesečnih razmikih** prvih šest mesecev, nato **v šest mesečnih razmikih**.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja

niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasnita rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

Šest od dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (upoštevati navodila kardiologa).

V primeru znižanja iztisnega deleža levega ventrikla za $\geq 10\%$ glede na izhodišče, je potrebno pacienta napotiti h kardiologu, ki se bo odločil o nadaljnjem sledenju ali uvedbi zaviralca angiotenzin konvertaze in beta blokatorja. Pri simptomatskih bolnikih je potrebno takoj ponoviti UZ srca in jih glede na izvid napotiti h kardiologu.

- Drugo do četrto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **v šest do osem mesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so obsevali področje vratu, je potrebna enkrat letno kontrola ščitničnih hormonov.

Pri mlajših bolnikih, ki so prejeli agresivno kemoterapijo, letne kontrole nivoja testosterona oz. nivoja estrogena.

7.2. TRAJANJE SLEDENJA V USTANOVU, KI JE SPECIALIZIRANA ZA OBRAVNAVO LIMFOMSKIH BOLNIKOV

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so 5 let v remisiji, predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranemu zdravniku. Bolnike, ki so bili zdravljeni v starosti pod 30 let, napotimo v ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu.
- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so 5 let v remisiji, predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranemu zdravniku oziroma področnemu hematologu.

7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in dife-

rencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline. V primeru klinične simptomatike je potrebno opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje vratu, je zaradi možnosti nastanka hipotiroze potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov in TSH (vključno s tiroglobulinom) in ultrazvočna preiskava vratu (zaradi večje možnosti nastanka sekundarnih rakov na vratu, predvsem karcinoma ščitnice in žlez slinavk).

Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh pred 30. letom starosti, zaradi večjega rizika razvoja sekundarnega raka dojke priporočamo skrbno samopregledovanje dojke enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 25. letu starosti (oz. najmanj 7 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (ev. izmenjaje z magnetno-rezonančno preiskavo dojke), ter redne klinične preglede dojke pri osebni zdravniku ali ginekologu.

Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, so bolj ogroženi za nastanek sekundarnega raka pljuč, zato jim odsvetujemo kajenje, rentgenogram prsnih organov svetujemo v primeru klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, priporočamo zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ultrazvočno preiskavo trebuha vsako leto in občasen pregled blata na okultno krvavitev. V primeru obsevanja trebuha z odmerkom 30 Gy ali več, zaradi večje možnosti vznika raka debelega črevesja in danke priporočamo, da bolnik opravi kolonoskopijo vsakih 5 let začenši z izpolnjenim 35. letom starosti in več kot 10 letih po končanem obsevanju.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z antraciklini, lahko pride do okvare srca, zato priporočamo preventivni pregled pri kardiologu, vključno z ultrazvočno preiskavo srca (v 5 letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje). Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, so ogroženi za nastanek ishemične bolezni srca, zato priporočamo, da opravijo obremenitveno testiranje srca (na 5 let v primeru normalnega izvida).

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z bleomicinom, priporočamo obdobjno testiranje pljučnih funkcij zaradi možnosti okvare pljuč.

Za bolnike, ki so se zdravili zaradi limfoma želodca, poleg že omenjenih preiskav priporočamo tudi določitev folne kisline in B12 vitamina v serumu enkrat letno (in po potrebi nadomeščanje le-teh), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija – predvsem zaradi večjega tveganja za razvoj adenokarcinoma želodca, ev. koloskopija), ter pregled pri otorinolaringologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

Bolnike s Hodgkinovim limfomom ali NeHodgkinovimi limfomi, ki so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 30 let, po 5 letih sledenja napotimo v ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu in adolescenci na Onkološkem inštitutu.

7.4. VERJETNOST PONOVIŠNE BOLEZNI

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Bolezen pri več kot 90% bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih je ozdravitev s konvencionalnim zdravljenjem malo verjetna, potek bolezni je nepredvidljiv.

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi (ne glede na primarni klinični stadij in mednarodni prognostični indeks)**

Bolezen se ponovi pri približno 40% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

- **Hodgkinov limfom (ne glede na primarni klinični stadij)**

Bolezen se ponovi pri približno 25% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

8. PREGLED SHEM ZDRAVLJENJA

AGRESIVNI LIMFOMI – PRVO ZDRAVLJENJE

R-CHOP/CHOP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Coiffier B, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116 (12): 2040–2045.

Rituksimab	Ponovitev odvisna od kemoterapije*		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1*

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera.

EPOCH (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Etopozid	50 mg/m ² na dan	IV 24-urna infuzija	D1-D4 (96-urna infuzija)
Doksorubicin	10 mg/m ² na dan		
Vinkristin	0,4 mg/m ² na dan		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D5
Metilprednizolon	60 mg/m ² dvakrat na dan	PO	D1-D5

Vir: Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; 99 (8): 2685–2693.

ACVBP (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni		
Ciklofosamid	1500 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	75 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	60 mg/m ²	IV ali PO	D1-D3

Vir: Recher C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNHO3-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Nov 26;378(9806):1858-67.

CHOEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Schmitz N, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116 (18): 3418–3425.

COEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Moccia AA, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1483-1489.

HD-MTX	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metotreksat	500 mg/m ²	IV Infuzija 30 min	D1
Metotreksat	4500 mg/m ²	IV Infuzija 23,5 ur	D1

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

MD-MTX	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metotreksat	50 mg/m ²	IV Infuzija 30 min	D1
Metotreksat	450 mg/m ²	IV Infuzija 23,5 ur	D1

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

BFM	Različne sheme, ki vključujejo številne različne citostatike
-----	--

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

AGRESIVNI LIMFOMI – PONOVIŠNE BOLEZNI

DHAP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Cisplatin	100 mg/m ²	IV	D1
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D2
Deksametazon	40 mg	IV	D1-D4

Vir: Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90.

ICE (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Karboplatin	AUC = 5	IV	D2
Ifosfamid	5000 mg/m ²	IV	D2

Vir: Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90.

GDP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV	D1, D8
Deksametazon	40 mg	IV	D1-D4
Cisplatin	75 mg/m ²	IV	D1

Vir: Crump M, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3490-6.

ESHAP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	500 mg	IV	D1-D5
Cisplatin	25 mg/m ²	IV	D1-D4
Etopozid	40 mg/m ²	IV	D1-D4
Citarabin	2000 mg/m ²	IV	D5

Vir: Martin A, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 2008 Dec;93(12):1829-36.

GEMOX (R)	Cikel se ponovi na 14 - 21 dni		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV	D1
Oksaliplatin	100 mg/m ²	IV	D1

Vir: Lopez A. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008 Feb;80(2):127-32.

CBVPP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1-D7
Karmustin	56 mg/m ²	IV	D1
Prokarbazoin	84 mg/m ²	PO	D1-D7
Ciklofosamid	420 mg/m ²	IV	D2-D3
Etopozid	84 mg/m ²	IV	D2, D3

Vir: Modifikacija protokola Zander AR, et al. High dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. Cancer. 1987 Mar 15;59(6):1083-6.

P(R)EBEN	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1-D8
Piksantron	50 mg/m ²	IV	D1, D8
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1
Bendamustin	90 mg/m ²	IV	D1

Vir: Keating GM. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Drugs. 2016 Oct;76(16):1579-1586.

HD CITARABIN	Cikel se ponovi na 21 do 28 dni		
Deksametazon	10 mg/m ²	IV	D1-D5
Citarabin	3000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D1, D2 (štiri aplikacije)

Vir: Chamberlain MC. High-dose cytarabine salvage therapy for recurrent primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):545-50.

BV + CHP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	80 mg	PO	D1-5

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris.

P-BR	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Polatuzumab vedotin	1,8 mg/km	IV	D1
Bendamustin	90 mg/m ²	IV	D1-D2

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Polivy.

INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – PRVO ZDRAVLJENJE

RITUKSIMAB	Ponovitev odvisna od kemoterapije*		
Rituksimab	375 ali 500 mg/m ²	IV	D1*

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera.

OBINUTUZUMAB FL	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 1: D1, D8, D15
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 2-6: D1 Cikel 2-8: D1

Vir: Chamberlain MC. High-dose cytarabine salvage therapy for recurrent primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):545-50.

OBINUTUZUMAB KLL	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Obinutuzumab	100 mg	IV	Cikel 1: D1
Obinutuzumab	900 mg	IV	Cikel 1: D2
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 1: D8, D15
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 2-6: D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gazyvaro.

BAC 500 ali 800 (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Bendamustin	70 mg/m ²	IV	D1-D2
Citarabin	500 ali 800 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	100 mg	IV	D1

Vir: Visco C, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. 2017 Jan;4(1):e15-e23.

VR-ČAP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	80 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Robak T, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):944-53.

COP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Heim ME, et al. Phase-III-Studie zur Chemotherapie niedrig-maligner Non-Hodgkin-Lymphome: Vergleich einer Vincristin- mit einer Vindesin-Kombinations-Chemotherapie [Phase III study of chemotherapy in low-malignancy non-Hodgkin's lymphomas: comparison of vincristine-vindesine combination chemotherapy]. *Onkologie.* 1987 Dec;10(6):345-8;
 Bagley CM, et al. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Ann Intern Med.* 1972 Feb;76(2):227-34.

FC (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D3
Ciklofosamid	250 mg/m ²	IV	D1-D3

Vir: Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

FM (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D3
Mitoksantron	10 mg/m ²	IV	D1

Vir: Tsimberidou AM, et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2583-91.

BENDAMUSTIN (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bendamustin	90 ali 120 mg/m ²	IV	D1-D2

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bendamustin Accord.

BDR	Cikel se ponovi na 21 dni		
Cikel 1	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Cikel 2 in 5	Cikel se ponovi na 25 dni		
Bortezomib	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22
Deksametazon	40 mg	IV ali PO	D1, D8, D15, D22
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22
Cikel 3 in 4	Cikel se ponovi na 35 dni		
Bortezomib	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22

Vir: Gavriatopoulou M, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):456-459.

INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – PONOVIŠE BOLEZNI

KLORAMBUCIL	Cikel se ponovi na 28 dni		
Klorambucil	80 mg/m ² razdeljeno čez 28 dni	PO	D1-D28

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leukeran.

PEP-C	Dnevno, dokler levkociti $\geq 3 \times 10^9/L$		
Metilprednizolon	16 mg	PO, po zajtrku	/
Ciklofosamid	50 mg	PO, po kosilu	/
Etopozid	50 mg	PO, po večerji	/
Prokarbazin	50 mg	PO, pred spanjem	/

Vir: Coleman M, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2228-32.

FLUDARABIN (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	PO	D1-D28

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fludarabin Teva.

Mogamulizumab	Cikel se ponovi na 28 dni		
Cikel 1			
Mogamulizumab	1 mg/kg	IV	D1, D8, D15, D22
Cikel 2 in naprej			
Mogamulizumab	1 mg/kg	IV	D1, D15

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Poteligeo.

Ibrutinib	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Ibrutinib	420 ali 560 mg	PO	Kontinuirano

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imbruvica.

Lenalidomid	Cikel se ponovi na 28 dni		
Lenalidomid	20 ali 25 mg na dan	PO	D1-D21

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revlimid.

R2	Cikel se ponovi na 28 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	Cikel 1: D1, D8, D15, D22 Cikel 2 – Cikel 6: D1
Lenalidomid	20 mg na dan	PO	D1-D21

Vir: Leonard, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199.

Venetoklaks	Kontinuirano do progresu ali nesprejemljive toksičnosti		
Venetoklaks	1. teden: 20 mg na dan	PO	Kontinuirano
	2. teden: 50 mg na dan		
	3. teden: 100 mg na dan		
	4. teden: 200 mg na dan		
	5. teden in dalje: 400 mg na dan		

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Venclyxto.

HODGKINOVIM LIMFOMI – PRVO ZDRAVLJENJE

ABVD	Cikel se ponovi na 28 dni		
Doksorubicin	25 mg/m ²	IV	D1, D15
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D1, D15
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D15
Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	D1, D15

Vir: Canellos GP, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992 Nov 19;327(21):1478-84.

BEACOPP _e	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	1250 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	35 mg/m ²	IV	D1
Etopozid	200 mg/m ²	IV	D1-D3
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D7
Vinkristin	2 mg	IV	D8
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D8
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D9

Vir: Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003 Jun 12;348(24):2386-95.

BV + AVD	Cikel se ponovi na 28 dni		
Brentuksimab vedotin	1,2 mg/kg	IV	D1, D15
Doksorubicin	25 mg/m ²	IV	D1, D15
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D15
Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	D1, D15

Vir: Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-344.

HODGKINOVIM LIMFOMI – PONOVIŠE BOLEZNI

ChIVPP	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D14
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D8
Klorambucil	6 mg/m ²	PO	D1-D14
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D14

Vir: Hall GW, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. Br J Haematol. 2007 Sep;138(6):761-8.

IGEV	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	80 mg	IV	D1-D4
Ifosfamid	2000 mg/m ²	IV	D1-D4
Gemcitabin	800 mg/m ²	IV	D1, D4
Vinorelbin	20 mg/m ²	IV	D1

Vir: Santoro A, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007 Jan;92(1):35-41.

VIM (R) ± B	Cikel se ponovi na 21 dni (z ali brez bleomicina)		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1, D5
Ifosfamid	1200 mg/m ²	IV	D1-D5
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1, D3, D5
Metotreksat	30 mg/m ²	IV	D1, D5
Bleomicin	15 mg	IV	D1, D5

Vir: Nowrousian MR, et al. Etoposide, ifosfamide, and methotrexate with or without bleomycin in refractory or recurrent lymphomas. Ann Oncol. 1991 Jan;2 Suppl 1:25-30.

COPP	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	PO	D1-D14
Ciklofosfamid	650 mg/m ²	IV	D1, D8
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D14
Vinkristin	2 mg	IV	D1, D8

Vir: Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003 Jun 12;348(24):2386-95. doi: 10.1056/NEJMoa022473. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Aug 18;353(7):744.

BV	Cikel se ponovi na 21 dni		
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris.

Nivolumab	Cikel se ponovi na 14 dni		
Nivolumab	240 mg	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo.

Pembrolizumab	Cikel se ponovi na 3 ali 6 tednov		
Pembrolizumab	200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda.

LITERATURA

1. Canellos GP, Lister TA, Young B, uredniki. The lymphomas. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, uredniki. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
5. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-67.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28:1436-47.
8. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.
9. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):561-76.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25
12. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v91-v102.
13. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2271-2281.
14. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021). B-cell lymphoma (version 5.2021). Pridobljeno 20.12.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
15. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):544-562.
16. M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule, G. Salles, M. Ladetto, S.H. Tonino et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
17. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v100-7.
18. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29.
19. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1687-1700.
20. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.
21. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):857-77.
22. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):17-29.
23. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
24. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15.
25. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.
26. Ladetto M, Buske C, Hutchings M, Dreyling M, Gaidano G, Le Gouill S, et al. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2016 Dec;27(12):2149-2160.

27. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
28. Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Govi S, Messina C, Porter D, et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):291-8.
29. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, Kuhnt E, Wiesen MH, Held G, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):640-6.
30. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):410-420.
31. Rozman S, Grabnar I, Novaković S, Mrhar A, Jezeršek Novaković B. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;83(8):1782-1790.
32. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Yuen K, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):233-41.
33. Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, van Imhoff GW, Langendijk JA, Beijert M. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):298-308.
34. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
35. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236.
36. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1011-1019.
37. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):432-443.
38. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2722-2729.
39. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan KL, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2013 Aug;15(8):1068-73.
40. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3061-8.
41. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e217-27.
42. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3971-9.
43. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1512-20.
44. Tepeš B., Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018;87:176-90.
45. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1408-16.
46. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
47. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015 Dec 4;5(12):e372.
48. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74.
49. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Aug;14(8):767-82.
50. Fujii K. New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2018 Jun 4;8:198.
51. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016 Jun 23;127(25):3142-53.
52. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):32-9.

53. Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2517-2525.
54. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2437-41.
55. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4091-7.
56. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):555-566.
57. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin*. 2015 Oct;33(4):807-18.
58. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Anti-CCR4 antibody, mogamulizumab, demonstrates significant improvement in PFS compared to vorinostat in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 817.
59. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):25-32.
60. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35.
61. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):496-526.
62. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphoma (version 1.2021). Pridobljeno 20.12.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
63. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (EChELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):229-240. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):228.
64. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
65. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1473-80.
66. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
67. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):160-8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):888.
68. Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018 Feb 16;6(4):634-637.
69. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1393-1401.
70. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
71. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2835-2845.
72. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2018 May 18;10(5):145.
73. Maraldo MV. Continued conundrum of PET-CT and Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2744-2745.
74. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802.
75. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
76. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):223-234.

77. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):472-477.
78. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):17-29.
79. Wirth A, Mikhael NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Aug 1;107(5):909-933.
80. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, Wirth A; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):11-31.
81. Borchmann P. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. EHA25 Virtual, 11-21 June 2020, Abstract S101.
82. Eichenauer DA, Pluetschow A, Schroeder L, Fuchs M, von Tresckow B, Diehl V, et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2016;128:922.
83. Gupta V, Richards S, Rowe J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013 Jan 10;121(2):339-50.
84. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199.
85. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
86. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014 May 15;123(20):3095-100.
87. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 1;32(28):3137-43.
88. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3293-9.
89. Sureda A, André M, Borchmann P, da Silva MG, Gisselbrecht C, Vassilakopoulos TP, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer*. 2020 Nov 10;20(1):1088.
90. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica*. 2021 Apr 1;106(4):1129-1137.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice

Updated recommendations for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer

Bešič Nikola¹, Grošel Alenka¹, Perhavec Andraž¹, Doma Andrej¹, Schwarzbartl-Pevce Andreja¹, Klevišar Ivančič Andreja¹, Vogrin Andrej¹, Vidergar-Kralj Barbara¹, Gazić Barbara¹, Perić Barbara¹, Krhin Blaž², Grašič Kuhar Cvetka¹, Pirnat Edvard², Žagar Ivana¹, Blazina Jerca¹, Zevnik Katarina¹, Bajuk Studen Katica¹, Zaletel Katja², Strojjan Fležar Margareta², Hočevar Marko¹, Kokalj Marko¹, Dremelj Marta¹, Glumac Nebojša¹, Blatnik Olga¹, Gaberšček Simona², Pavlovič Đokić Snežana¹, Klopčič Ulrika¹, Kloboves-Prevodnik Veronika¹, Čekić Zorica¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Nikola Bešič, dr. med

E-mail: nbesic@onko-i.si

Poslano / Received: 1.2.2022

Sprejeto / Accepted: 14.2.2022

doi: 10.25670/oi2022-006on

EPIDEMIOLOGIJA

- **Prevalenca (število vseh primerov bolezni)**
 - Na področjih z zadostno vsebnostjo joda v prehrani, med takšnimi je tudi Slovenija, ima tipno zatrdlino v ščitnici 5 % žensk in 1 % moških.
 - Z ultrazvočno preiskavo najdemo spremembe v ščitnici pri 16 do 68 % preiskovancev. Spremembe so pogostejše pri ženskah in starejših. Raka ščitnice lahko dokažemo pri 7 do 15 % preiskovancev. Velika večina tako ugotovljenega raka ščitnice ne ogroža življenja oziroma zdravja te osebe.
 - Po podatkih Registra raka je v Sloveniji leta 2017 živelo 2850 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi raka ščitnice.
- **Incidenca (pojavnost novih primerov bolezni)**
 - Med vsemi bolniki, zdravljenimi zaradi raka, jih ima raka ščitnice le 1 %.
 - Leta 2017 je bilo po podatkih Registra raka v Sloveniji zdravljenih 211 bolnikov z rakom ščitnice.
 - Porast števila bolnikov z rakom ščitnice v zadnjem desetletju je skoraj v celoti posledica večje pogostnosti papilarnega raka ščitnice, še zlasti papilarnega mikrokarcinoma, ki ima odlično prognozo.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA

Najpogostejši dejavniki tveganja

- **Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek raka ščitnice so:**
 - izpostavljenost radioaktivnemu jodu v otroštvu,
 - predhodno obsevanje v področju glave in vratu,
 - dednost.

Dedni dejavniki tveganja

- Rak ščitnice je pogostejši, ko je v družini:
 - papilarni rak ščitnice,
 - familiarna adenomatozna polipoza,
 - sindrom multiplih hamartomov.

DIAGNOSTIKA PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ŠČITNICE

KLINIČNI PREGLED

ANAMNEZA IN KLINIČNI STATUS

Družinska anamneza

- ali je imel kdo od sorodnikov raka ščitnice (kakšen tip?);
- ali je imel kdo od sorodnikov v prvem kolenu sindrom PTEN, hamartomski polipozni sindrom (Cowdenova bolezen), družinsko adenomatozno polipozo, Carneyev kompleks, multiplo endokrino neoplazijo [MEN] tipa 2, Wernerjev sindrom.

Dosedanje bolezni

- obsevanje vratu ali glave v otroštvu.

Simptomi

- pojav zatrdline na vratu;
- hitra rast zatrdline v ščitnici;
- hripavost;
- težave s požiranjem;
- težave z dihanjem;
- bolečine v skeletu.

Klinični status (inspekcija in palpacija)

- na okolna tkiva pritrjen nodus;
- povečane vratne bezgavke;
- hripavost.

SLIKOVNE PREISKAVE

ULTRAZVOK ŠČITNICE

Ultrazvok (UZ) ščitnice je del celostne obravnave pri zdravniku, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem bolezni ščitnice. Opravimo ga pri vseh bolnikih z nodusom v ščitnici in pri sumu na raka ščitnice. Izvid UZ ščitnice mora vsebovati vse elemente UZ pregleda ščitnice.

Tehnika

Za uspešno UZ preiskavo je nujna oprema, katere minimalne zahteve so linearna UZ sonda s frekvenco najmanj 7,5 MHz in z velikostjo vidnega polja najmanj 4 cm. UZ elastografija se je v zadnjih letih izkazala kot koristna dopolnitev klasične UZ preiskave, vendar za opredelitev nodusa ni nujno potrebna metoda.

Elementi ultrazvočne preiskave ščitnice in izvida

- velikost ščitnice (volumen) in struktura ščitničnega parenhima (izohogen/hiperehogen/hipoehogen, homogen/nehomogen);

- velikost nodusa (3 dimenzije);
- lokalizacija nodusa (levi reženj/desni reženj/istmus, zgornji pol/spodnji pol, anteriorno/posteriorno) in odnos do ovojnice ščitnice in okolnih struktur;
- sestava nodusa (homogen/nehomogen, soliden/cističen);
- ehogenost nodusa (izohogen/hiperehogen/hipoehogen);
- robovi nodusa (pravilen rob/nepravilen rob);
- kalcinacije (mikrokalcinacije/makrokalcinacije);
- oblika nodusa (na prečnem prerezu);
- prekrvavljenost (kvalitativno).

Ultrazvočne značilnosti nodusa, povezane z večjo verjetnostjo za raka ščitnice

- hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom;
- nepravilen rob nodusa;
- preraščanje izven ščitnice;
- nodus, višji kot širši na prečnem prerezu;
- mikrokalcinacije;
- v pomoč so lahko UZ značilnosti, prikazane na sliki 2, objavljene v Smernicah ATA (American Thyroid Association) za obravnavo odraslih bolnikov z gomoljem v ščitnici in diferenciranim rakom ščitnice iz leta 2015 (glej: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2015.0020>).

UZ VODENA ASPIRACIJSKA BIOPSIJA S TANKO IGLO

UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je del celostne obravnave pri zdravniku, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem bolezni ščitnice. Če je nodusov v ščitnici več, indikacijo za preiskavo ocenjujemo za vsak nodus posebej.

Tehnika

ABTI je praviloma UZ vodena, kar omogoča prikaz konice igle in ciljni odvzem vzorca iz nodusa v ščitnici. Izvajamo jo pri bolnikih, ki so zmožni sodelovati pri preiskavi. Če jemljejo zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, je pred preiskavo potrebna ustrezna priprava. Punktiramo palpatorno/ultrazvočno/scintigrafsko najbolj sumljivi predel. ABTI mora biti izvedena tako, da je vzorec kakovosten in je čas med biopsijo ter pripravo razmaza na objektnem stekelcu čim krajši. Po opravljeni biopsiji je treba bolnika nadzorovati še 15 minut, v tem času mora bolnik tiščati mesto vboda.

Indikacije za UZ vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo

Opravimo jo, ko:

- ima nodus palpatorne značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo za raka ščitnice, in je glede na velikost ter lego dostopen biopsiji;
- ima nodus UZ značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo za raka ščitnice, in je glede na velikost ter lego dostopen biopsiji;
- nodus, ki je bil v preteklosti citološko nesumljiv, raste (premer se poveča za več kot 20 % v vsaj dveh dimenzijah ali pa se volumen poveča za 50 %).

UZ vodena ABTI **ni potrebna**, če navedeni kriteriji niso izpolnjeni.

Bolnike s številnimi nodusi obravnavamo enako kot bolnike s solitarnim nodusom, zato je včasih potrebna ABTI več nodusov. Na odločitev o ABTI vplivajo značilnosti, navedene v Indikacijah za ABTI.

UZ zelo sumljive noduse, pri katerih je bila citologija negativna ali nediyagnostična, ponovno punktiramo.

Pri bolnikih z večkrat nediyagnostičnim citološkim izvidom in nodusom, ki raste, pride v poštev tudi kirurški poseg.

Ponovna ABTI je potrebna pri UZ nesumljivih ali malo sumljivih nodusih, če se premer v vsaj dveh dimenzijah poveča za 20 % ali če se volumen poveča za 50 %.

ULTRAZVOK VRATNIH BEZGAVK

UZ vratnih bezgavk je indiciran vedno, ko je prisoten citološko dokazani rak (Bethesda VI) ali citološko sumljivi tumor (Bethesda V) in ne gre za incidentalom. Pri folikularnih in onkocitnih neoplazmah ščitnice (Bethesda IV) je verjetnost raka, ki je že zaseval v vratne bezgavke, manj kot 5 %, zato UZ vratnih bezgavk ni potreben. Opravimo ga po operativnem posegu na ščitnici, če histološka preiskava pokaže, da je šlo za raka ščitnice.

Če so pred operativnim posegom vratne bezgavke UZ sumljive, jih je potrebno UZ-vodeno punktirati. Isto velja tudi po operativnem posegu, če je krajši premer bezgavke večji od 8 do 10 mm.

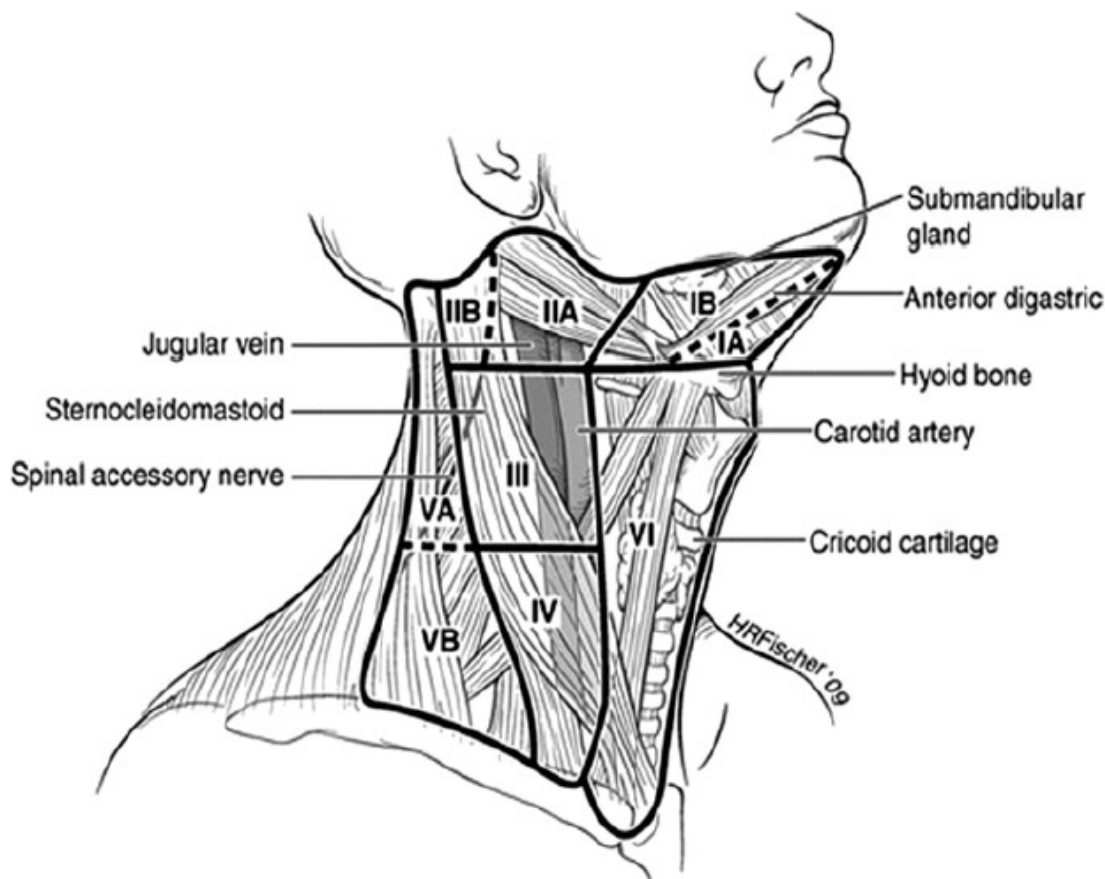
Ultrazvočni izvid vratnih bezgavk

- ocena sumljivosti bezgavk;
- lego bezgavk opišemo glede na vratni kompartment in okolne strukture (Slika 1);
- podatki o obliki, številu, velikosti in legi patoloških bezgavk ter odnosu do okolnih struktur (fokalno dotikanje, dotikanje s široko bazo, vraščanje);
- UZ sumljive spremembe so: velikost, okrogla bezgavka, odsotnost hilusa, izrazita hipoehogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe (nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije, izpolnjenost);
- doplersko sumljive spremembe so: prisotnost pretoka, ki je periferen, številne žile, ki so neurejene in imajo veliko impedanco.

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA (CT) IN MAGNETNA RESONANCA (MR)

Predoperativne slikovne preiskave s CT ali MR z intravenskim kontrastnim sredstvom naredimo samo pri bolnikih s sumom na lokalno napredovali rak in/ali s številnimi ter masivnimi bezgavkami.

Slika 1: Slika vratnih kompartmentov.



KRVNE PREISKAVE PRI BOLNIKU S TUMORJEM ŠČITNICE

Bolniki s papilarnim rakom

- tirotropin (TSH)

Smernice za določitev koncentracije TSH v serumu priporočajo uporabo metode tretje (ali višje) generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02$ mIU/L.

Bolniki s folikularnim ali onkocitnim tumorjem

- tirotropin (TSH)^a,
- tiroglobulin (Tg)^b in protitelesa proti tiroglobulinu (anti-Tg)^c.

^aSmernice za določitev koncentracije TSH v serumu priporočajo uporabo metode tretje (ali višje) generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02$ mIU/L.

^bSmernice za določitev koncentracije Tg v serumu priporočajo uporabo:

- metode s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,2$ μ g/L;
- metode, umerjene na standard BCR[®]457;
- iste metode za sledenje bolnikov, če je mogoče v istem laboratoriju;
- določitev serumske koncentracije Tg z imunometrično metodo (in interpretacijo rezultata) vedno izvajamo v kombinaciji z določitvijo serumske koncentracije anti-Tg.

^cSmernice za določitev koncentracije anti-Tg v serumu priporočajo uporabo:

- metode, umerjene na standard 65/93 (WHO First International Reference Preparation);
- iste metode za sledenje bolnikov, če je mogoče v istem laboratoriju.

NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE

Scintigrafija ščitnice

Scintigrafijo ščitnice s tehnecejevim pertehnetatom (^{99m}Tc-pertehnetat) ali ¹²³I je smiselno narediti pri vseh bolnikih z nodusom, večjim od 1 cm.

Preiskave običajno ne izvajamo med nosečnostjo, v času dojenja pa odsvetujemo dojenje 24 ur po opravljeni preiskavi.

PET-CT

Pri sumu na metastatsko bolezen je smiselno opraviti pozitronsko emisijsko tomografijo s CT z ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza (¹⁸F-FDG-PET-CT).

PET-CT incidentalom

Ko je bila pri bolniku zaradi druge bolezni narejena preiskava ¹⁸F-FDG-PET-CT, ki je pokazala fokalno kopičenje v ščitnici, govorimo o naključni najdbi (incidentalomu). Približno 35 % nodusov, ki kopičijo ¹⁸F-FDG, je rakavih. Nadaljnjo diagnostiko nodusa izvaja tirolog.

CITOPATOLOGIJA

- **Namen citopatološke preiskave**

Citopatološka preiskava je hitra, bolniku prijazna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v ščitnici in tako ločimo maligne od benignih sprememb.

ODVZEM VZORCA Z ASPIRACIJSKO BIOPSIJO S TANKO IGLO

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je enostaven in uspešen poseg, če je opravljen strokovno neoporečno.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

- Praviloma odvzamemo vzorce s **slikovno (UZ) vodeno ABTI**, iz
 - tipnih ali UZ vidnih nodusov in
 - UZ sumljivih bezgavk na vratu.

Prostoročna ABTI je indicirana izjemoma, po presoji klinika. Citopatolog bolnika s tipnim nodusom v ščitnici lahko preusmeri na odvzem vzorca v najbližjo tirolsko ambulanto.

V primeru suma na malignen proces je priporočljiva takojšnja ocena ustreznosti odvzetega vzorca z mikroskopskim pregledom in/ali po potrebi odvzem vzorca za dodatne imunocitokemične in molekularne preiskave.

Ravnanje s citopatološkim vzorcem

- **Solidne spremembe**

Iz vzorca, ki ga dobimo z ABTI solidnih sprememb, praviloma naredimo dva razmaza, preostali vzorec pa lahko speremo v celični medij (4,5 % bovinski serumski albumin, 0,45 % EDTA v raztopini z 90.000 IE/ml penicilina in 4 g/ml garamicina) za morebitne druge preiskave. En razmaz posušimo na zraku, drugega fiksiramo v alkoholnem fiksativu, po navodilu laboratorija. Preparate moramo zavarovati pred prahom in drugimi vplivi okolja.

- **Vsebina ciste / psevdociste**

Vsebino ciste centrifugiramo in iz sedimenta naredimo dva razmaza. Enega posušimo na zraku, drugega fiksiramo v alkoholnem fiksativu, po navodilu laboratorija. Na sediment tekočine lahko nalijemo celični medij za morebitne druge preiskave. Če nimamo opreme za centrifugiranje, vsebino ciste takoj po odvzemu pošljemo na preiskavo v citopatološki laboratorij v dobro zaprti epruveti. Čas od odvzema vzorca ciste do sprejema v laboratorij ne sme biti daljši od 24 ur.

SPREMNA LISTINA

Vsak vzorec mora spremljati napotnica s splošnimi podatki o bolniku, z anamnestičnimi podatki, vključno z družinsko anamnezo in podatki o hormonski ali drugi terapiji, podatki o lokalnem statusu, podatki o rezultatih laboratorijskih in slikovnih preiskav (serumska koncentracija TSH, ščitničnih hormonov, Tg, protiteles anti-Tg in UZ-izvid) in podatki o predhodnih rezultatih citopatološke ter histopatološke preiskave. Če želimo iz aspirirane-ga vzorca še dodatne preiskave (imunocitokemija, pretočna citometrija, molekularna diagnostika), je treba to napisati na napotnico, da vzorec takoj po odvzemu obdelamo na primeren način.

OSEBJE

- **ABTI izvaja:**
 - radiolog - število neuporabnih vzorcev ne sme presežati 15 %;
 - klinik - specialist nuklearne ali interne medicine, ustrezno usposobljen za delo s tirološkimi bolniki (tirolog), ki nima več kot 15 % neuporabnih vzorcev;
 - citopatolog: ABTI tipnih sprememb so se izučili v okviru specializacije iz patologije - število neuporabnih vzorcev ne sme presežati 15 %;

- **Citopatološko diagnostiko izvaja:**
 - citopatolog

Citopatološko diagnostiko lahko izvaja patolog, ki je v okviru specializacije opravil program citopatologije in v okviru zaključnega specialističnega izpita iz patologije opravljal tudi izpit iz citopatologije.

DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA PO BETHESDI

Citopatološki izvid mora biti napisan v skladu s klasifikacijo po Bethesda.

- **NEDIAGNOSTIČNO ali NEUPORABNO (Bethesda D):**
 - vsebina ciste brez epiteljskih celic,
 - acelularen vzorec,
 - drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke ...).
- **BENIGNO (Bethesda II):**
 - benignen folikularni nodus (adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...),
 - limfocitni (Hashimotov) tiroiditis (ob primernem kliničnem kontekstu),
 - granulomski (subakutni) tiroiditis,
 - drugo (akutni tiroiditis ...).
- **ATIPIJA FOLIKULARNIH CELIC, NEOPREDELJENA (AFC-N) ali FOLIKULARNA LEZIJA, NEOPREDELJENA (Bethesda III)**
- **FOLIKULARNA NEOPLAZMA ali SUMLJIVO ZA FOLIKULARNO NEOPLAZMO (Bethesda IV)**

Navedi, če so Hürthlove celice (onkocitne celice)

- **SUMLJIVO ZA MALIGNOM (Bethesda V):**
 - sumljivo za papilarni karcinom,
 - sumljivo za medularni karcinom,
 - sumljivo za metastatski karcinom,
 - sumljivo za limfom,
 - drugo.
- **MALIGNO (Bethesda VI):**
 - papilarni karcinom ščitnice,
 - slabo diferenciran karcinom,
 - medularni karcinom ščitnice,
 - nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice,
 - ploščatocelični karcinom ščitnice,
 - mešani tip karcinoma,
 - metastatski karcinom,
 - limfom,
 - drugo.

PRIPOROČILA O KLINIČNIH UKREPIH GLEDE NA CITOLOŠKI IZVID

Diagnostični in terapevtski algoritem za opredelitev nodusa ščitnice temelji na UZ značilnostih in izvidu ABTI ter je naveden na Sliki 2.

Bethesda I (tveganje za malignom: 5 do 10 %)

- pri nediagnostični citologiji je treba ponoviti ABTI, ki naj bo UZ vodena in če je le mogoče, je treba citološki vzorec oceniti takoj;
- ko je UZ slika sumljiva, je pri ponovno nediagnostičnem citološkem izvidu potrebno natančno spremljanje bolnika ali kirurški poseg.

Bethesda II (tveganje za malignom: 0 do 3 %)

- ko je citološki izvid benigni, ni potrebna nadaljnja diagnostika.

Bethesda III (tveganje za malignom: 10 do 30 %)

- ponovimo ABTI;
- če ni opravljena ponovna ABTI, pride v poštev sledenje ali pa diagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ značilnosti nodusa in bolnikove želje.

Bethesda IV (tveganje za malignom: 25 do 40 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Bethesda V (tveganje za malignom: 50 do 75 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Bethesda VI (tveganje za malignom: 97 do 99 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

HISTOPATOLOGIJA

SPREJEM VZORCEV

Vzorec je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti označeni vsi podatki o bolniku in vzorcu, ki so potrebni za pravilno vrednotenje histopatoloških sprememb.

Navedeni morajo biti naslednji podatki:

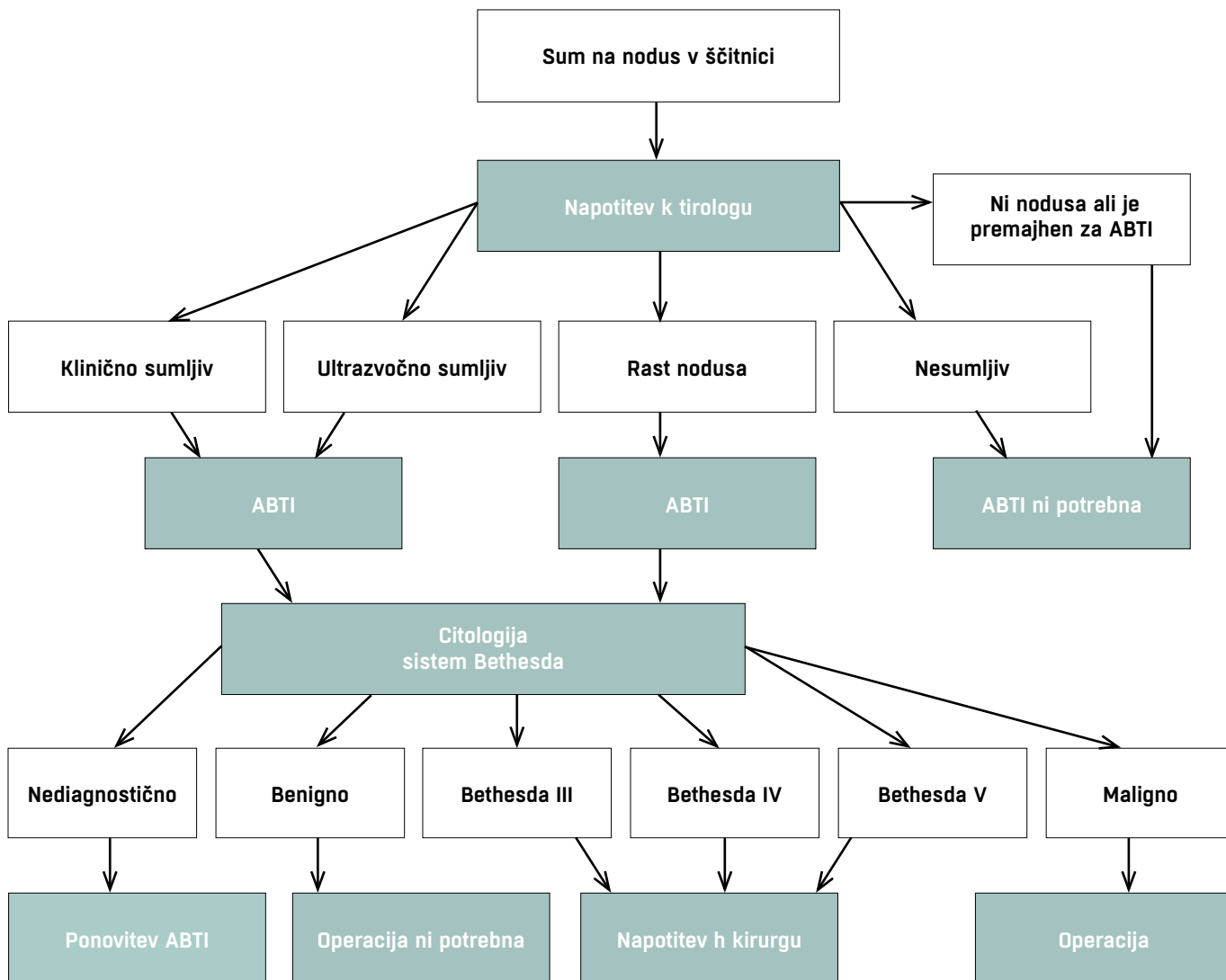
- osebni podatki bolnika (ime in priimek, datum rojstva, naslov),
- podatki o naročniku preiskave (ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka),
- klinični znaki,
- izvid predhodne aspiracijske biopsije s tanko iglo,
- izvidi slikovnih preiskav,
- vrednosti ščitničnih hormonov,
- podatki o hormonski ali drugi terapiji,
- družinska anamneza in
- podatki o vzorcu (vrsta, orientacija).

Vzorci ščitnic praviloma sprejemamo sveže, redkeje fiksirane v formalinu.

Vzorci morajo biti ustrezno označeni (identifikacijski podatki bolnika, ki se ujemajo s podatki na napotnici) in orientirani (npr. pripeti na skici).

Vzorec stehamo (teža v gramih) in izmerimo (mere v centimetrih; v treh dimenzijah, posebej desni reženj, levi reženj in istmus).

Slika 2: Algoritem za opredelitev nodusa v ščitnici temelji na UZ značilnostih in izvidu UZ vodene aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI). Del diagnostičnega postopka pri nodusu v ščitnici je še scintigrafija ščitnice s tehnecijevim pertehnatatom, ki jo izvedemo pri nodusih, večjih od 1 cm. Pri scintigrafsko dokazanih avtonomnih nodusih ABTI ni potrebna.



Opišemo površino (intaktna/rupturirana/tumorsko preraščena ...) in prisotnost dodatnih struktur (bezgavk/obščitnic/večjih žil/drugih organov ...).

S tušem označimo robove in vzorec fiksiramo v formalinu (manjše pustimo intaktne/večje ustrezno zarezemo zaradi boljše fiksacije).

Vzorce vratnih bezgavk praviloma sprejemamo sveže, orientirane na shemi. Če bomo bezgavke izolirali isti ali naslednji dan, jih lahko v vmesnem času hranimo nefiksirane v hladilniku. Če bo čas do makroskopske obdelave vzorca daljši (npr. konec tedna), bezgavke fiksiramo v formalinu.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

Fiksiran vzorec narežemo na 3 do 4 mm debele vzoredne rezine, desni in levi reženj od zgornjega proti spodnjemu koncu, istmus od desne proti levi.

Natančno pregledamo rezne ploskve vseh rezin in opišemo makroskopsko vidne noduse/druge spremembe (položaj, velikost, inkapsuliranost, barvo, konsistenco, omejenost od okolice in oddaljenost od robov).

Pozorni smo na morebitno širjenje tumorja preko kapsule oziroma izven ščitnice.

Opišemo število, velikost in lego obščitničnih žlez ter bezgavk.

Opišemo morebitne druge organe oz. strukture ter njihov odnos do sprememb v ščitnici.

VZORČENJE

Tumorje, ki so ≤ 3 cm, vzorčimo v celoti, pri večjih vsaj 2 vzorca za vsak cm premera (vzorčimo predvsem periferijo tumorja).

Vzorčimo tumorju najbližji resekcijski rob in predel, suspekten za ekstratiroidno širjenje tumorja.

Vzorčimo suspektne predele izven tumorja (brazgotine, druge noduse ...) in makroskopsko nespremenjeni parenhim ščitnice (vsaj 2 vzorca na 1 do 2 cm tkiva).

Vzorčimo reseksijski rob pri nepopolnih resekcijah ščitnice (npr. v predelu istmusa pri enostranskih resekcijah).

Pri v celoti inkapsuliranih nodusih je treba vzorčiti celoten predel kapsule, ne glede na velikost nodusa.

Pri naključno odkritih papilarnih mikrokarcinomih je priporočljivo, da ponovno natančno makroskopsko pregledamo preostanek tkiva in dodatno vzorčimo morebitne suspektne predele.

Tumorje z makroskopsko vidnim ekstratiroidnim širjenjem vzorčimo izdatneje, da ne spregledamo morebitnih slabo diferenciranih predelov in vaskularne invazije.

Če so v resektatu odstranjeni tudi drugi organi (npr. sapnik, požiralnik, večje žile ...), odvezamo reprezentativne vzorce za oceno razširjenosti tumorja v druge organe oz. sosednje strukture.

Pri medularnih karcinomih vzorčimo parenhim zunaj tumorja za opredelitev hiperplazije celic C (centralni deli srednje in zgornje tretjine obeh režnjev).

Preventivno odstranjene ščitnice pri bolnikih z MEN2 ali družinskim medularnim karcinomom ščitnice vedno vzorčimo v celoti.

Po končanem vzorčenju ločeno shranimo preostalo tkivo desnega in levega režnja.

Če so poleg tkiva ščitnice poslani tudi bezgavke, vzorčimo v celoti vse bezgavke, ki jih identificiramo. Iz velikih, makroskopsko tumorsko preraslih bezgavk odvezamo reprezentativne rezine. Bezgavke izoliramo ločeno, po regijah.

Če pri makroskopskem pregledu najdemo obščitnice, jih vzorčimo v celoti.

STANDARDIZIRAN HISTOLOŠKI IZVID ZA KARCINOME ŠČITNICE

Vzorec zajema

- desni reženj,
- levi reženj,
- desni reženj z istmusom,
- levi reženj z istmusom,
- ščitnico,
- osrednji kompartment,
- vratne bezgavke (regije ...)
 - desno in
 - levo,
- drugo.

Način odvzema vzorca

- parcialna ekscizija,
- lobektomija,
- lobektomija z istmektomijo,
- subtotalna tiroidektomija,
- skoraj totalna tiroidektomija,

- totalna tiroidektomija,
- disekcija centralnega kompartmenta,
- disekcija vratnih bezgavk
 - desno in
 - levo,
- disekcija superiornih mediastinalnih bezgavk,
- drugo.

Histološki tip tumorja

- **Papilarni karcinom**
 - mikrokarcinom
 - klasični
 - folikularna različica
 - infiltrativna
 - inkapsulirana z invazijo
 - makrofolikularna
 - difuzna ali multinodularna
 - inkapsulirana različica
 - visokocelična ("tall cell") različica
 - kribriiformno-morularna različica
 - difuzna sklerozirajoča različica
 - kolumnarnocelična različica
 - "hobnail" različica (>30% celic s "hobnail" morfologijo; če jih je manj, navedemo, da so prisotne in ocenimo njihov delež)
 - različica s stromo, podobno fibromatozi ali nodularnemu fasciitisu
 - solidna/trabekularna različica
 - onkocitna različica
 - vretenastocelična različica
 - svetlocelična različica
 - Warthinovemu tumorju podobna različica
 - drugo
- **Folikularni karcinom**
 - minimalno invazivni
 - inkapsulirani angioinvazivni
 - široko invazivni
 - svetlocelična različica
 - druga različica
- **Onkocitni karcinom (karcinom Hürthlejevih celic)**
- **Slabo diferencirani karcinom**
 - brez dobro diferencirane komponente,
 - ob katerem je še dobro diferencirana komponenta ... tipa, ki predstavlja ... % celotnega tumorja.
- **Nediferencirani (anaplastični) karcinom**
 - brez dobro diferencirane komponente,
 - ob katerem je še dobro diferencirana komponenta ... tipa, ki predstavlja ... % celotnega tumorja.
- **Medularni karcinom**
- **Drugi tip karcinoma**
- **Karcinom, neklasificiran**

- **Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala**
- **Folikularni tumor nejasnega malignega potenciala**
- **Dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala**
- **Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnemu karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)**

Mesto tumorja

- Tumor je v desnem režnju.
- Tumor je v levem režnju.
- Tumor je v istmusu.
- Tumor je v desnem režnju in istmusu.
- Tumor je v levem režnju in istmusu.
- Tumor je v obeh režnjih in istmusu.
- Drugo.

Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm.
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

Multicentričnost tumorja

- Ni multicentričnih tumorskih žarišč.
- Prisotna so multicentrična tumorska žarišča.

Preraščanje kapsule

- Ni kapsularne invazije.
- Prisotna je kapsularna, vendar ne transkapsularna invazija.
- Prisotna je transkapsularna invazija.
- Preraščanja kapsule ni možno določiti.

Vaskularna invazija

- Ni vaskularne invazije.
- Vaskularna invazija je suspektna.
- Prisotna je žariščna vaskularna invazija.
- Prisotna je obsežna vaskularna invazija.
- Prisotna je karcinomska limfangioza.
- Vaskularne invazije ni možno določiti.

Širjenje tumorja izven ščitnice

- Tumor se ne širi izven ščitnice.
- Prisotno je mikroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice (navedi, kam).
- Prisotno je makroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice (navedi, kam).
- Širjenja tumorja izven ščitnice ni možno oceniti.

Kirurški robovi

- Tumor ne vrašča v kirurške robove, od najbližjega (navedi, katerega) je oddaljen ... mm.
- Tumor je blizu (v območju vidnega polja velike povečave) ... roba.
- Tumor je v ... (navedi, katerem) robu.
- Infiltracije robov ni možno določiti.

Hiperplazija celic C pri medularnem karcinomu

- Ni hiperplazije celic C.
- Prisotna je hiperplazija celic C.
- Ocena hiperplazije celic C ni mogoča.

Histološke spremembe izven tumorja

- V tkivu ščitnice izven tumorja ni patoloških sprememb.
- V tkivu ščitnice izven tumorja je/so:
 - tiroiditis:
 - limfocitni,
 - subakutni,
 - palpacijski in
 - druga vrsta (navedi katera);
 - hiperplastični folikularni nodus/-i;
 - nodularna hiperplazija;
 - difuzna hiperplazija (Gravesova bolezen);
 - adenom;
 - drugo (naštej).

Obščitnice

- V vzorcu ni tkiva obščitnic.
- Prisotno je tkivo obščitnice premera ... mm (navedi lokacijo).

Status bezgavk

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih in številom vseh pregledanih bezgavk):

- osrednji kompartment,
- vratne desno (navedi po regijah),
- vratne levo (navedi po regijah),
- druge (navedi katere).
 - Največji zasevek meri ... (mm)
- Tumor prerašča kapsulo bezgavke.
- Tumor ne prerašča kapsule bezgavke.
 - Drugo.

Patološka klasifikacija (pTNM)

PRIMARNI TUMOR (pT) (velja za diferencirani, slabo diferencirani, onkocitni, medularni in anaplastični karcinom)

- pTX: Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.
- pT0: Ni primarnega tumorja.
- pT1: Tumor je omejen na ščitnico in meri ≤ 2 cm.
 - pT1a: Tumor meri ≤ 1 cm.
 - pT1b: Tumor meri > 1 cm, vendar ≤ 2 cm.

- pT2: Tumor je omejen na ščitnico in meri > 2 cm, vendar ≤ 4 cm.
- pT3: Tumor meri > 4 cm in je omejen na ščitnico ali je katerekoli velikosti in se makroskopsko vidno širi v sternohioidno, sternotiroidno ali omohioidno mišico („strap muscles“; pri oceni patolog upošteva rezultate radioloških preiskav in/ali operativni zapisnik).

pT3a: Tumor meri > 4 cm in je omejen na ščitnico.

pT3b: Tumor katerekoli velikosti z makroskopsko vidnim širjenjem v sternohioidno, sternotiroidno ali omohioidno mišico.

- pT4a: Tumor se širi preko kapsule ščitnice in invadira podkožna mehka tkiva, larinks, trahejo, ezofagus ali povratni živec
- pT4b: Tumor invadira prevertebralno fascijo ali mediastinalno žilje ali obdaja karotidno arterijo

Pripona “m” označuje multiple primarne tumorje: pT(m)NM.

Predpona “y” označuje primere, ko tumor klasificiramo med ali po začetnem multimodalitetnem zdravljenju (npr. neoadjuvantna kemoterapija in/ali obsevanje): ypTNM.

Predpona “r” označuje rekurentne tumorje: rTNM.

REGIONALNE BEZGAVKE (pN)

- pNX: Ocena ni možna.
- pN0: V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.
- pN1a: Zasevki v bezgavkah regije VI (pretrahealnih, paratrahealnih in prelaringealnih/delfijskih bezgavkah) ali v zgornjih mediastinalnih bezgavkah.
- pN1b: Zasevki v drugih unilateralnih, kontralateralnih ali bilateralnih vratnih bezgavkah (regije I–V) ali retrofaringealnih bezgavkah.

ODDALJENI ZASEVKI (pM)

- pM0: Ni oddaljenih zasevkov.
- pM1: Oddaljeni zasevki.

Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala

Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala so inkapsulirani tumorji s folikularnim vzorcem rasti in suspektno kapsularno ali vaskularno invazijo, ne glede na prisotnost ali odsotnost nuklearnih značilnosti papilarnega karcinoma.

Za tumorje nejasnega malignega potenciala so značilne podobne genetske spremembe kot pri folikularnih neoplazmah. Pri teh tumorjih so namreč lahko prisotne mutacije v genih RAS, mutacija gena BRAF V600E je praviloma odsotna.

Klinični potek teh tumorjev je praviloma ugoden, vendar so podatki o dolgoročni prognozi bolnikov s tumorji nejasnega malignega potenciala omejeni. V do sedaj opravljenih študijah ni bilo primerov ponovitve, zasevkov v bezgavkah/oddaljenih organih ali smrti zaradi bolezni.

- **Folikularni tumor nejasnega malignega potenciala** je inkapsuliran ali dobro omejen tumor s folikularnim vzorcem rasti, brez jedrnih značilnosti papilarnega karcinoma in s suspektno vaskularno ali kapsularno invazijo. Kapsularna invazija je suspektna, kadar tumorske celice vraščajo v kapsulo, vendar je ne prerasčajo ali če so prisotna ločena tumorska gnezda znotraj fibrozne kapsule ali izven nje. Takšna najdba

je posebej zaskrbljujoča, če je kapsula debela in iregularna. Kapsularno invazijo je potrebno razlikovati od reaktivnih sprememb v kapsuli, ki nastanejo po tankoigelnih biopsiji ali zaradi herniacije tkiva pri rezanju vzorca pred fiksacijo. O vaskularni invaziji govorimo, če so skupki tumorskih celic znotraj žilnega prostora (v žilah znotraj same kapsule ali izven kapsule), adherentni na žilno steno, pokriti z endotelijem, ob njih je spremljajoč fibrinski tromb. Če niso izpolnjeni naštetih kriteriji, govorimo o suspektni vaskularni invaziji.

- **Dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala** je inkapsuliran ali dobro omejen tumor s folikularnim vzorcem rasti, suspektno kapsularno ali vaskularno invazijo in popolnoma ali delno izraženimi jedrnimi značilnostmi papilarnega karcinoma.
- **Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnemu karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)** je neinvazivna neoplazma ščitnice s folikularnim vzorcem rasti in nuklearnimi značilnostmi papilarnega karcinoma ščitnice, ki ima zelo nizek maligni potencial. Tumorji, klasificirani kot NIFTP, so bili v prejšnji WHO klasifikaciji največkrat opredeljeni kot inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma ščitnice ali dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala.

Histološki kriteriji za NIFTP so:

1. Popolnoma inkapsuliran ali jasno razmejen nodus v tkivu ščitnice
2. Odsotnost kapsularne ali vaskularne invazije
3. Folikularni vzorec rasti
4. Vsaj delno izražene nuklearne značilnosti papilarnega karcinoma (spremembe v obliki in velikosti jeder, iregularnost jedrne membrane, spremembe v značilnostih kromatina)
5. Odsotnost nekroze
6. Nizka mitotska aktivnost (< 3 mitoze na 10 polj velike povečave)

Tumorji so ponavadi popolnoma obdani z različno debelo kapsulo, vendar so včasih le delno inkapsulirani ali le dobro razmejeni od okolnega tkiva ščitnice. Za izključitev kapsularne oziroma vaskularne invazije je potrebno mikroskopsko pregledati celoten obod tumorja. Vzorec rasti tumorja je folikularen, pogosto s folikli različnih velikosti. Prave papile s fibrovaskularno stromo in psamomske kalcifikacije so odsotne. Lahko so prisotne abortivne papile. Diagnoze NIFTP ne smemo postaviti, če ima tumor več kot 30% solidnih področij, visoko mitotsko aktivnost (≥ 3 mitoze/10 hp) ali tumorsko nekrozo.

PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU

Pred vsakim operativnim posegom na ščitnici svetujemo indirektskopski pregled grla. Indirektskopski pregled mora biti narejen vedno, ko ima bolnik spremenjen glas, če je imel operativni poseg na vratu ali v prsnem košu, ob katerem bi lahko prišlo do poškodbe povratnega živca, in pri raku, ki raste iz ščitnice ali ima obsežne zasevke v osrednjem kompartmentu.

Za spremljanje kakovosti kirurškega posega je priporočljivo opraviti indirektskopski pregled grla tudi po posegu. Ob sumu na okvaro ali ob okvari gibljivosti glasilke je priporočljiva zgodnja napotitev k otorinolaringologu.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DIFERENCIRANIM RAKOM ŠČITNICE

Cilji zdravljenja raka ščitnice

Osnovni cilj je podaljšati celokupno in zaradi raka specifično preživetje bolnikov, zmanjšati tveganje za ostanek bolezni ali ponovitev bolezni, natančno opredeliti obseg bolezni in tveganje za ponovitev bolezni ter zmanjšati tveganja zaradi zdravljenja in ga optimizirati (zmanjšati nepotrebno zdravljenje).

Specifični cilji so:

1. Odstraniti tumor v celoti in bezgavčne lože s klinično pomembnimi zasevki v vratnih bezgavkah.
2. Zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni in progres bolezni.
3. Odstraniti ščitnico, kar omogoči zdravljenje z radiojodom, ko je to potrebno.
4. Določiti stadij bolezni in opredeliti tveganje za ponovitev bolezni, kar omogoči ustrezno zdravljenje bolezni.
5. Omogočiti ustrezno sledenje in nadzor glede ponovitve bolezni.
6. Zmanjšati obolevnost zaradi zdravljenja.

KIRURGIJA

Obvezne predoperativne preiskave

- Pred operacijo ščitnice vedno ocenimo glas in po možnosti naredimo indirektskopsko preiskavo grla.
- Predoperativni UZ osrednjega in predvsem lateralnih vratnih kompartmentov pred vsako operacijo ščitnice zaradi dokazanega raka ali sumljivega citološkega tumorja (Bethesda V).
- UZ vodena ABTI UZ sumljivih vratnih bezgavk, večjih od 8 do 10 mm v manjšem premeru, da bi dokazali prisotnost zasevkov v bezgavkah; del vzorca lahko pošljemo tudi na določitev koncentracije Tg v izpirku (ob odsotnih serumskih protitelesih anti-Tg).
- Pri bolnikih z zelo napredovalim primarnim tumorjem, pri velikih tumorjih, ki segajo v mediastinum, z zelo velikimi ali zelo številnimi zasevki v vratnih bezgavkah, ali tumorjih, ki rastejo proti velikim žilam na vratu, predoperativno naredimo CT preiskavo vratu in prsnega koša z jodnim kontrastnim sredstvom ali MR preiskavo vratu, da lažje načrtujemo kirurški poseg.
- Ob sumu na invazijo tumorja v dihalni ali prebavni trakt moramo narediti direktskopsko in endoskopsko traheje ter požiralnika.

Operativni poseg ščitnice in osrednjega kompartmenta

- Kirurg pred posegom bolnika obvesti o možnih zapletih: prehodni ali trajni okvari povratnega živca, živca laringikus superior, hipoparatiroidizmu, krvavitvi, brazgotinjenju, stalnem jemanju ščitničnih hormonov, možnosti morebitnega ponovnega kirurškega posega ali dopolnilnega zdravljenja z radiojodom.
- Totalna ali skoraj totalna tiroidektomija je optimalen kirurški poseg pri bolnikih z rakom premera > 1 cm in < 4 cm, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah.
- Lobektomija z istmektomijo je ustrezen kirurški poseg pri bolnikih z rakom premera > 1 cm in < 4 cm, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah, z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni.

- Totalno ali skoraj totalno tiroidektomijo in odstranitev celotnega tumorja naredimo pri bolniku z rakom ščitnice > 4 cm ali z masivnim ekstratiroidnim razraščanjem (klinični T4) ali klinično prisotnimi zasevki v vratnih bezgavkah ali oddaljenimi zasevki (klinično M1). Del tumorja lahko pustimo, ko vrašča v grlo, sapnik, požiralnik ali velike žile. Če ima bolnik paraliza glasilke, pride v poštev tudi samo lobektomija s tumorektomijo.
- T4b tumorje in inoperabilno lokoregionalno bolezen pred kirurškim posegom lahko zmanjšamo s sistemskim zdravljenjem in/ali perkutanim obsevanjem ob senzibilizaciji z adiamicinom.
- Lobektomija z istmektomijo je optimalen kirurški poseg za bolnike z rakom velikosti ≤ 1 cm, če je tumor unifokalen, intratiroidno ležeč, brez predhodnega obsevanja vratu, brez pozitivne družinske anamneze in brez zasevkov v vratnih bezgavkah.
- Dokončanje tiroidektomije pride v poštev pri bolnikih z rakom, večjim od 1 cm ali multifokalnim papilarnim mikrokarcinomom ščitnice.
- Ablacija ostanka ščitnice ni nadomestilo za dokončanje tiroidektomije, zato se po lobektomiji uporablja le v zelo izbranih primerih.
- Z rakom prizadete bezgavke iz osrednjega kompartmenta je treba odstraniti hkrati s totalno tiroidektomijo.
- Pri bolnikih s papilarnim rakom in stadijem cN0 pride v poštev profilaktična odstranitev osrednjega kompartmenta, ko imajo tumor T3 ali T4.
- Odstranitev osrednjega kompartmenta je potrebna pri klinično prizadetih lateralnih vratnih bezgavkah (vsaj na strani prizadetosti lateralnih bezgavk).
- Tiroidektomija brez odstranitve osrednjega kompartmenta je ustrezen poseg pri majhnem (T1- ali T2-) in cN0-papilarnem raku ter večini folikularnih tumorjev.
- Terapevtska disekcija lateralnih vratnih bezgavk (nivojev II–V) mora biti narejena pri bolnikih s citološko dokazanimi zasevki v lateralnih bezgavkah. Pri tem mora biti odstranjenih vsaj 15 bezgavk (glede na histopatološki izvid).

Tehnične značilnosti operacije ščitnice

- Vedno prikažemo in ohranimo povratni živec, glede zgornjega laringealnega živca pa skrbimo, da ga ne poškodujemo.
- Z intraoperativno nevrnalno stimulacijo si lahko pomagamo pri identifikaciji povratnega živca in preverimo, če živec deluje pred, med in po posegu na ščitnici.
- Obščitnične žleze in njihove žile moramo ohraniti.
- Če moramo odstraniti ali če pomotoma odstranimo obščitnično žlezo ali če ta ostane brez prekrvavitve, del te obščitnične žleze pošljemo na intraoperativno preiskavo po metodi zaledenelega reza, da nam patolog potrdi, da gre za obščitnično žlezo; preostalo tkivo avtotransplantiramo v sternokleidomastoidno mišico ali brahioradialno mišico.
- Ko odstranimo ščitnico, vedno preverimo, ali pomotoma s ščitnico nismo odstranili kakšne obščitnične žleze, saj jih takrat še lahko rešimo z avtotransplantacijo.
- Takoj po operativnem posegu ocenimo dihanje in glas; če je prisoten stridor, je treba narediti pregled grla.

AKTIVNO SLEDENJE BREZ OPERATIVNEGA POSEGA

Aktivno sledenje je lahko primeren način obravnave bolnikov z rakom ščitnice in pomembnimi spremljajočimi boleznimi ali omejeno pričakovano življenjsko dobo.

Možen način obravnave bolnikov s papilarnim rakom ščitnice z nizkim tveganjem je tudi zgolj aktivno sledenje. Pri odločitvi o primernosti/neprimernosti bolnika za aktivno sledenje moramo upoštevati tri dejavnike:

- UZ značilnosti tumorja ščitnice in vratnih bezgavk (za sledenje so primerni dobro omejeni tumorji < 1 cm, ki se ne širijo izven ščitnice, imajo plašč zdravega ščitničnega tkiva med tumorjem in ovojnico ščitnice debeline vsaj 2 mm, ne ležijo dorzalno v ščitnici, ter imajo oster kot proti sapniku, cN0).
- Značilnosti bolnika (idealna starost nad 60 let in pripravljenost sodelovati pri takšnem načinu obravnave).
- Multidisciplinarna skupina (izkušen tirolog in radiolog, usmerjen v UZ vratu).

Na osnovi navedenih dejavnikov lahko bolnike razdelimo v tri skupine glede primernosti aktivnega sledenja (tabela 1).

Neprimerni za sledenje so bolniki, ki so mlajši od 18 let, nosečnice ali ženske, ki načrtujejo nosečnost, agresivna citologija, širjenje izven ščitnice, N1 ali M1 ali če izkušeni radiolog ni na voljo.

Bolnike aktivno sledimo na 6 do 12 mesecev, prvi dve leti. Ob vsaki kontroli ponovno ocenimo vse tri dejavnike in se na osnovi tega odločimo bodisi za nadaljnje aktivno sledenje bodisi za kirurško zdravljenje. Po dveh letih lahko ob izključitvi rasti tumorja ali pojava zasevkov v bezgavkah postopno podaljšujemo intervale med kontrolami na 12 do 24 mesecev.

OCENA PROGNOZE S TNM-KLASIFIKACIJO IN ZAČETNEGA TVEGANJA ZA PONOVIŠE BOLEZNI

TNM-klasifikacija

S TNM-klasifikacijo napovemo prognozo bolnika glede preživetja. Tumor lahko klasificiramo na osnovi ustreznega napisanega:

- operativnega zapisnika (v katerem mora biti podatek o morebitni predoperativni parezi glasilke, obsegu in lokaciji ekstratiroidne rasti tumorja, patoloških bezgavkah, popolnosti resekcije in makroskopskem ostanku tumorja);
- histopatološkega izvida.

Začetno tveganje za ponovitev bolezni ali perzistentno bolezen

TNM-klasifikacija ne napove tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni imamo tri skupine bolnikov, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvanem zdravljenju.

- Nizko tveganje: intratiroidni rak, ≤ 5 bezgavk z mikrozasevki (< 0,2 cm).
- Srednje tveganje: agresivna histologija, minimalna ekstratiroidna ekstenzija, vaskularna invazija, > 5 metastatskih bezgavk premera 0,2 do 3 cm.
- Veliko tveganje: obsežna ekstrakapsularna ekstenzija, nepopolna odstranitev tumorja, oddaljeni zasevki ali zasevki v bezgavki > 3 cm.

Tveganje za ponovitev je odvisno od številnih dejavnikov, zato se razlikuje pri različnih stanjih (približna verjetnost za ponovitev ali perzistentno bolezen je navedena v odstotkih):

- folikularni karcinom z obsežno vaskularno invazijo: od 30 do 55 %;
- pT4 z obsežno ekstratiroidno ekstenzijo: od 30 do 40 %;
- pN1 z ekstrapodalno ekstenzijo in > 3 metastatske bezgavke: okrog 40 %;
- papilarni karcinom, večji od 1 cm, z mutacijo TERT in mutacijo BRAF: > 40 %;
- pN1 in katerokoli število metastatskih bezgavk, če ena presega 3 cm: okrog 30 %;
- papilarni karcinom, ekstratiroidni z mutacijo BRAF: od 10 do 40 %;
- papilarni karcinom z vaskularno invazijo: od 10 do 30 %;
- klinični N1-stadij: okrog 20 %;
- pN1 z več kot 5 zasevki v bezgavkah: okrog 20 %;
- intratiroidni papilarni karcinom, manjši od 4 cm, z mutacijo BRAF: okrog 10 %;
- pT3 z minimalno ekstratiroidno ekstenzijo: od 3 do 8 %;
- pN1, vsi zasevki v bezgavkah < 0,2 cm: okrog 5 %;
- pN1 ≤ 5 zasevkov: okrog 5 %;
- intratiroidni papilarni karcinom premera 1 do 4 cm: okrog 5 %;
- multifokalni papilarni mikrokarcinom: od 4 do 6 %;
- pN1 brez ekstrapodalne ekstenzije v ≤ 3 bezgavkah: okrog 2 %;
- minimalno invazivni folikularni karcinom: od 2 do 3 %;
- intratiroidni papilarni karcinom, < 4 cm brez mutacije BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidni unifokalni papilarni mikrokarcinom z mutacijo BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega karcinoma: od 1 do 2 %;
- unifokalni papilarni mikrokarcinom: od 1 do 2 %.

Tabela 1: Dejavniki, ki vplivajo na odločitev o primernosti bolnika za aktivno sledenje.

Skupina	Starost	Število tumorjev	Diferenciacija tumorja	Lokacija tumorja
Idealen	60 let ali več	< 1 cm solitaren, dobro omejen	Dobro diferenciran	Daleč od ovojnice ščitnice
Primeren	18 - 59 let	< 1 cm multifokalni	Dobro diferenciran	Subkapsularna lokacija
Neprimeren	Manj od 18 let	> 1 cm	Zmerno ali slabo diferenciran	Raste izven ščitnice, pravi ali topi kot proti sapniku.

Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni ATA (American Thyroid Association)

<p>Nizko tveganje (pod 5%)</p>	<p>Papilarni karcinom, ki izpolnjuje vse naslednje kriterije:</p> <ul style="list-style-type: none"> ni oddaljenih zasevkov; tumor je bil odstranjen makroskopsko, v zdravo; tumor se ni razširil v okolne strukture; tumor nima agresivne histologije (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica, hobnail različica, skvamozna diferenciacija, difuzna sklerozantna različica, solidna / trabekularna različica); pri zdravljenih z radiojodom na poterapevtskem skenu telesa ni bilo kopičenja zunaj ležišča ščitnice; brez vaskularne invazije; klinično N0 ali N1 z ≤ 5 patološko verificiranimi mikrozasavki ($< 0,2$ cm v največjem premeru). <p>Intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega karcinoma ščitnice.</p> <p>Intratiroidni minimalno invazivni folikularni karcinom ščitnice s transkapsularno invazijo, vendar brez vaskularne invazije.</p> <p>Intratiroidni papilarni mikrokarcinom, unifokalni ali multifokalni, ne glede na prisotnost mutacije V600E BRAF.</p>
<p>Srednje tveganje (6-20%)</p>	<p>Vsaj eden od sledečih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mikroskopska invazija tumorja v mehka tkiva ob ščitnici. Kopičenje radiojoda na vratu zunaj ležišča ščitnice, vidno na poterapevtskem skenu telesa. Agresivna histologija (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica, hobnail različica, skvamozna diferenciacija, difuzna sklerozantna različica, solidna / trabekularna različica). Papilarni karcinom z vaskularno invazijo. Klinično N1 ali N1 z > 5 patološko verificiranimi zasavki, če so vsi premera < 3 cm Intratiroidni papilarni karcinom ščitnice premera 1 do 4 cm in z mutacijo V600E BRAF. Multifokalni papilarni mikrokarcinom z ekstratiroidno ekstenzijo in mutacijo V600E BRAF. Minimalno invazivni folikularni karcinom z vaskularno invazijo.
<p>Visoko tveganje (nad 20%)</p>	<p>Vsaj eden od sledečih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> Makroskopska masivna invazija tumorja v peritumorska mehka tkiva. En ali več zasevkov v bezgavkah večjih od 3 cm Ekstranodalno preraščanje. Folikularni karcinom, ki je široko invazivni ali z obsežno vaskularno invazijo (nad 4 fokusi). Nepopolna odstranitev tumorja. Oddaljeni zasevki. Pooperativni serumski Tg zvišan (sum na oddaljene zasevke).

Serumska koncentracija tiroglobulina (Tg) po operaciji ščitnice

Na serumsko koncentracijo Tg zelo vpliva koncentracija TSH. Za oceno prognoze oziroma napovedi ponovitve bolezni lahko uporabljamo koncentracijo serumskega Tg ob zavori TSH, ob normalnih ščitničnih hormonih ali ob stimulaciji s TSH (endogeno ali po rhTSH). Za oceno prognoze uporabljamo podvojitveni čas serumske koncentracije Tg (< 1 leto, 1 do 3 leta ali > 3 leta).

Ultrazvok (UZ) vratnih bezgavk

Če pri bolniku s papilarnim karcinomom ščitnice pred operacijo ni bila narejena preiskava vratnih bezgavk z UZ, jo naredimo po operativnem posegu:

- pri bolniku z nizko serumsko koncentracijo Tg po operaciji in z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni preiskavo naredimo 6 do 12 mesecev po posegu;
- pri bolniku s srednjim ali velikim tveganjem za ponovitev bolezni preiskavo naredimo v prvih 6 mesecih po operativnem posegu.

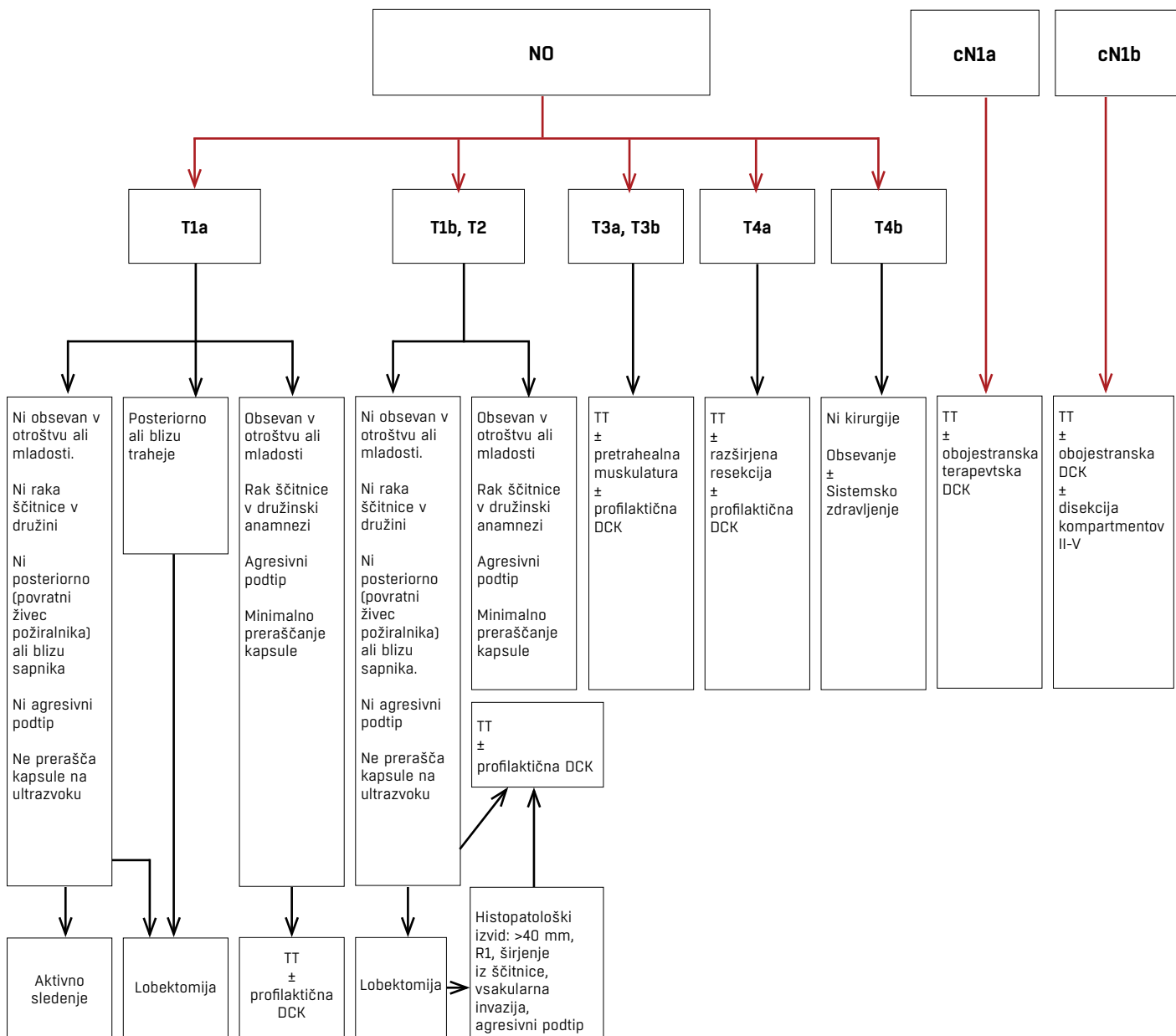
Nuklearnomedicinske preiskave

Na oceno prognoze, napovedi ponovitve bolezni in na odločitve o zdravljenju vplivajo izvidi preiskave z radiojodom (diagno-
stično slikanje z ^{131}I ali ^{123}I , brez ali s SPECT-CT (single photon emission computed tomography – computed tomography)).

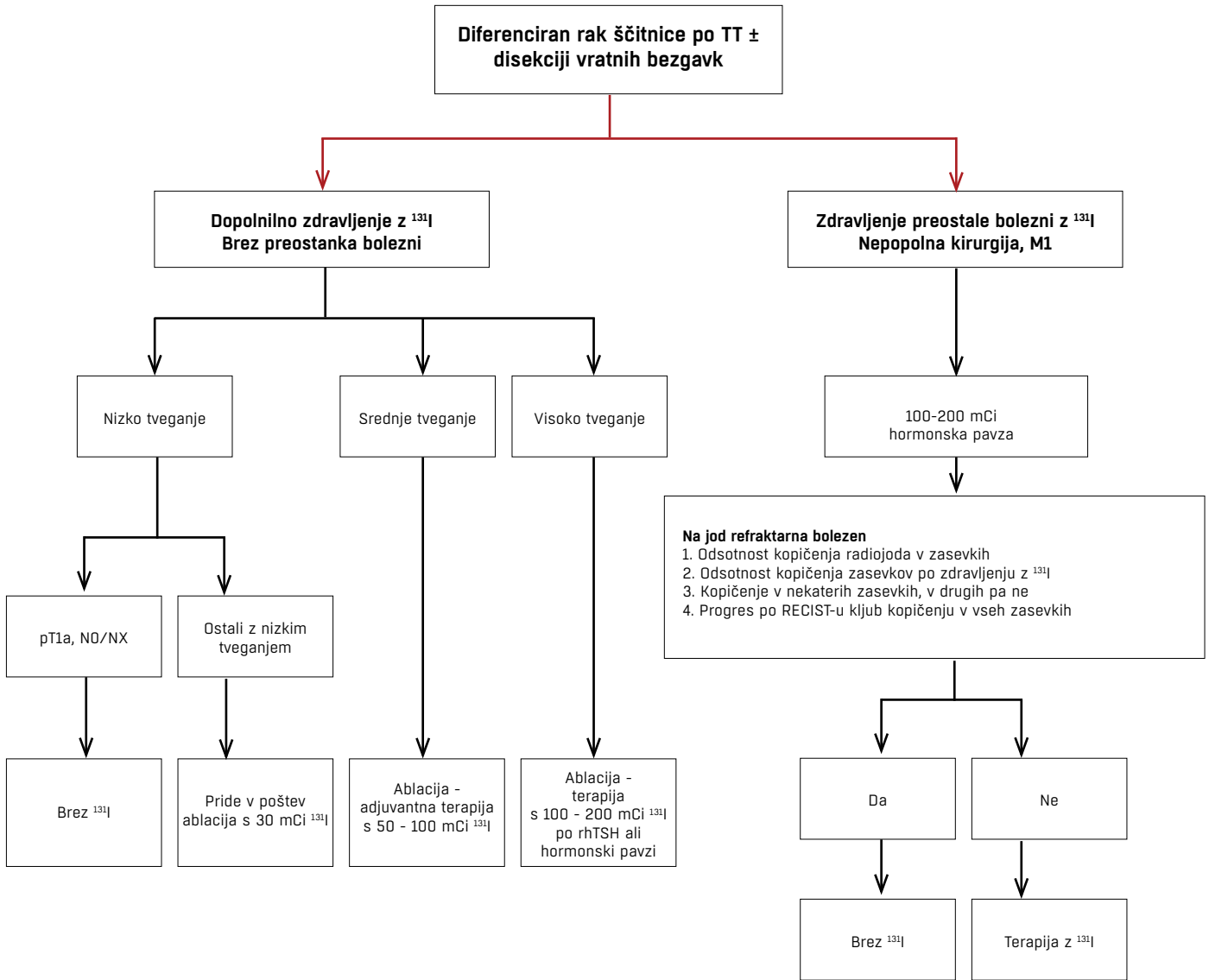
POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

- Pooperativno stanje glede preostale bolezni (prisotnost ali odsotnost bolezni) vpliva na odločitev o dodatnem zdravljenju (radioaktivni jod, kirurgija ali drugo zdravljenje).
- Pooperativno zdravljenje in sledenje prilagodimo dejavnikom tveganja za ponovitev bolezni: nizko tveganje, srednje tveganje in visoko tveganje (Slika 3 do Slika 6).
- Serumska koncentracija Tg po operaciji (ob zdravljenju s tiroksinom ali ob povišanem TSH) pomaga oceniti, ali je prisoten ostanek ščitnice in verjeten potek bolezni: serumsko koncentracijo Tg prvič določimo šele 3 do 4 tedne po operaciji.
- Na izmerjeno serumsko koncentracijo Tg lahko vpliva: število normalnih celic ščitnice, število rakavih celic, serumska koncentracija TSH, slabša funkcionalna občutljivost metode za določitev serumske koncentracije Tg, čas po totalni tiroidektomiji in zdravljenju z radiojodom.

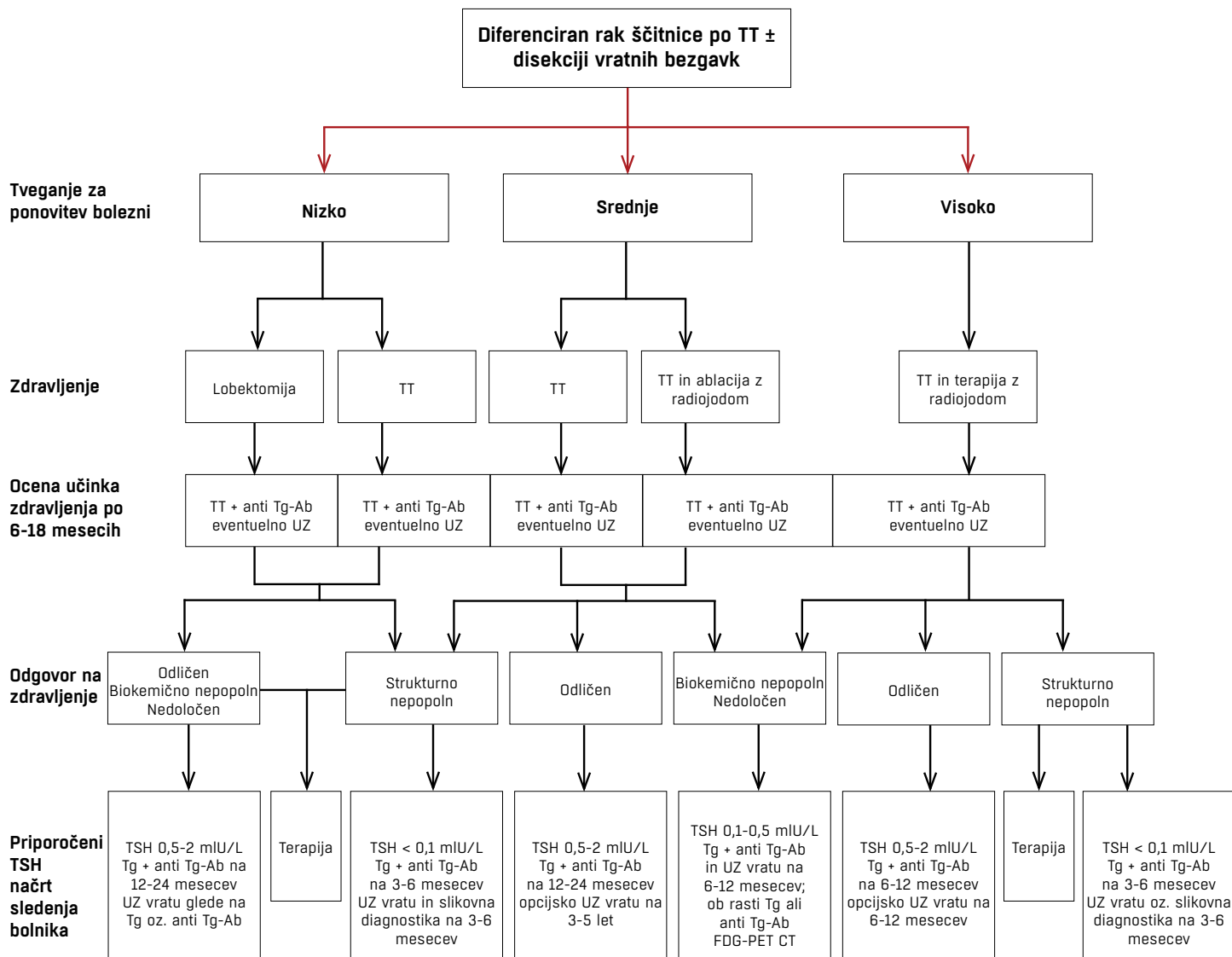
Slika 3: Priporočila za kirurško zdravljenje diferenciranega raka ščitnice (TT= totalna tiroidektomija, DCK= disekcija centralnega kompartmenta).



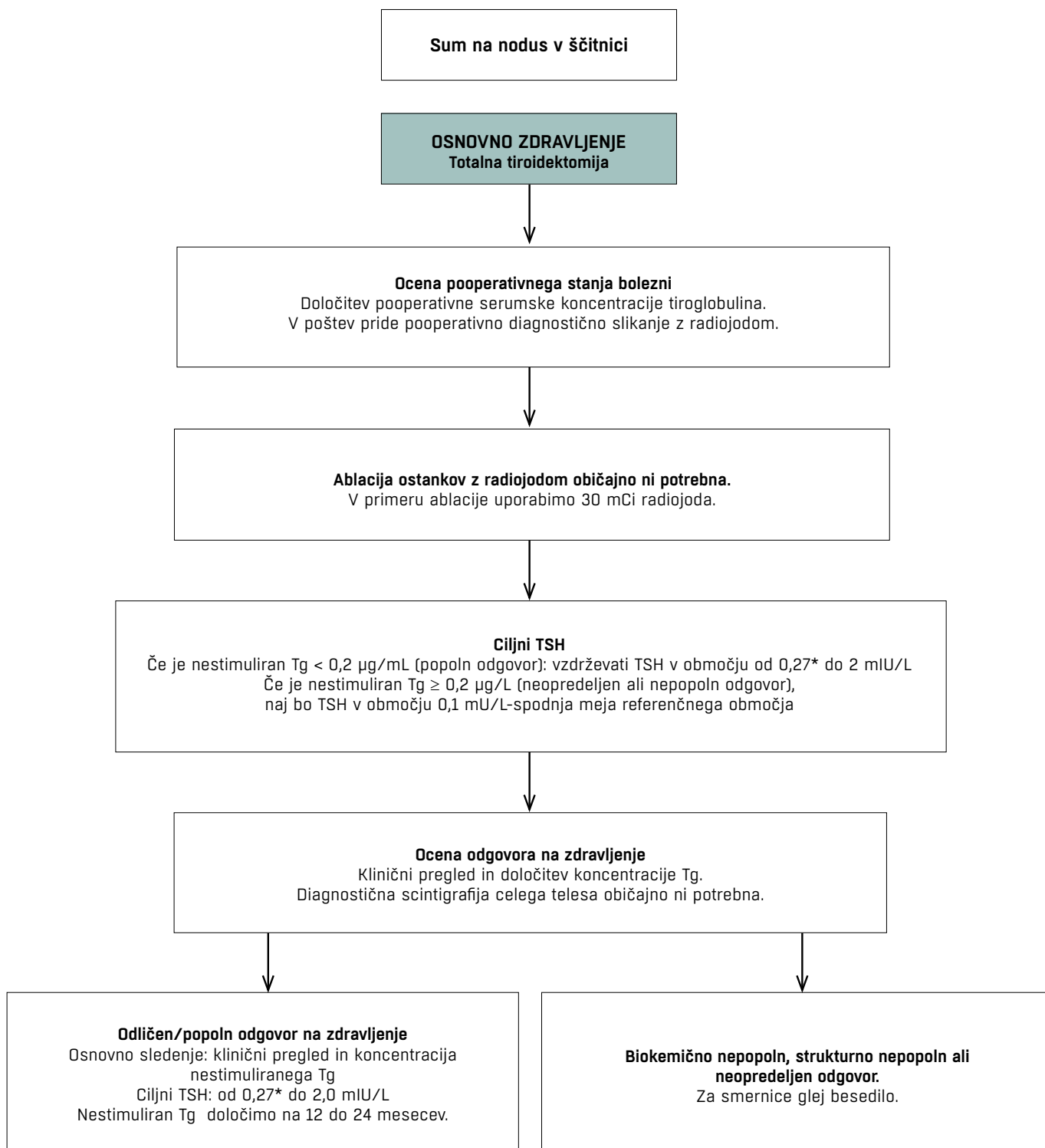
Slika 4: Priporočila za zdravljenje z radiojodom (TT= totalna tiroidektomija).



Slika 5: Priporočila za kooperativno obravnavo bolnikov.



Slika 6: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM (¹³¹I)

Radiojod uporabljamo po totalni tiroidektomiji zaradi:

- odstranitve ostanka normalnega ščitničnega tkiva (ablacija ostanka ščitnice),
- uničenja morebitnih malignih celic v telesu in s tem zmanjšanja možnosti ponovitve bolezni (ablacija - adjuvantna terapija z radiojodom),
- zdravljenja perzistentne bolezni (ablacija - terapija z radiojodom).

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo bolnikom po lobektomiji ščitnice oziroma tistim po totalni tiroidektomiji, ki imajo zelo nizko tveganje za ponovitev bolezni (diferenciran rak ščitnice pT1a N0/NX, NIFTP).

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost;
- dojenje.

Relativne kontraindikacije

- trombocitopenija, levkopenija, anemija;
- okužba;
- psihična nestabilnost in
- možganski zasevki.

Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vpliva

- obseg operacije ščitnice;
- histološki tip raka;
- stadij bolezni;
- starost bolnika;
- napovedni dejavniki glede ponovitve bolezni in preživetja glede raka ščitnice;
- koncentracija Tg, ki jo izmerimo 6 tednov ali več po operativnem posegu;
- spremljajoče bolezni in predvidena življenjska doba;
- želje bolnika (še posebno, če ni podatkov o vplivu zdravljenja na prognozo).

Priprava na zdravljenje z radiojodom

- vsaj dvomesečni interval od prenehanja dojenja;
- vsaj 6-tedenski interval od preiskave CT z jodnim kontrastnim sredstvom;
- 2-tedenska dieta, revna z naravnim jodom;
- serumska koncentracija TSH > 30 mIU/L (z rh TSH ali hormonsko pavzo);
- aplikacija radiojoda peroralno na tešče ali vsaj 4 ure po lahkem obroku.

ABLACIJA OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM 30 MCI**Indikacije**

Ablacija ostanka ščitnice z radiojodom 30 mCi pride v poštev pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni.

ABLACIJA ŠČITNICE – ADJUVANTNA TERAPIJA Z RADIOJODOM 50 – 100 MCI**Indikacije**

Pri bolnikih s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni.

ABLACIJA ŠČITNICE – TERAPIJA Z RADIOJODOM 100 – 200 MCI**Indikacije**

Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Izvedba ablacije z radiojodom

- serumsko koncentracijo TSH, Tg in protiteles anti-Tg izmerimo pred in 6 – 8 tednov po ablaciji;
- bolnika pripravimo na ablacijo ostanka ščitnice in terapijo z radiojodom bodisi z rh TSH:
 - rh TSH i. m. dva zaporedna dneva;
 - 3 ure po drugi injekciji aplikacija testne doze radiojoda 300 μ Ci (11 MBq);
 - 3. dan scintigram vratu;
 - v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice tretji dan ablacija ostanka ščitnice/terapija z radiojodom na oddelku za BRT;
- ali hormonsko pavzo, ki pride v poštev predvsem pri ablaciji - terapiji z radiojodom:
 - hormonska pavza (ali pa prekinitvev jemanja ščitničnih hormonov) 2 do 4 tedne (približno 2 tedna neposredno po kirurškem posegu oz. 3 do 4 tedne, če je po posegu bolnik že začel z nadomestno terapijo s ščitničnimi hormoni);
 - testiranje vratu z radiojodom – bolnik popije 300 μ Ci (11 MBq) radiojoda in naslednji dan scintigram ostanka ščitnice;
 - v primeru ugotovljenega kopičenja radiojoda na vratu čez 4 do 6 dni ablacija/terapija z radiojodom na BRT-oddelku;
- dva dni po aplikaciji ablativne/terapevtske doze radiojoda scintigram celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- če na scintigramu vratu s testno dozo radiojoda ostanka ščitnice ni videti, še isti dan nadaljujemo s scintigramom telesa s testno dozo radiojoda – bolnik prejme 4 mCi (148 MBq) radiojoda;
- slikanje celega telesa 2 dni po aplikaciji radiojoda (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja) in v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice ali patološkega kopičenja radiojoda v telesu zdravljenje z radiojodom čez približno 2 meseca.

VARNOSTNI UKREPI OB IN PO ZDRAVLJENJU Z RADIOJODOM

- V času hospitalizacije izolacija 2 do 5 dni.
- Odpust iz bolnice, ko hitrost doze sevanja na razdalji 1 m od bolnika pade pod 48 μ Sv/h, z navodili o omejitvah stika z ljudmi glede na izmerjeno hitrost doze.
- Pri ženskah v intervalu enega leta od zdravljenja odsvetujemo zanositev. Moški ne smejo spočeti otrok prve tri mesece po končanem zdravljenju.
- Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, odsvetujemo upravljanje motornih vozil še vsaj 14 dni po končanem zdravljenju.

MOŽNI KASNI STRANSKI UČINKI (POGOSTEJŠI PRI VIŠJIH KUMULATIVNIH DOZAH RADIOJODA):

- disfunkcija slinavk in kserostomija;
- pri moških prehodna infertilnost prve mesece po radiojodnem zdravljenju, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) lahko trajna sterilnost;
- redko hipoplazija kostnega mozga, levkemija in drugi sekundarni malignomi.

ZDRAVLJENJE S ŠČITNIČNIMI HORMONI

Ščitnične celice, ki izdelujejo ščitnične hormone, imajo receptor za TSH. Hormon TSH stimulira rast in delitev celic ščitnice. Po operaciji ščitnice moramo nadomestiti ščitnične hormone ter preprečiti ponovno rast ščitnice, zato mora bolnik celo življenje jemati tablete ščitničnega hormona levotiroksina (L-tiroksin, L-T4).

L-tiroksin uvedemo v polnem odmerku ali titriramo z majhno spremembo odmerka (star bolnik, kardiopat ...), do želene serumske koncentracije TSH. Odmerek prilagajamo (sprememba telesne teže, starost, nosečnost) tako, da določimo serumsko koncentracijo TSH (skupaj s serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov) na 6 do 8 tednov po vsaki spremembi odmerka.

Nosečnost in zdravljenje s ščitničnimi hormoni

- Jemanje L-tiroksina med nosečnostjo je popolnoma varno.
- Nosečnica naj o zanositvi takoj obvesti ustreznega usposobljenega zdravnika.
- Nosečnica, ki jemlje L-tiroksin, mora biti pod nadzorom ustreznega usposobljenega zdravnika že od začetka nosečnosti ali pozitivnega testa za nosečnost, saj je pogosto potrebno povečati odmerek L-tiroksina.
- Nosečnica mora imeti optimalno okolje za otroka, zato pri bolnicah, ki jemljejo L-tiroksin, že v začetku nosečnosti določimo serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov.
- Pri nosečnici, ki jemlje L-tiroksin, je odmerek pogosto treba spremeniti že v 4. do 6. tednu nosečnosti.
- Do 21. tedna nosečnosti serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov določamo na štiri tedne, kasneje pa na 6 tednov.
- Če za posamezno tromesečje nimamo specifičnih referenčnih vrednosti serumskih koncentracij TSH, uporabljamo pri nosečnicah, katerih ciljna koncentracija TSH je znotraj normalnega območja, naslednje priporočilo: prvo tromesečje (0,1–2,5 mIU/L), drugo tromesečje (0,2–3,0 mIU/L) in tretje tromesečje (0,3–3,0 mIU/L).

Zavora TSH s ščitničnimi hormoni

Na priporočeno stopnjo zavore TSH z L-tiroksinom vplivajo: tveganje za ponovitev bolezni, trajanje zdravljenja (začetno, po dveh oziroma po več kot petih letih), učinkovitost zdravljenja, starost in spremljajoče bolezni (Slika 7).

TSH stimulira rast folikularnega in papilarnega karcinoma ščitnice ter njenih onkocitnih različic. TSH znižamo preko povratne zanke z jemanjem tablet L-tiroksina, ki se v telesu spremeni v trijodtironin (T3), ki je aktivna oblika hormona.

Cilj zavornega zdravljenja z L-tiroksinom je doseči:

- serumsko koncentracijo TSH manj od 0,1 mIU/L;
- serumsko koncentracijo prostega T3 znotraj referenčnega območja;
- kar 25 % bolnikov ima ob tem serumsko koncentracijo prostega T4 nad zgornjo mejo referenčnega območja.

Priporočena stopnja zavore oziroma serumske koncentracije TSH je:

- manj od 0,1 mIU/L za bolnike z velikim tveganjem za ponovitev bolezni;
- 0,1 do 0,27* mIU/L za bolnike s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni;
- 0,1 do 0,27* mIU/L za bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po ablaciji ostanka ščitnice za eno leto, če imajo serumsko koncentracijo Tg manj od 0,2 µg/L;
- 0,1 do 0,27* mIU/L za bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji brez ablacije ostanka ščitnice za eno leto, če imajo serumsko koncentracijo Tg manj od 1 µg/L.

* Spodnja meja referenčnega območja.

Iatrogena hipertiroza (serumska koncentracija TSH pod spodnjo mejo referenčnega območja) lahko poveča tveganje za pojav atrijske fibrilacije, za poslabšanje ishemične bolezni srca in/ali za osteoporozo, kar je še posebej pogosto pri starejših osebah ter ženskah po menopavzi.

Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni

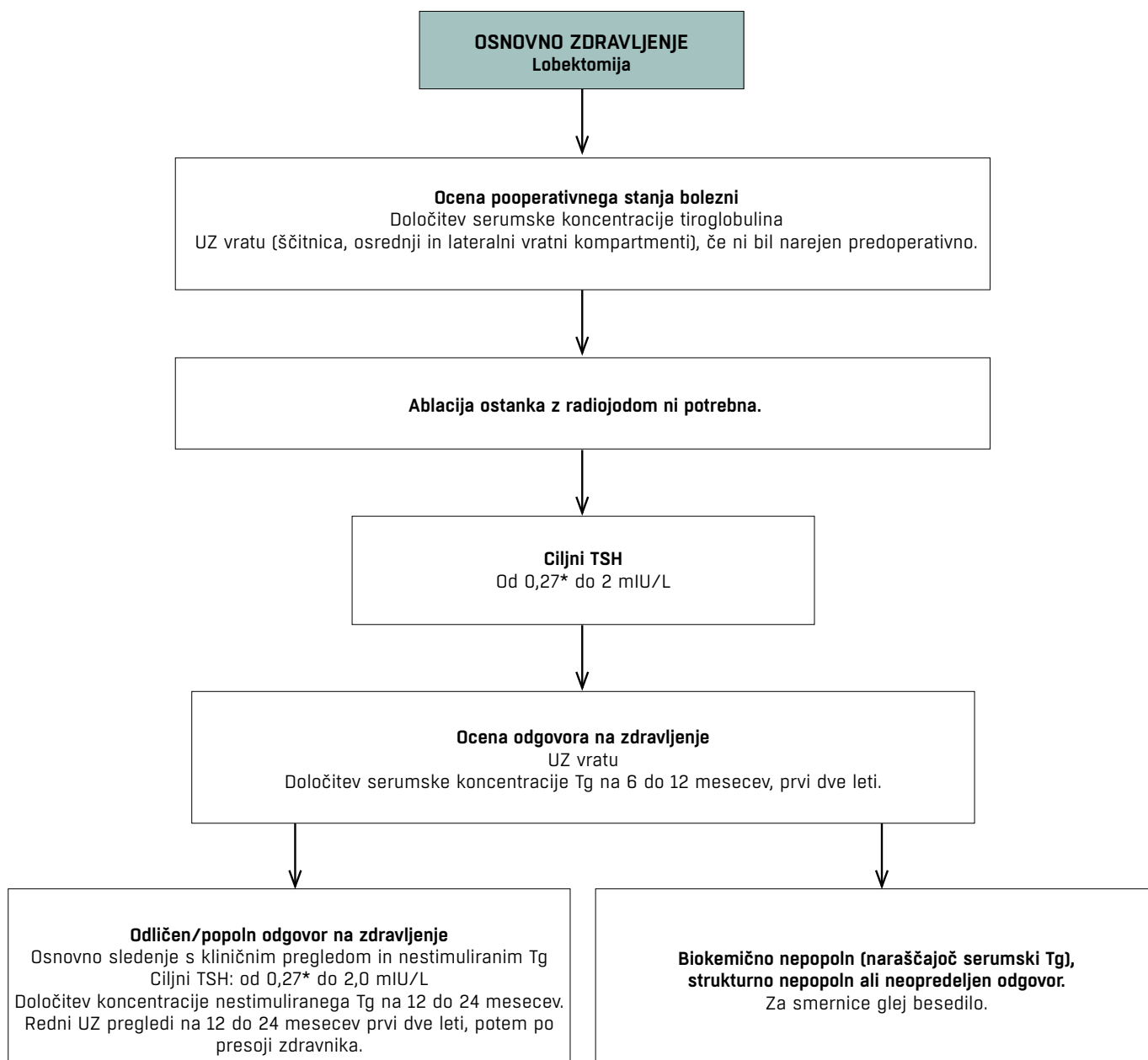
Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in tisti s serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L naj imajo serumsko koncentracijo TSH v spodnji polovici referenčnega območja (0,27 do 2,0 mIU/L). To velja tudi za bolnike, ki so imeli lobektomijo ali niso imeli ablacije ostanka ščitnice z radiojodom in imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni.

Priporočila glede jemanja L-tiroksina

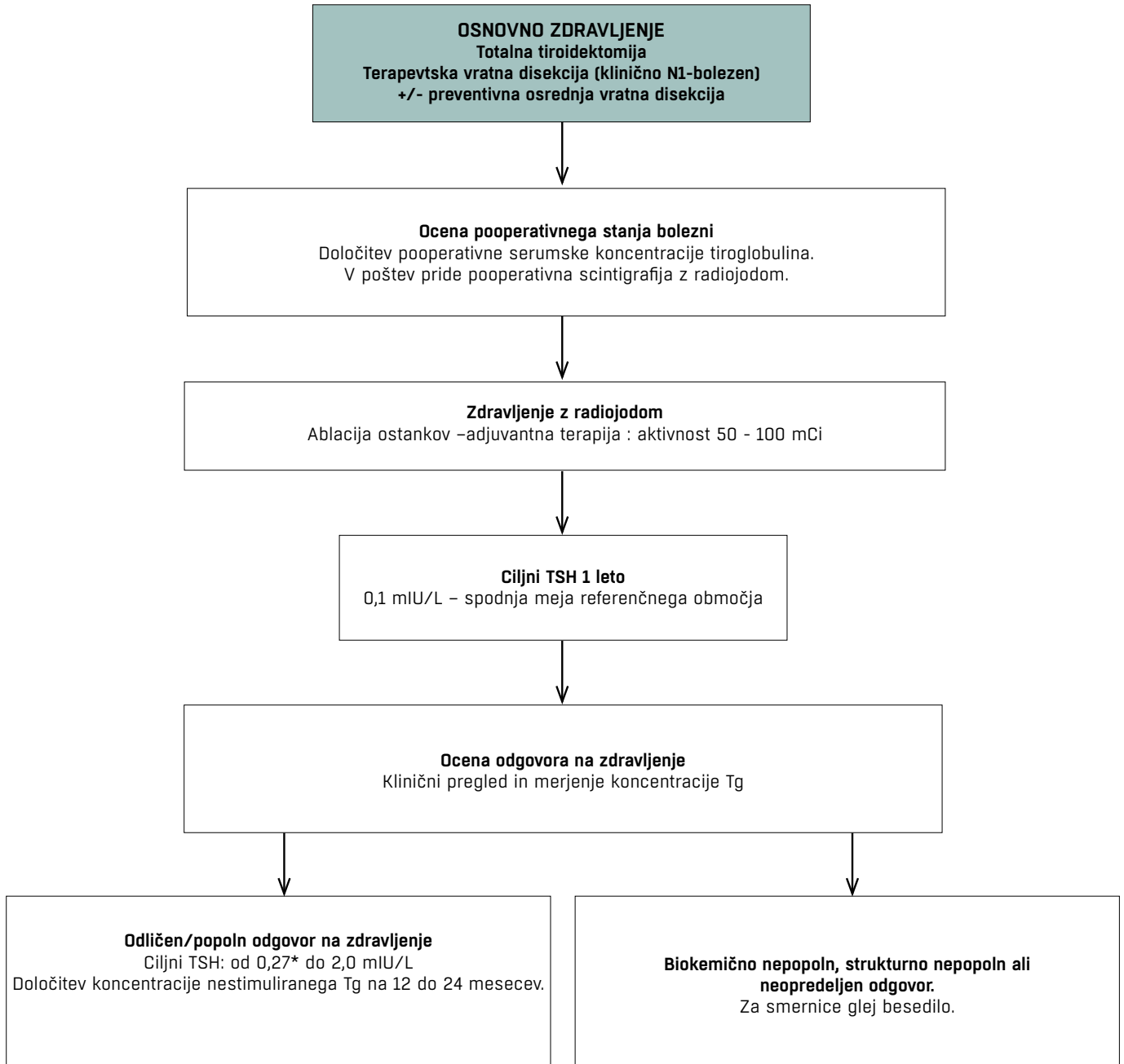
- stalno moramo jemati enak preparat;
- izogibamo se menjavi preparatov z L-tiroksinom, saj to lahko povzroči spremembo koncentracije TSH;
- ob spremembi blagovne znamke L-tiroksina ali generičnega L-tiroksina moramo ponovno določiti koncentracijo serumskega TSH po vzpostavitvi ravnotežja;
- L-tiroksin zaužijemo na tešče, 30 minut pred zajtrkom (ali zvečer na prazen želodec, 3 ure po zadnjem obroku);
- L-tiroksin zaužijemo le z navadno vodo ali brez vode;
- celodnevni odmerek L-tiroksina zaužijemo naenkrat;
- L-tiroksin zaužijemo 4 ure pred zdravili, ki motijo absorpcijo (zaviralci protonske črpalke, kalcijev karbonat, preparati železa, aluminijev hidroksid ali sukralfat ...);
- če bolnik potrebuje zelo visok odmerek L-tiroksina, moramo izključiti bolezni prebavil (gastritis zaradi Helicobacter pylori, atrofični gastritis, celiakija ...); če se bolezni prebavil spremeni, ponovno določimo serumsko koncentracijo TSH in prostega T3;

- nekatera zdravila neposredno ali posredno vplivajo na izmerjeno serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov (estrogeni, androgeni, zaviralci tirozin kinaze, dopamin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampin, sertralin, litij, propiltiouracil, metimazol, furosemid, propranolol, oktreotid, glukokortikoidi ...);
- serumsko koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov določimo pred začetkom, 6 tednov po začetku jemanja in 6 tednov po prenehanju jemanja teh zdravil.

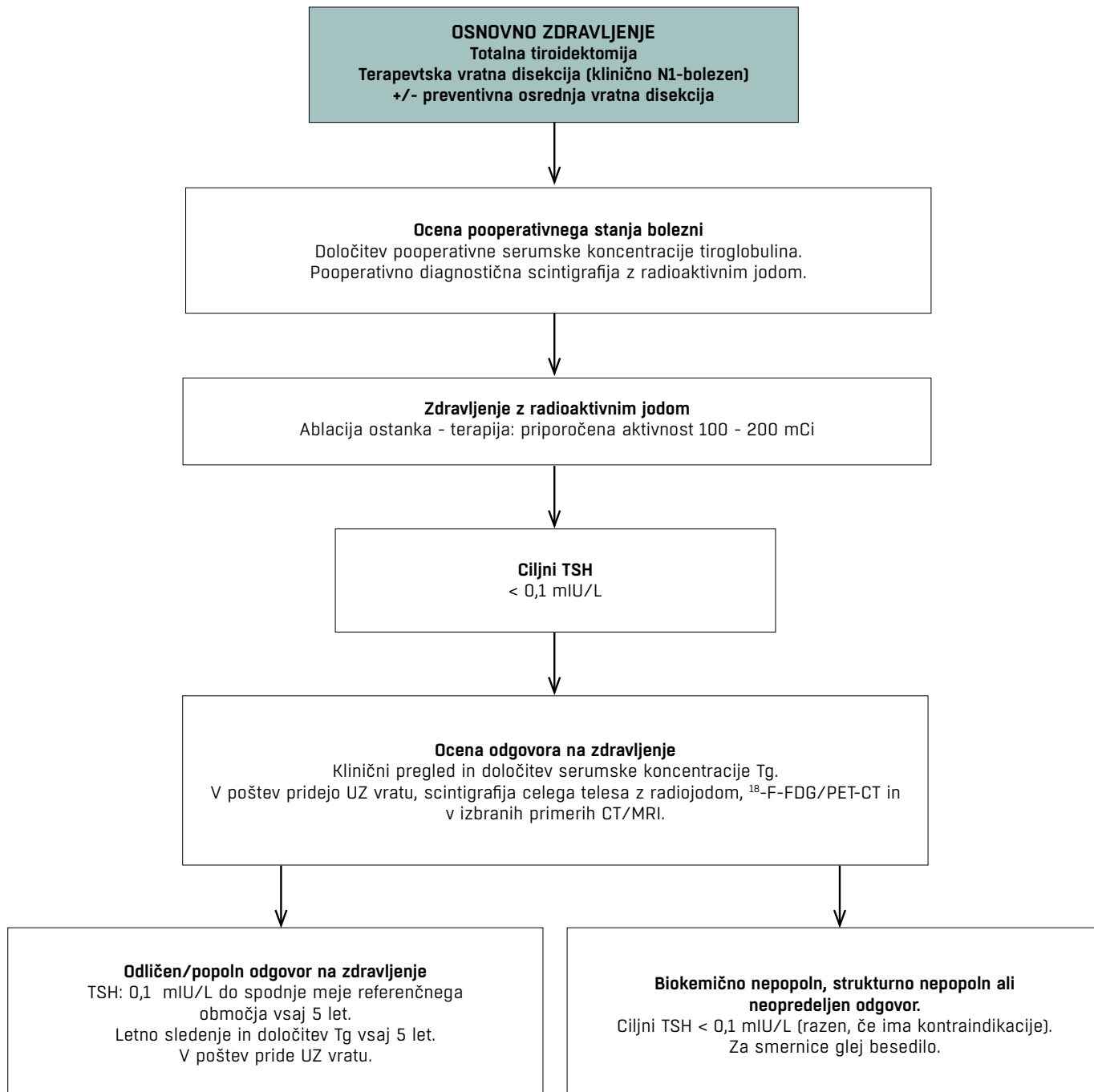
Slika 7: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po lobektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



Slika 8: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



Slika 9: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji in brez ostanka tumorja na vratu.



PERKUTANO OBSEVANJE

LOKOREGIONALNA BOLEZEN

Indikacije za pooperativno obsevanje

- T4-tumor z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezn (R1- ali R2-resekcija), pri starosti bolnika nad 45 let;
- T4-tumor, test z radioaktivnim jodom negativen;
- obsežni zasevki v bezgavkah na vratu, s širjenjem preko kapsule bezgavke, pri starosti nad 60 let.

Relativne indikacije za pooperativno obsevanje

- obsežni zasevki v bezgavkah na vratu ali ponovitev bolezn v bezgavkah na vratu, ko bi ponovna operacija po presoji kirurga predstavljala veliko tveganje za bolnika;
- histološko manj ugodni podtipi karcinoma (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica, difuzna sklerozirajoča različica papilarnega karcinoma, onkocitna različica folikularnega ali papilarnega karcinoma);
- negativen test kopičenja radioaktivnega joda.

Indikacije za predoperativno obsevanje

- pri mejno operabilnih oz. neoperabilnih tumorjih z namenom zmanjšati tumor ter zagotoviti operabilnost;
- obsevanje s polno terapevtsko dozo pride v poštev le pri neoperabilnih tumorjih.

Tehnika obsevanja

- praviloma IMRT-tehnika;
- 6 MV-fotonski snop.

Obsevalno polje

- ležišče ščitnice oz. tumorja;
- vratne bezgavčne regije II-VI; če regija II ni prizadeta, lahko obsevamo le njen spodnji del, od kota spodnje čeljustnice navzdol, zaradi ohranitve funkcije žlez slinavk;
- bezgavke zgornjega mediastinuma do višine razcepišča sapnika; če niso prizadete bezgavke v zgornjem mediastinumu, sega obsevalno polje sega do višine arkusa aorte.

Tumorska doza

- neprizadete bezgavčne regije: 50 Gy;
- ležišče ščitnice, tumorja in prizadete bezgavčne regije – R0-resekcija: 60 Gy;
- mesta mikroskopskega ostanka bolezn – R1-resekcija: 63 - 66 Gy;
- mesta makroskopskega ostanka bolezn – R2-resekcija/ neoperirani: 66 - 70 Gy;
- predoperativno obsevanje: 45 - 50 Gy.

Sočasna radiokemoterapija

- ob prisotnosti slabo diferencirane komponente tumorja oz. histološko manj ugodnih podtipov tumorjev;
- pri makroskopskem ostanku bolezn;
- doksorubicin v odmerku 20 mg/teden, če ni kontraindikacij.

SLEDENJE BOLNIKOV

Sledenje bolnikov ima več ciljev: ugotoviti odsotnost ponovitve bolezn, ob ponovitvi bolezn ugotoviti obseg bolezn, spremljati zdravljenje s ščitničnimi hormoni (zavora TSH ali nadomestno zdravljenje) in ugotoviti ter zdraviti zaplete zdravljenja.

Glede ponovitve bolezn nam je v oporo določitev serumske koncentracije Tg in TSH ter UZ preiskava vratu. Prvič določimo serumsko koncentracijo Tg šele 6 tednov po operativnem posegu. Ko je po ablaciji ščitnice z radiojodom serumska koncentracija Tg višja od 1 µg/L, naredimo UZ vratnih bezgavk in če serumska koncentracija Tg narašča, izvedemo sken z radijodom ob rhTSH ter po potrebi tudi preiskavo PET-CT.

Učinek zdravljenja je odličen, če po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji in ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom ni kliničnih znakov tumorja, če na poterapevtskem skenu ni kopičenja radiojoda zunaj ležišča ščitnice, UZ preiskava vratu ne pokaže tumorja in je serumska koncentracija Tg < 0,2 µg/L med zavoro TSH oziroma je serumska koncentracija Tg < 1 µg/L po stimulaciji s TSH, in ko je serumska koncentracija protiteles anti-Tg znotraj referenčnega območja.

OCENA MOŽNOSTI PONOVIKVE BOLEZNI MED SLEDENJEM

Začetno oceno stopnje ponovitve bolezn oziroma preživetja med sledenjem spreminjamo, saj nanjo vplivajo klinični potek bolezn in odgovor na zdravljenje ter čas po zdravljenju.

Učinek zdravljenja ocenimo po dveh letih sledenja oziroma kadarkoli kasneje. Učinek je lahko:

- **odličen:** ni kliničnih, biokemičnih ali slikovnih dokazov bolezn;
- **biokemično nepopolen:** zvišana serumska koncentracija Tg ali naraščajoča serumska koncentracija protiteles anti-Tg ob odsotnosti bolezn, ki bi jo lahko strukturno dokazali;
- **strukturno nepopolen:** persistentna ali na novo dokazana lokoregionalna bolezen ali oddaljeni zasevki;
- **nedoločen:** nespecifične biokemične ali strukturne spremembe, ki jih ne moremo z gotovostjo uvrstiti bodisi kot benigne ali maligne. V to skupino uvrstimo bolnike s stabilnimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg in tiste z upadanjem serumske koncentracije protiteles anti-Tg ter brez strukturno dokazane bolezn.

Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja

Kategorija	Opredelitev	Klinični uspeh	Vpliv na zdravljenje
Odličen učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg < 0,2 µg/L ^a ob zavori TSH* ali Tg < 1 µg/L ^a ob stimulaciji TSH*.	Tveganje za ponovitev 1– 4 %. Tveganje za smrt < 1 %.	Redki kontrolni pregledi in hitro opuščanje zavore TSH.
Biokemično nepopolen učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg ≥ 1 µg/L ^a ob zavori TSH* ali Tg ≥ 10 µg/L ^a ob stimulaciji TSH* ali naraščajoča protitelesa anti-Tg ^a .	Vsaj 30 % se jih spontano normalizira. 20 % se jih normalizira po dodatnem zdravljenju. 20 % jih dobi strukturno dokazano bolezen. < 1 % jih umre zaradi bolezni.	Stabilni ali padajoč Tg ^a – redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu Tg ^a ali Tg protitelesa takoj dodatne preiskave in potencialno dodatno zdravljenje.
Strukturno nepopolen učinek	Slikovni dokazi ali funkcionalni dokazi bolezni ne glede na Tg ^a +/-povišana protitelesa anti-Tg ^a .	V 50 do 85 % imajo prisotno bolezen kljub dodatnemu zdravljenju. Smrt zaradi bolezni: - 11 % ob lokoregionalni bolezni; - 50 % ob oddaljenih zasevkih.	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.
Nedoločen učinek	Nespecifične spremembe slikovnih preiskav; šibko kopičenje v ležišču ščitnice na skenu z radiojodom; nestimuliran 0,2 < Tg < 1 µg/L ^{a*} ; stimuliran 1 < Tg < 10 µg/L ^{a*} ; protitelesa anti-Tg ^a stabilna ali padajo ob odsotnih spremembah, vidnih s slikovnimi ali funkcionalnimi preiskavami.	V 15 do 20 % bo nastala strukturna bolezen. Pri preostalih nespecifične spremembe ostanejo stabilne ali izginejo. < 1 % smrti zaradi bolezni.	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje Tg ^a in protiteles anti-Tg ^a . Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.

* Po popolni ali skoraj popolni tiroidektomiji ter ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom.

^a Velja za serumsko koncentracijo.

NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV

Ob kontroli vedno naredimo klinični pregled in vedno določimo tudi serumsko koncentracijo Tg ter protiteles anti-Tg. Zaradi lažje interpretacije rezultatov preiskavo opravljamo, če je le mogoče, v istem laboratoriju.

Sprva določamo serumsko koncentracijo Tg in protiteles anti-Tg na 6 do 12 mesecev, kasneje pa glede na tveganje za ponovitev bolezni oziroma učinek zdravljenja. Bolnikom, ki jemljejo ščitnične hormone, vsaj enkrat letno določimo serumsko koncentracijo TSH.

- Bolnike, ki imajo majhno ali srednje tveganje za ponovitev bolezni in imajo odličen učinek zdravljenja, sledimo na 12 do 24 mesecev.
- Bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in vsem bolnikom z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje moramo meriti serumsko koncentracijo Tg na 6 do 12 mesecev.
- Pri bolnikih, pri katerih smo s histološko preiskavo ugotovili incidentni mikrokarcinom ščitnice, ni potrebna dodatna diagnostika ali specifično onkološko zdravljenje. Družinski zdravnik na 12 mesecev določi serumsko koncentracijo TSH, ki mora biti znotraj referenčnega območja.

SLEDENJE PO POPOLNI TIROIDEKTOMIJI IN ABLACIJI OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM

Določitev Tg ob stimulaciji s TSH

En gram neoplastičnega tkiva ščitnice zviša serumsko koncentracijo Tg za približno 1 µg/L ob hormonskem zdravljenju in za 2 do 10 µg/L ob stimulaciji s TSH.

- Bolnikom z zelo majhnim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so po ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom in imajo negativni UZ vratu, izmerimo serumsko koncentracijo Tg z dovolj občutljivo metodo ali po stimulaciji s TSH, da dokažemo odsotnost bolezni in odličen učinek zdravljenja.
- Ponovna določitev serumske koncentracije Tg ob stimulaciji s TSH ni potrebna pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni in odličnim učinkom zdravljenja.
- Ponovno lahko določimo serumsko koncentracijo Tg ob stimulaciji s TSH pri bolnikih z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje po ponovnem zdravljenju ali ko serumsko koncentracija Tg spontano upada, da določimo učinek zdravljenja.

UZ vratu

Z UZ preiskavo lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist od zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavk z manjšim premerom od 8 do 10 mm).

Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, osrednji in lateralni vratni kompartmenti) ob sumu na ponovitev bolezni oziroma večanju koncentracije Tg.

- Bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so imeli ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom, negativni predoperativni UZ vratnih bezgavk in serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L ob zavornem zdravljenju s ščitničnimi hormoni, oziroma < 1 µg/L po stimulaciji s TSH ali ob nadomestnem zdravljenju s ščitničnimi hormoni, lahko

sledimo zgolj klinično in z določitvijo serumske koncentracije Tg ob hormonski terapiji.

- UZ sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer, ≥ 8 do 10 mm, punktiramo za citologijo in določitev koncentracije Tg v izpirku, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje.
- UZ sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer bezgavke, < 8 do 10 mm, lahko sledimo brez ABTI; izjema je bezgavka, ki raste ali je ob vitalnih strukturah.
- UZ vodena ABTI in citološka preiskava metastatskih bezgavk v 20 % ne pokaže raka. Določitev koncentracije Tg v izpirku aspirata poveča senzitivnost.
- Koncentracija Tg v izpirku* $> 10 \mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zelo sumljiv za prisotnost raka.
- Koncentracija Tg v izpirku* 1 do 10 $\mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zmerno sumljiv. V tem primeru primerjamo koncentracijo Tg v izpirku s serumsko koncentracijo Tg.
- (* Potrebna uporaba metode za tovrstne vzorce.)

Sken telesa z radiojodom

Rutinski diagnostični sken telesa z radiojodom pri bolnikih z odličnim odgovorom na zdravljenje (serumska koncentracija Tg $< 0,2 \mu\text{g/L}$), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk ni potreben.

Diagnostični sken z radiojodom naredimo:

- pri bolnikih s kopičenjem radiojoda zunaj ležišča ščitnice na poterapevskem skenu;
- pri bolnikih z velikim kopičenjem radiojoda v ležišču ščitnice na posterapevskem skenu ($> 2\%$ aplicirane doze), ki moti prikaz manj aktivnih mest kopičenja radiojoda;
- v primeru perzistentne bolezni:
 - biokemično nepopolni odgovor - serumska koncentracija Tg $\geq 1 \mu\text{g/L}$ ob zavrtem TSH oziroma serumska koncentracija Tg $\geq 10 \mu\text{g/L}$ ob stimuliranem TSH z naraščanjem serumskih koncentracij Tg ali antiTg;
 - morfološko nepopolni odgovor.

Naredimo ga z ^{123}I ali nizko aktivnostjo ^{131}I ob rhTSH ali v hormonski pavzi in po potrebi SPECT/CT interesnega območja, ki bolje prikaže mesto kopičenja kot planarna scintigrafija in lahko loči med tumorji ter nespecifičnim kopičenjem.

PET-CT z 18F-FDG

^{18}F -FDG-PET-CT naredimo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni, negativnim skenom z radiojodom in serumsko koncentracijo Tg več kot $10 \mu\text{g/L}$, ob stimuliranem TSH.

^{18}F -FDG-PET-CT lahko naredimo:

- kot del staginga bolnikov s slabo diferenciranim rakom ali onkocitno različico folikularnega karcinoma ščitnice, še posebej, če imajo z drugimi preiskavami dokazane zasevke ali zvišano serumsko koncentracijo Tg;
- kot napovedni dejavnik pri bolnikih z oddaljenimi zasevki;
- za oceno sistemskega ali lokalnega zdravljenja metastatske ali lokoregionalno invazivne bolezni;
- v primeru perzistentne bolezni (biokemično nepopolni odgovor z rastjo serumskih koncentracij Tg ali protiteles anti-Tg ali morfološko nepopolni odgovor).

Ni dokazov, da bi stimulacija s TSH izboljšala napovedno vrednost preiskave z ^{18}F -FDG-PET-CT.

Slikanje s CT in MR

Slikanje vratu in zgornjega prsnega koša s CT ali MRI z intravenskim kontrastom naredimo pri ponovitvi bolezni, ko UZ ne more zadovoljivo prikazati obsega bolezni, če je prisotna:

- masivna ponovitev bolezni v bezgavkah na vratu,
- možnost vraščanja v dihalni ali prebavni sistem.

CT-slikanje prsnega koša brez kontrastnega sredstva (za prikaz pljučnega parenhima) ali z intravenskim kontrastom (za prikaz mediastinuma) pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni z zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10 \mu\text{g/L}$) ali z naraščajočimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg.

MR-slikanje možganov, MR-slikanje skeleta in/ali CT ali MR-slikanje abdomna pride v poštev pri bolnikih, ki imajo zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10 \mu\text{g/L}$), visoko tveganje za ponovitev bolezni, negativne preiskave glede vratu in prsnega koša ter ustrezne simptome. Te preiskave naredimo tudi pri bolnikih, ki jih pripravljamo na terapijo z radiojodom, ob stimulaciji s TSH, in bi zaradi otekanja tumorja lahko prišlo do zapletov.

SLEDENJE PO LOBEKTOMIJI BREZ ABLACIJE OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM

Bolnikom prvi dve leti na 6 do 12 mesecev določimo serumsko koncentracijo TSH in Tg ter naredimo UZ vratu. Nadaljnje sledenje poteka po presoji lečečega zdravnika.

Naraščanje serumske koncentracije Tg kaže na možnost rasti ščitnice ali raka.

UZ vratu

Z UZ preiskavo lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist zaradi zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavke, ki ima manjši premer velik 8 do 10 mm).

Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, ohranjeni lobus, osrednji in lateralni vratni kompartmenti) čez 6 do 12 mesecev in kasneje občasno glede na tveganje za ponovitev bolezni ter serumsko koncentracijo Tg.

- UZ sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer (≥ 8 do 10 mm), punktiramo za citologijo in določitev serumske koncentracije Tg v izpirku*, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje.
- UZ sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer (< 8 do 10 mm), lahko sledimo brez citološke punkcije, razen če bezgavka raste ali leži bezgavka ob vitalnih strukturah.
- UZ vodena citološka preiskava metastatske bezgavke v 20 % ne pokaže raka. Določitev koncentracije Tg v izpirku aspirata poveča senzitivnost.
- Koncentracija Tg v izpirku* $> 10 \mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zelo sumljiv za prisotnost raka.
- Koncentracija Tg v izpirku* 1 do 10 $\mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zmerno sumljiv. V tem primeru primerjamo koncentracijo Tg v izpirku s serumsko koncentracijo Tg.
- (* Potrebna uporaba metode za tovrstne vzorce.)

PONOVA OCENA MOŽNOSTI PONOVIŠE BOLEZNI PO ENEM ALI PETIH LETIH SLEDENJA

Kategorija	Vpliv na zdravljenje	Stopnja zavore serumskega TSH
Odličen učinek	Daljšanje intervalov med kontrolnimi pregledi. Možnost opuščanja stopnje zavore TSH pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni.	Majhno tveganje za ponovitev bolezni: TSH od 0,27* do 2 mIU/L Veliko tveganje za ponovitev bolezni: do 5 let zavora TSH od 0,1 do 0,27* mIU/L in potem sledenje glede ponovitve bolezni. * Spodnja meja referenčnega območja.
Biokemično nepopolen učinek	Stabilna ali padajoča serumska koncentracija Tg - redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu serumske koncentracije Tg ali protiteles anti-Tg takoj dodatne preiskave in morebitno dodatno zdravljenje.	Zavora TSH od 0,1 do 0,27* mIU/L: upoštevamo tveganje za ponovitev, koncentracijo in trend glede koncentracije Tg in tveganja zdravljenja glede zavore TSH. * Spodnja meja referenčnega območja.
Strukturno nepopolen učinek	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.	Zavora TSH manj od 0,1 mIU/L, dokler ni kontraindikacij za to.
Nedoločen učinek	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje serumske koncentracije Tg in protiteles anti-Tg. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.	Majhno tveganje za ponovitev bolezni: TSH od 0,27* do 2 mIU/L, če je UZ vratu normalen, Tg < 1 µg/L, oziroma protitelesa anti-Tg stabilna ali padajo. * Spodnja meja referenčnega območja.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVIŠJO BOLEZNI ALI Z ODDALJENIMI ZASEVKI

Prognoza bolnika z zasevki je odvisna od številnih dejavnikov (histološki tip raka, razporeditev (možgani, kosti, pljuča ...) in število zasevkov, bremena tumorja, starosti ob pojavu zasevkov, kopičenja radiojoda in ¹⁸F-FDG na PET-CT). Na način zdravljenja vplivajo tudi splošno stanje bolnika in spremljajoče bolezni. Svetujemo, da bolnike z zasevki raka ščitnice zdravijo v terciarnem centru, na podlagi mnenja multidisciplinarnega tima, ki ima izkušnje pri zdravljenju takšnih bolnikov.

Zdravljenje bolezni, refraktarne na radiojod, je odvisno od tega, ali je bolezen simptomatska ali asimptomatska. Bolnike s počasi napredujočim asimptomatskim metastatskim diferenciranim rakom ščitnice zdravimo najprej kirurško (lokoregionalna odstranitev tumorja in odstranitev ščitnice), radiojodom in/ali perkutanim obsevanjem in zavoro TSH s ščitničnimi hormoni.

Bolnike s oligometastasko boleznijo, ki je simptomatska ali progresivna, v izbranih primerih zdravimo lokoregionalno (paliativna operacija, radioterapija...).

V primeru hitre rasti tumorja ali obsežne, na radiojod refraktarne bolezni, uporabimo sistemsko zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze.

Za vse bolnike s prisotno boleznijo velja, da mora biti TSH v supresivnem območju (<0,1 mIU/L).

ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA IN ODDALJENIH ZASEVKOV Z RADIOJODOM (¹³¹I)

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost,
- dojenje,
- zasevki, refraktarni na radiojodno terapijo:
 - ne kopičijo radiojoda (primarno ali izgubijo sposobnost kopičenja),
 - nekateri zasevki kopičijo radiojod, drugi ne,
 - morfološki progres zasevkov 6 - 12 mesecev po radiojodni terapiji.

Indikacije

- neoperabilni lokalni recidiv,
- oddaljeni zasevki, z izjemo zasevkov v možganih.

Za bolnike z lezijami, ki perzistirajo po prejetem kumulativnem odmerku 600 mCi ¹³¹I, se o nadaljnjem zdravljenju z radiojodom odločamo na podlagi tumorskega bremena, jakosti privzema radiojoda in odgovora na predhodno terapijo z radiojodom.

Izvedba

- hormonska pavza (približno 4 tedne) oz. ob rh TSH, če je hormonska pavza kontraindicirana ali je prisoten hipopituitarizem;
- terapija s 100 do 150 mCi (3,7 GBq do 5,6 GBq) ¹³¹I v primeru mehko tkivnih metastaz in 200 mCi (7,4 GBq) ¹³¹I v primeru kostnih metastaz na BRT-oddelku;
- po dveh do petih dneh slikanje celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- ponavljanje terapije na 6 do 12 mesecev do ozdravitve oz. dokler so zasevki odzivni na zdravljenje z radiojodom ali do pojava kontraindikacij.

PERKUTANO OBSEVANJE

ODDALJENI ZASEVKI

Paliativno obsevanje

- obsevanje simptomatskih oddaljenih zasevkov, ko operacija ni mogoča ali funkcionalno ni smiselna;
- najpogosteje obsevamo kostne zasevke in možganske zasevke;
- lokoregionalna bolezen (primarno zdravljenje/ponovitev bolezni), ki povzroča oviro dihalnim ali prebavnim potem, ko drugo zdravljenje ne prihaja v poštev zaradi komorbidnosti ali obsežnosti bolezni.

Tehnika obsevanja

- odvisno od mesta zasevka so možne vse tehnike obsevanja in energije žarkov;
- zasevke v možganih obsevamo stereotaktično.

Tumorska doza

- odvisno od obsežnosti bolezni, mesta zasevkov, pričakovane življenjske dobe (5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13 x 3 Gy ...).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

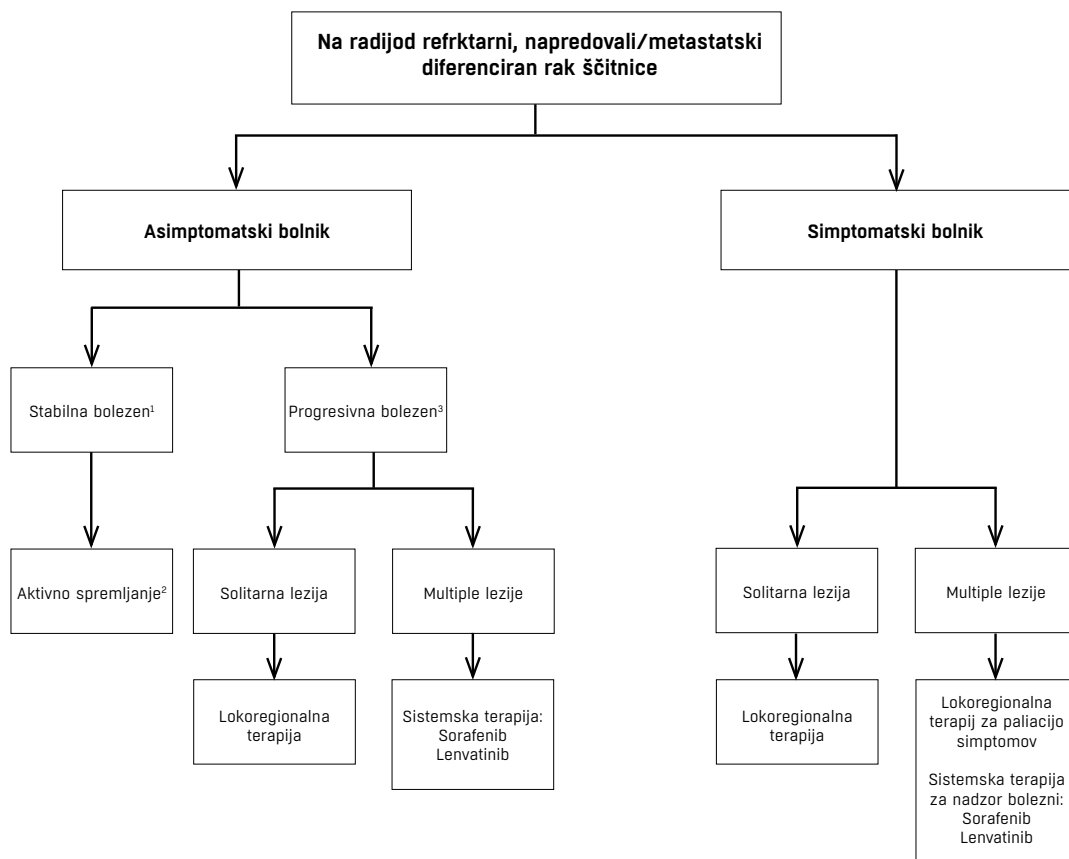
- Asimptomatski bolnik s počasnim progresom: aktivno spremljanje (Slika 10).
- Sistemsko zdravljenje je indicirano pri hitro progresivni bolezni (npr. podvojitveni čas zasevkov manj kot eno leto) in/ali simptomih razsejane bolezni ali ogrožajoči bolezni, ki je ne moremo obvladati z lokalnimi pristopi (kirurgijo, radioterapijo ...).
- Najboljše podporno zdravljenje (zdravljenje bolečine, dispneje ...) je indicirano, ko sistemsko zdravljenje ni več učinkovito in pri bolnikih, ki so v zelo slabi splošni kondiciji in terminalni fazi bolezni.

Splošna priporočila:

- TSH naj bo v supresivnem območju (<0,1 mIU/L) za vse bolnike s prisotno boleznijo. Potrebno je spremljati morebitno zvišanje nivoja TSH in ustrezno ukrepati.

- Sorafenib ali lenvatinib (slednji še ni na voljo v Sloveniji) sta zdravili prve izbire za sistemsko terapijo pri diferenciranem raku ščitnice refraktarnem na radiojod. Zdravi se do progressa bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali prošnje bolnika za prenehanje zdravljenja.
- Pri zdravljenju je pomembno preventivno ukrepanje proti predvidenim neželenim učinkom tovrstne terapije.
- Pri lokaliziranem progresu ob zdravljenju s tarčnim zdravilom se lahko izvrši lokoregionalno zdravljenje (zunanja radioterapija, embolizacija, perkutana terapija) brez prekinitve sistemskega zdravljenja.
- Na podlagi raziskav faze II, so učinkoviti za zdravljenje raka ščitnice, refraktarnega na radiojod, tudi drugi multikinazni inhibitorji. V primeru drugega reda zdravljenja ali kontraindikacij za prvi red s sorafenibom, se uporabljajo sunitinib ali drugi multikinazni inhibitorji (aksitib, kabozantinib).
- Pri zelo hitro napredujočih in slabo diferenciranih rakih, ki ne odgovorijo na tirozin kinazne inhibitorje, zdravimo bolnika s kemoterapijo z doksorubicinom.
- Pri skeletnih zasekih: podporna terapija z intravenskimi bifosfonati i.v. na 4 tedne ali 3 mesece ali subkutanim denosumabom sc. na 4 tedne, vsaj 2 leti.
- Larotrekтинib je bil pred kratkim odobren za vse rake, ne glede na organ izvora, ki izražajo fuzijski protein TRK gena (v Sloveniji še ni na voljo).
- Radiološka evalvacija na 3-12 tednov za evalvacijo razširjenosti bolezni in odločitve o zdravljenju (upoštevata se kriterije RECIST v. 1.1).

Slika 10: Zdravljenje bolezni, refraktarne na radiojod, je odvisno od tega, ali je bolezni simptomatska ali asimptomatska (1: pri velikem bremenu bolezni presoditi, ali je že potrebna lokoregionalna ali sistemska terapija; 2: slikovne preiskave po 3 mesecih; če je stabilna bolezni, ponoviti slikovne preiskave čez 6 mesecev; periodično spremljanje Tg in anti-Tg; eventualno PET-CT (trend zviševanja Tg in anti-Tg ter kopičenje na PET-CT lahko nakazujejo progres bolezni); 3: progres bolezni se ocenjuje po kriterijih RECIST v. 1.1).



Slika 11: Priporočila glede stopnje zavore TSH, odgovora na zdravljenje in spremljajočih bolezni (* Spodnja meja referenčnega območja)

Naraščanje tveganja za zavore TSH	Popoln odgovor	Neopredeljen odgovor	Biokemijsko nepopoln odgovor**	Strukturno nepopoln odgovor
Ni znanega tveganja				
Menopavza		Blaga zavora TSH		Zmerna in
Tahikardija		Ciljni TSH 0,1 mIU/L		popolna
Osteopenija		do spodnje meje referenčnega območja		zavora TSH
Starost > 60 let	Ni zavore TSH			Ciljni TSH
Osteoporoz	Ciljni TSH			< 0,1 mIU/L
Atrijska fibrilacija	0,27*- 2,0 mIU/L			

** Ciljni TSH je pri biokemijsko nepopolnem odgovoru lahko precej različen, odvisno od začetnega tveganja za ponovitev bolezni, serumske koncentracije Tg, časovnega trenda Tg in tveganja, povezanega s stopnjo zavore TSH.

- Ni zavore TSH. Ciljni TSH 0,27*- 2,0 mIU/L
- Blaga zavora TSH. Ciljni TSH 0,1 mIU/L do spodnje meje referenčnega območja.
- Zmerna in popolna zavora TSH. Ciljni TSH < 0,1 mIU/L.

LOKALNO IN REGIONALNO ZDRAVLJENJE

Solitarni zasevek ali nekaj zasevkov lahko zdravimo s kirurško ekscizijo, z radiofrekvenčno ali krioblacijo, etanolno ablacijo, kemoembolizacijo ali perkutanim obsevanjem še pred začetkom sistemske terapije. S takšnimi posegi lahko zmanjšamo obolevnost in dosežemo dober paliativni učinek.

Kirurško zdravljenje je pomembno za preprečitev zapletov pri tumorjih v osrednjem živčnem sistemu ali osrednjem kompartmentu.

Lokoregionalno zdravljenje se lahko izvrši brez prekinitve sistemskega zdravljenja.

Možganski zasevki

Slikovne preiskave moramo narediti pri bolnikih z zasevki, ki imajo nevrološke simptome. Izolirane možganske zasevke zdravimo kirurško in/ali s perkutanim obsevanjem (tudi stereotaktična radiokirurgija). Multiple možganske zasevke zdravimo s perkutanim obsevanjem in/ali sistemske terapije.

Kostni zasevki

V primeru kopičenja radiojoda v kostnem zasevku bolnika zdravimo z radiojodom.

V poštevh pridejo tudi vertebroplastika (injiciranje cementa), kirurška ekscizija, termoablacija (radiofrekvenčna ali krioblacija), injekcija cementa in/ali perkutano obsevanje.

Bolnike z akutnim simptomom kompresije hrbtenjače urgentno zdravimo s kortikosteroidi in kirurško dekompresijo.

S perkutanim obsevanjem zdravimo tiste bolnike, ki jih ne moremo operirati in imajo simptomatske lezije, ki niso primerne za operativno zdravljenje. Paliativno radioterapijo naredimo z namenom zmanjšanja bolečin in nevroloških simptomov. Obsevanje lahko za daljši čas zmanjša bolečine.

Ob bolečinah v kostnih zasevkih bolnike zdravimo z bifosfonati ali denosumabom. To zdravljenje zmanjša bolečine in prepreči skeletne dogodke. Priporočljivo je zdravljenje z bifosfonati i.v. (na 4 tedne ali 3 mesece) ali denosumabom sc. (na 4 tedne), vsaj 2 leti.

Bolnike z zlomi ali grozečimi zlomi zdravimo kirurško, s termoablacijo, vertebroplastiko (injiciranjem cementa) in/ali s perkutanim obsevanjem.

Pljučni zasevki in zasevki v mediastinumu

Pljučni zasevki so ponavadi številni, pogosto so prisotni tudi zasevki v mediastinalnih bezgavkah.

Drobne miliarne zasevke lahko z radiojodom povsem pozdravimo. Radiojodno zdravljenje uporabljamo pri zasevkih, ki kopičijo radiojod.

Kirurška intervencija je indicirana zaradi lokalnega pritiska na dihalno pot ali zaradi krvavitve. Metastazektomija pride v poštev v primeru oligometastatske bolezni pri bolniku v odličnem stanju zmogljivosti ali kadar zasevki zaradi velikosti ali lokacije povzročajo simptome.

Druge možnosti zdravljenja so: perkutano obsevanje, radiofrekvenčna ablacija, laserska terapija, stentiranje ali sistemska terapija. Radiofrekvenčna ablacija je indicirana, če gre za solitarno lezijo velikosti do 3 cm in bolnik ni v primerni kondiciji za metastazektomijo.

Velik solitaren zasevek v pljučih zdravimo s kirurško resekcijo, majhne periferne zasevke pa z radiofrekvenčno ablacijo. Sistemsko zdravimo številne hitro rastoče zasevke.

Jetrni zasevki

So redki pri diferenciranem raku ščitnice. Zdravimo jih, če so veliki in če rastejo ali povzročajo simptome (driska, bolečine). Solitarne zasevke zdravimo kirurško, z radiofrekvenčno ablacijo

ali perkutanim obsevanjem. Žal so zasevki pogosto številni in v več segmentih, zato kirurški poseg, perkutana ablacija z etanolom ali radiofrekvenčna ablacija pridejo v poštev redkeje kot kemoembolizacija ali sistemsko zdravljenje. Kemoembolizacijo uporabimo, če so zasevki manjši od 30 mm in zajemajo manj od tretjine jeter.

Kožni zasevki

Pojavijo se redko. Zdravimo jih s kirurško ekscizijo, če ta ni mogoča, pa s perkutanim injiciranjem etanola ali perkutanim obsevanjem.

Posebni primeri

Bolečino, mehanično kompresijo ali pretirano izločanje hormonov zdravimo kirurško, radioterapevtsko in sistemsko paliativno.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVIJO DIFERENCIRANEGA RAKA

Verjetnost ponovitve bolezni pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice je odvisna od tega, v katero prognostično skupino sodi bolnik po končanem primarnem zdravljenju (glej razdelitev verjetnosti ponovitve bolezni po ATA) in temu je prilagojeno tudi spremljanje bolnikov.

Daleč najpogosteje se bolezen ponovi v bezgavkah na vratu/mediastinumu (74 %), medtem ko se sistemska ponovitev bolezni zgodi bistveno redkeje (21 %). Najpogostejše mesto sistemske ponovitve bolezni so pljuča (63 %).

Ponovitev bolezni razdelimo v:

- ponovitev v osrednjem vratnem kompartmentu (primarni tumor ali bezgavke osrednjega kompartmenta);
- ponovitev v lateralnem vratnem kompartmentu (bezgavke);
- ponovitev v oddaljenih organih.

Glede na to, kako ponovitev bolezni diagnosticiramo, ločimo biokemično (zvišana serumska koncentracija Tg brez morfološkega substrata) in klinično ponovitev (morfološki substrat z ali brez zvišane serumske koncentracije Tg). Za ponovitev bolezni gre, če je bil bolnik pred tem brez bolezni (Tg manj od 0,2 µg/L in negativne slikovne preiskave), v nasprotnem primeru govorimo o perzistentni bolezni in ne o ponovitvi. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo bolezni imajo zasevke običajno samo v vratnih in/ali mediastinalnih bezgavkah.

Prognoza bolnikov s ponovitvijo bolezni je odvisna od tega, za kakšno ponovitev gre. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo imajo dolgoročno preživetje v 100 %, bolniki z morfološko ponovitvijo pa v 85 %. Bolniki z oddaljenimi zasevki imajo dolgoročno preživetje nižje od 50 %.

Pri bolnikih s ponovitvijo bolezni na vratu je glede na zelo dobra dolgoročna preživetja treba ustrezno prilagoditi pristop, da z zdravljenjem ne povzročimo več škode kot koristi. V osnovi imamo dve možnosti zdravljenja ponovitve bolezni na vratu:

- aktivno spremljanje (bolniki so samo na hormonski supresijski terapiji) in
- kirurško zdravljenje.

Odločitev o načinu zdravljenja mora biti vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju in je do neke mere vedno prilagojena posameznemu bolniku. V pomoč pri odločitvi so dejavniki, povezani z

bolnikom in njegovo boleznijo, kar je povzeto v tabeli 2.

Če se bolezen ponovi v obliki oddaljenih zasevkov, se te zdravi na enak način kot to opisujejo smernice prvega zdravljenja raka ščitnice.

Katere bolnike s ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki samo spremljamo

Samo spremljamo asimptomatske bolnike z zasevki, ki imajo bolezen, refraktarno na radiojod, stabilno ali minimalno progresivno bolezen, številne hude zaplete zdravljenja ali močno napredovale spremljajoče bolezni.

Imeti morajo zavoro TSH in sledimo jih na 3 do 12 mesecev, ko ponavljamo slikovne preiskave.

TNM-KLASIFIKACIJA RAKA ŠČITNICE (8. IZDAJA)*

T-stadij bolezni

TX - primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 - ni znakov tumorja

T1a - tumor ≤ 1 cm, brez ekstratiroidne ekstenzije

T1b - tumor > 1 cm in ≤ 2 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije

T2 - tumor > 2 cm in ≤ 4 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije

T3a - tumor > 4 cm in je omejen na ščitnico

T3b - tumor katerekoli velikosti z makroskopsko vidnim širjenjem v sternotiroidno mišico, sternohoidno mišico ali omohoidno mišico

T4a - tumor katerekoli velikosti s širjenjem izven kapsule ščitnice, če vrašča v podkožna mehka tkiva, grlo, sapnik, požiralnik ali povratni živec

T4b - tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v prevertebralno fascijo ali oklepa arterijo karotis ali žile v mediastinumu

N-stadij bolezni

NX - zasevkov ni mogoče oceniti

N0 - ni zasevkov v bezgavkah;

N1a - zasevki v regiji VI (pretrahealne, paratrahealne, prelarinžalne/delfijske bezgavke);

N1b - zasevki v unilateralnih, bilateralnih ali kontralateralnih vratnih (regija I, II, III, IV ali V) ali retrofaringealnih ali zgornjih mediastinalnih bezgavkah (regija VII).

M-stadij bolezni

M0 - ni oddaljenih zasevkov

M1 - oddaljeni zasevki

Stadij bolezni**Bolniki, ki so ob diagnozi stari manj kot 55 let**

I	Katerikoli T	Katerikoli N	M0
II	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

Bolniki, ki so ob diagnozi stari 55 let ali več

I	T1a	N0/NX	M0
	T1b	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
II	T1a/b	N1a/b	M0
	T2	N1a/b	M0
	T3a/b	katerikoli N	M0
III	T4a	katerikoli N	M0
IVa	T4b	katerikoli N	M0
IVb	katerikoli T	katerikoli N	M1

* AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed., Springer-Verlag, New York, 2010.

Tabela 2: Na odločitev o zdravljenju vplivajo naslednji dejavniki:

Glavni dejavniki	Aktivno spremljanje	Kirurško zdravljenje
Velikost bezgavke	≤ 8 mm osrednji kompartment ≤ 10 mm lateralni kompartment	> 8 mm osrednji kompartment > 10 mm lateralni kompartment
Hitrost rasti bezgavke	< 3 do 5 mm/leto	> 3 do 5 mm/leto
Zasevki v osrednjem kompartmentu in pareza glasilke na nasprotni strani	Stabilna bolezen brez rasti	Napredujoča bolezen, izkušen kirurg
Znani oddaljeni zasevki	Oddaljeni zasevki napredujejo hitreje kot zasevki na vratu.	Oddaljeni zasevki stabilni, zasevki na vratu napredujejo in ogrožajo sosednje vitalne strukture.
Tiroglobulin (koncentracija)	Stabilna	Narašča
Spremljajoče bolezni	Da	Ne
Resne spremljajoče bolezni	Ne	Sposoben prestati operacijo
Bližina/invazija sosednjih vitalnih struktur	Ne	Da
Dobra dolgoročna prognoza	Ne	Da
Bolnik želi operacijo	Ne	Da
Onkolog svetuje operacijo	Ne	Da
Bolezen lahko identificiramo med operacijo	Ne	Da
Biološki dejavniki		
Kopičenje ¹³¹ I	Da (ali terapija z ¹³¹ I)	Ne (razen, če so ostali kriteriji za operacijo)
Agresivna histologija	Ne	Da
Širjenje primarnega tumorja izven ščitnice	Ne	Da
Napredovali začetni T (> 4 cm) in N-stadij	Ne	Da
Perinodalno širjenje ob primarni operaciji	Ne	Da
Molekularni kazalniki agresivnosti tumorja (mutacija BRAF, RAS, RET/PTC in PAX8-PPARG preureditve)	Ne	Da
Kirurški dejavniki		
Prva ponovitev v kompartmentu	Ne	Da
Ponovitev v kompartmentu po več predhodnih operacijah	Stabilna bolezen	Ciljna in omejena disekcija pri napredujoči bolezni ter ogrožanju pomembnih sosednjih struktur.

LITERATURA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer., Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
4. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012;22(4):395-9.
5. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015;25(1):15-27.
6. Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, et al. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. *Onkologija* 2004;8(2):65-72.
7. Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.
8. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, uredniki: World Health Organization classification of tumours of endocrine organs. IARC: Lyon 2017.
9. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, uredniki: Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
10. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
11. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172-179.
12. Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd DR, uredniki: American Joint Committee on Cancer Cancer staging manual, 8th ed. Springer, 2017.
13. CAP Cancer Reporting Protocols (College of American Pathologists). Pridobljeno s spletne strani <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
14. Cancer datasets and tissue pathways (The Royal College of Pathologists). Pridobljeno s spletne strani <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>.
15. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
16. Ali SZ., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 1st ed.. New York: Springer; 2010.
17. Kini SR. Thyroid Cytopathology an Atlas and Text. 1st ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
18. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 463-78.
19. Gabersček S, Zaletel K. Pristop k naključni najdbi v ščitnici. V: Fras Z. Poredoš P, uredniki. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2015, str. 153-6.
20. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622–39.
21. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47: 247–52.
22. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1001-5.
23. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.
24. Besic N, Dremelj M, Pilko G. Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2018 Sep 22;52(4):453-460.
25. Vogrin A, Besic H, Besic N, Music MM. Recurrence rate in regional lymph nodes in 737 patients with follicular or Hürthle cell neoplasms. *Radiol Oncol*. 2016 Jul 19;50(3):269-73.
26. Besic N, Schwarzbartl-Pevec A, Videgar-Kralj B, Crnic T, Gazic B, Marolt Music M. Treatment and outcome of 32 patients with distant metastases of Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2016 Feb 26;16:162.
27. Besic N, Dremelj M, Schwarzbartl-Pevec A, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 13 patients with locally advanced poorly differentiated thyroid carcinoma based on Turin proposal - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2015 Aug 21;49(3):271-8.
28. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2014 Oct 23;14:777.

29. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol*. 2014 Sep 12;12:282.
30. Krhin B, Besic N. Effectiveness of L-thyroxine treatment on TSH suppression during pregnancy in patients with a history of thyroid carcinoma after total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Radiol Oncol*. 2012 Jun;46(2):160-5.
31. Besic N, Auersperg M, Dremelj M, Vidergar-Kralj B, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 16 patients with locally advanced papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):178-84.
32. Besic N, Auersperg M, Gazic B, Dremelj M, Zagar I. Neoadjuvant chemotherapy in 29 patients with locally advanced follicular or Hürthle cell thyroid carcinoma: a phase 2 study. *Thyroid*. 2012 Feb;22(2):131-7.
33. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 2012 Mar 15;105(4):351-6.
34. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):920-8.
35. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):221-5.
36. Besic N, Vidergar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6):577-84.
37. Zagar I, Schwarzbartl-Pevac AA, Vidergar-Kralj B, Horvat R, Besic N. Recombinant human thyrotropin-aided radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res*. 2012;2012:670180.
38. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
39. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2692-700.
40. Pérez-Soto RH, Velázquez-Fernández D, Arellano-Gutiérrez G, Chapa-Ibargüengoitia M, Trolle-Silva AM, Iñiguez-Ariza N, et al. Preoperative and Postoperative Risk Stratification of Thyroid Papillary Microcarcinoma: A Comparative Study Between Kuma Criteria and 2015 American Thyroid Association Guidelines Risk Stratification. *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):857-862.
41. Hodak SP, Duh QY. Commentary on the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Thyroid*. 2020 Jul;30(7):939-941.
42. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jun;43(6):1001-5.
43. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of I-131 Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-470.
44. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):44-51.
45. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):e21-e93.
46. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):3-14.
47. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Thyroid carcinoma: Version 2.2020 – July 15, 2020. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
48. Bešić N., urednik Smernice diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017. Pridobljeno s spletne strani <https://www.onko-i.si/priporocila/arhiv-smernic>.
49. Bešić N, Hocevar M, Bergant D, Vidergar-Kralj, Blatnik O, Kloboves-Prevodnik V, et al. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2017;21(1):36-51.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Prezemite nadzor nad KLL, MCL in WM z zdravilom IMBRUVICA®1-6



ENA TABLETA ENKRAT NA DAN DOMA

Dolgotrajno izboljšanje preživetja po 8 letih spremljanja.²⁻³

Poznan in obvladljiv varnostni profil.²⁻⁶

Enostavno, enkrat dnevno jemanje zdravila na domu.¹

Janssen Oncology

pharmacyclics®
An AbbVie Company

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

imbruvica®
(ibrutinib) tablete

Izkušnje, na katere
se lahko zanesete

KLL=kronična limfocitna levkemija; MCL=limfom pljučnih celic; WM=Waldenströmova makroglobulinemija.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: IMBRUVICA 140 mg/280 mg/420 mg/560 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: 140/280/420 ali 560 mg ibrutiniba, brezvodni koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat (E487), povidon; filmska obloga: makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172 - 140, 420 in 560 mg), rdeči železov oksid (E172 - 280 in 560 mg) **Indikacije:** *Kot samostojno zdravilo:* zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma pljučnih celic (MCL) ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni, zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prešli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemioimunoterapijo. *Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji:* z rituksimabom ali obinutuzumabom za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL)/z bendamustinom in rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prešli vsaj eno vrsto zdravljenja. *V kombinaciji:* z rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov z WM. **Odmerjanje:** Zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablet se ne sme drobiti ali žvečiti. Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil. **MCL:** priporočeni odmerek je 560 mg enkrat na dan. **KLL in WM (samostojno ali v kombinaciji):** priporočeni odmerek je 420 mg enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oz. dokler bolnik zdravilo prenaša. Pri odmerjanju tega zdravila v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti ibrutinib pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar ju je treba vzeti na isti dan. Podrobna navodila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov in za prilagajanje odmerkov v primeru sočasne uporabe z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 in ob pojavu hematološke toksičnosti so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razporedju. Bolnik naj ne jemlje dodatnih tablet, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba pripravkov rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o krvavitvah s trombotičnimi ali brez nje (vključno z manjšimi hemoragičnimi dogodki (podplutbe, krvavitve iz nosu, petehije) ter večimi krvavitvami (gastrointestinalna in intrakranialna krvavitev, hematurija)). Sočasno se ne sme jemati varfarina in drugih antagonistov vitamina K. Izogibati se je treba prehranskim dodatkom (npr. pripravki ribjega olja ali vitamina E). Pri sočasnem zdravljenju z antikoagulantji je potrebna posebna previdnost. Zdravila se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni (odvisno od začasnih prekinitev jemanja zdravila, bolnika skrbno spremljati in po potrebi uvesti podporno ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo). Po prekinitvi zdravljenja z ibrutinibom so poročali o primerih rupture vranice. Opazili so okužbe; bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, nevrotropenja in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe razmislite o standardnih ukrepih za njihovo preprečevanje. Po uporabi ibrutiniba so poročali so o primerih invazivnih glivičnih okužb, vključno s primeri aspergiloze, kriptokokozne in okužbe s *Pneumocystis jirovecii*. Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravila je treba opozoriti o PML, vključno s smrtnimi primeri. PML je treba upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali s poslabšanjem obstoječih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov. Če obstaja sum za PML, je treba opraviti diagnostične preiskave in zdravljenje prekiniti dokler PML ni izključena. Pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom so se pojavili primeri hepatotoksičnosti, reaktivacije virusa hepatitisa B in primeri hepatitisa E, ki so lahko kronične narave, priložje je tudi do odpovedi jeter, vključno s smrtnimi izidi. Pred uvedbo zdravila je treba preveriti delovanje jeter in prisotnost virusa hepatitisa. Poročali so tudi o citopenijah, zato je treba enkrat mesečno določiti celotno krvno sliko. Pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo so poročali o primerih ILD. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo, je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja in upoštevati smernice za prilagajanje odmerjanja. Pri bolnikih, ki so jemali ibrutinib, so poročali tudi o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega poslabšanja. Pri vseh bolnikih je potrebna ocena izhodnega stanja in redno klinično spremljanje glede pojava srčnih bolezni, vključno s srčnimi aritmijami in srčnim poslabšanjem. Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi aritmije ali se na novo pojavi zadihanost, omotica ali omedlevica, je treba klinično pregledati in jim po potrebi posneti EKG. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti. Pred ponovno uvedbo je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem. Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antikoagulantji, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem, je treba temeljito oceniti tveganje za trombotične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmisliti o skrbno nadzorovanem zdravljenju z antikoagulantji. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega poslabšanja. Pri bolnikih, ki so prejeli ibrutinib, so poročali o primerih cerebrovaskularnega insulta, prehodnega ishemičnega napada in ishemične možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez njih. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja do pojava ishemičnih žilnih bolezni oškodovani živčevja večina minila nekaj mesecev. Bolnike z večjo maso tumorja

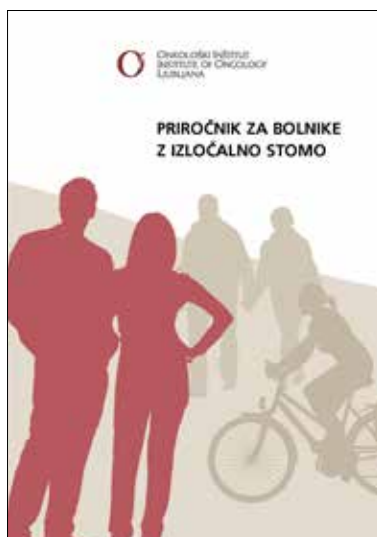
pred začetkom zdravljenja je treba skrbno spremljati zaradi večjega tveganja za pojav sindroma razpada tumorja. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava nemelanomskega kožnega raka. Bolnikom, ki prejemajo ibrutinib, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil. Poročali so tudi o primerih hemofagocitne limfocitocitoze, vključno s smrtnimi primeri. Pri sočasni uporabi z zmernimi/močnimi zaviralci CYP3A4 lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in večjega tveganja za pojav toksičnosti, pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 pa do zmanjšane izpostavljenosti in tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 izogibati. O sočasni uporabi lahko razmislite samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Pri bolnikih, ki morajo jemati zaviralec CYP3A4, je treba skrbno spremljati morebitne znake toksičnega delovanja zdravila; pri tistih, ki jemljejo induktorje CYP3A4 pa znake pomanjkanja učinkovitosti. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sočasna uporaba z zdravili, ki močno/zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabiti močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih/zmernih zaviralcev CYP3A4, je treba odmerek zdravila Imbruvica prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila), bolnike pa skrbno spremljati. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem se je treba izogibati uživanju grenivk in sevilkinih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Imbruvica z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi. Razmisliti velja o uporabi drugih učinkov, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Zdravilo se lahko sočasno uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Topnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. *In vitro* ibrutinib zavira P-glikoprotein in BCRP, zato je treba substrat P-glikoproteina in BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno (npr. digoksin, metoteksat) jemati najmanj 6 ur pred oz. najmanj 6 ur po odmerjanju zdravila Imbruvica. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP (rosuvastatin). V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignomi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, 2 tedensko zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko oralnih kontraceptivov (etiniletradiol in levonorgestrel), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila ne smete uporabljati pri nosečnicah. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem. Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev:** Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželeni učinki:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, sinusitis, sepsa, kriptokokna/pnevmocistična okužba, okužba z aspergilusom, reaktivacija hepatitisa B, nemelanomski kožni raki, okužba sečil, okužba kože, nevrotropenja, trombotična, limfocitoza, anemija, febrilna nevrotropenja, levkocitoza, sindrom levkostaze, ILD, dehidracija, hiperurikemija, sindrom razpada tumorja, omotičnost, glavobol, periferna nevropatija, cerebrovaskularni insult, prehodni ishemični napad, ishemična možganska kap, zamegljen vid, očesna krvavitev, srčno poslabšanje, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahiaritmija, krvavitve, podplutba, petehije, subduralni hematomi, krvavitve iz nosu, diareja, bruhanje, stomatitis, navzea, obstipacija, suha usta, odpoved jeter, izpuščaji, angioedem, panikulitis, nevrotrofne dermatoze, urtikarija, eritem, lomljenje nohtov, Stevens-Johnsonov sindrom, artralgiya, mišičnoskeletne bolečine, zvišana telesna temperatura, periferni edem, zvišanje kreatinina v krvi (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) **Način in režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki Imetnika DZP v Sloveniji:** Janssen & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana **Datum zadnje revizije besedila:** 2. december 2021

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Viri:

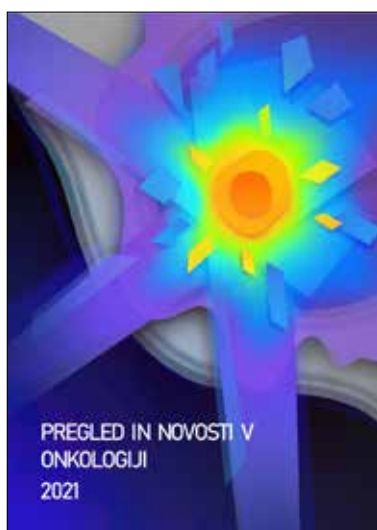
1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMBRUVICA® (ibrutinib).
2. Byrd JC et al. Clin Cancer Res. 2020 Aug 1;26(15):3918-3927.
3. Burger JA, et al. Leukemia 2020;34(3):787-798.
4. Munir T, et al. Am J Hematol 2019;94(12):1353-1363.
5. Treon SP, et al. Haem Onc 2019;37(S2):184-185.
6. O'Brien S, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(10):648-657.

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov



PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

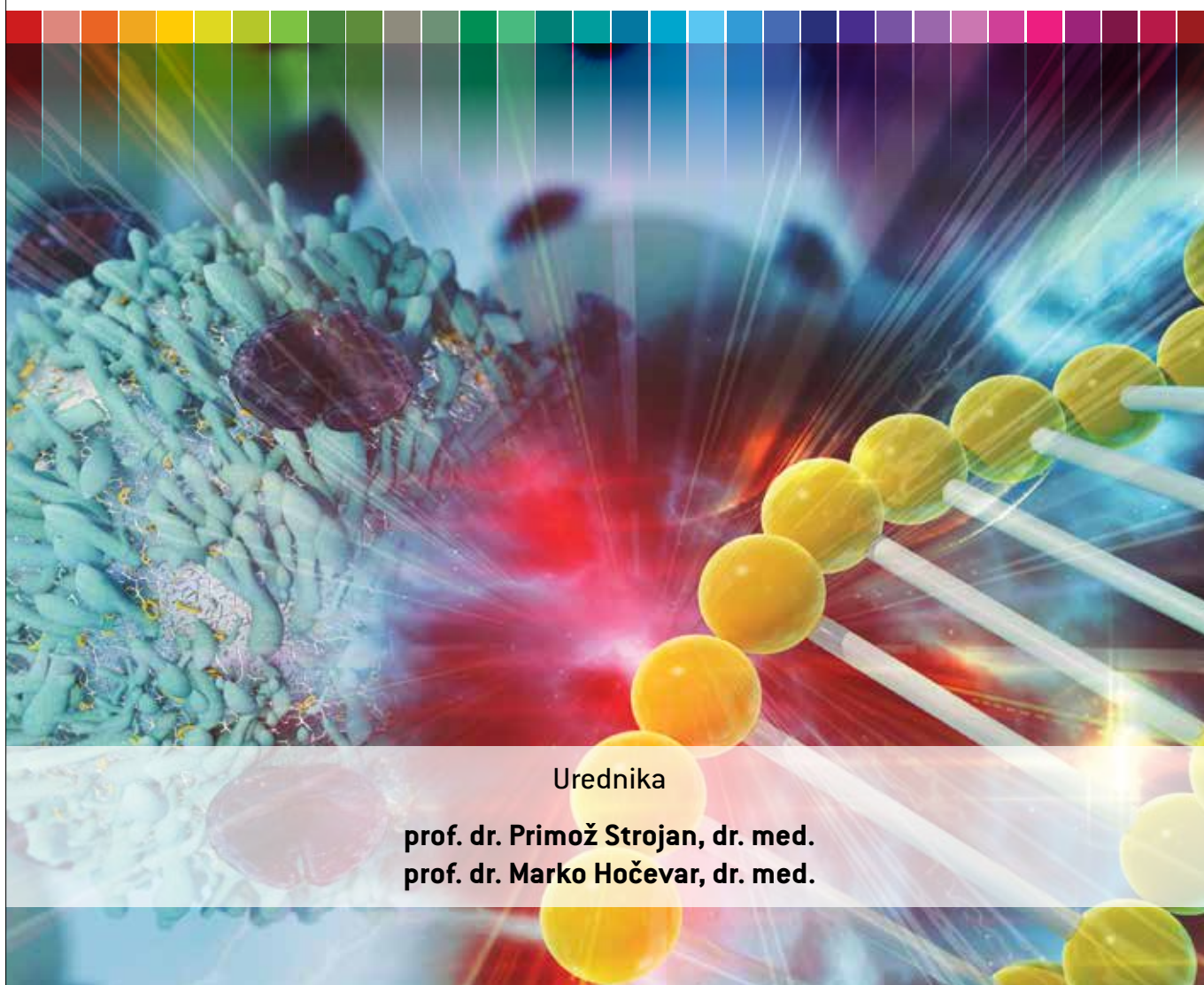


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojani, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal učbenik Onkologija, ki ponuja celovit vpogled v področje onkologije: od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Izdan je v elektronski obliki (pdf format). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM

ZBOLELIH V LETIH 1997–2016 V SLOVENIJI

Vesna Zadnik
Katarina Lokar

Tina Žagar
Amela Duratović Konjević

Sonja Tomšič
Branko Zakotnik

Publikacija Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji je na voljo tudi na spletu: www.onko-i.si/rrs.

Dostopna je tudi v angleškem jeziku.



Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja v vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinarni časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih ter tudi socialne in etične probleme.

Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana (www.onko-i.si/onkologija). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

V skladu z Nacionalno strategijo odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji revija Onkologija podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov. Odprti podatki so dragocen potencial za nadaljnjo rabo in omogočajo preverjanje ter ponovljivost znanstvenih sklepov. Objava lastnih podatkov je priporočljiva, vendar se zanjo odloča vsak avtor sam. Uredništvo revije avtorjem omogoča tehnično podporo pri shranjevanju podatkov v repozitoriju DIRROS. V kolikor so podatki občutljive narave (varovanje intelektualne lastnine oz. ne razkrivanja ogroženih skupin ipd.), so mogoče tudi druge oblike dostopa/zaščite: anonimizacija, kontroliran in reguliran dostop. Zbirka podatkov dobi svoj kataložni zapis v COBISSu, svojo tipologijo (2.20 - zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus)

ter stalni identifikator DOI. Avtorji raziskovalnih podatkov pri tem obdržijo materialne avtorske pravice.

Avtor za objavo raziskovalnih podatkov lahko po svoji presoji izbira tudi med vsemi drugimi primernimi repozitoriji. Obsežen seznam je dosegljiv na spletnih straneh Registra repozitorijev raziskovalnih podatkov (www.re3data.org). Če svojih podatkov avtor ne želi objaviti v podatkovnih repozitorijih, ti pa so potrebni pri preverjanju znanstvenih sklepov prispevka, mora te podatke pri predložitvi prispevka uredništvu oddati dodatno. Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

Honorarji avtorjev in stroški objav

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sinteziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko

povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovenščini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami ((1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo **vancouverški način citiranja**.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al. Elektronske povezave je treba preveriti.

Primeri za citiranje literature:

Primer za knjigo:

- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2005.

Primer za poglavje iz knjige:

- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, urednik. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Primer za članek iz revije:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract 2001; 50: 589–94.

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. Globe 1998; 2: 8–10.

Primer za članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. Br Med J 2001; 322: 27–8.

Primer za članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Primer za članek iz zbornika referatov:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

- Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Primer za elektronske vire:

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 13. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.equatornetwork.org/>.
- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15. 7. 2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Primer za zaključeno znanstveno zbirko podatkov:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP_KAJEN06_V1.

Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 6.5.2020

NOV STANDARD ZA mOS PRI UROTELIJSKEM KARCINOMU

Zdravilo BAVENCIO je indicirano kot monoterapija za VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE V PRVI LINIJI za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala.¹



Samo za strokovno javnost

Merck, d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana.
Pfizer Luxembourg SARL, Branch Office Ljubljana
Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

Ni za nadaljno distribucijo.

Prosimo, da se pred predpisovanjem in izdajanjem morebitno omerjenih zdravil seznanite s celotnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila.

UC = (urothelial carcinoma) urotelijski karcinom

*Datum zaključka zajema podatkov: 19. januar 2020. V skupini z zdravilom BAVENCIO + BSC je zdravljenje mediano trajalo 25,3 tedna (razpon: 2,0 – 173,9) in v skupini z BSC 13,1 tedna (razpon: 0,1 – 168,4).²

BSC = (best supportive care) najboljša podpora oskrba, CI = (confidence interval) interval zaupanja, mOS = (median overall survival) mediano celokupno preživetje, HR = (hazard ratio) razmerje ogroženosti.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, oktober 2021.
2. Merck: interni podatki.

MERCK

Pfizer

SI AVBL-00014-02/2022

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z akitinibom indicirano kot zdravilo prve izbire za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in artikularijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z

infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: februar 2022

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

SKRAJŠAJTE ČAS ZDRAVLJENJA NA 3–5 MINUT¹.Poslovite se od dolgotrajnih infuzij.
Tukaj je DARZALEX[®] SC!

V primerjavi z dolgotrajnimi infuzijami IV oblike zdravila, DARZALEX[®] SC skrajša čas zdravljenja v le 3-5 minutno subkutano aplikacijo, pri tem pa zagotavlja primerljivo učinkovitost in varnost z manj pogostimi in blažjimi infuzijskimi reakcijami.¹⁻⁵

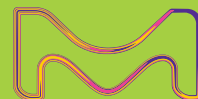


SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

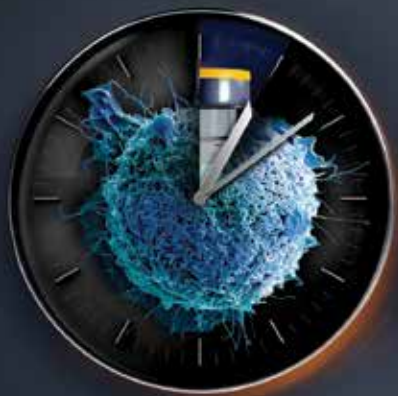
Ime zdravila: DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje **Kakovostna in količinska sestava:** daratumumab, rekombinanta humana hialuronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitol 20, sorbitol (E420), voda za injekcije **Indikacije:** **Diseminirani plazmocitom:** V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom, melfalanom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtolgno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za avtolgno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje. V kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje z zaviralcem proteasoma in lenalidomidom in so bili neodzivni na lenalidomid ali za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dve zdravljenji z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dve zdravljenji z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob ali po prejetju zadnjega zdravljenja. Kot monoterapijo za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralce proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob ali po prejetju zadnjega zdravljenja. **Amiloidoza lahkih verig (AL):** v kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkrito sistemske AL. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za reanimacijo. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo daratumumab z i.v. formulacijo, je mogoče zdravilo v obliki raztopine za s.c. injiciranje uporabiti kot zamenjavo za i.v. formulacijo daratumumaba in ga vnesti pri naslednjem odmerku po razporedju. Za zmanjševanje tveganja za infuzijsko reakcijo pri odmerjanju daratumumaba je treba bolnikom pred infundiranjem in po njem aplicirati ustrezna zdravila. **Diseminirani plazmocitom:** Razpored odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (Rd) oziroma s pomalidomidom in deksametazonom (Pd) (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji: Priporočeni odmek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedju: enkrat na teden (1. do 8. teden), vsak drugi teden (9. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (6-tedenski krog zdravljenja): Priporočeni odmek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedju: enkrat na teden (1. do 6. teden), vsak tretji teden (7. do 54. teden), vsak četrti teden (od 55. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Bortezomib se daje dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu v prvem 6-tedenskem krogu, nato pa enkrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu naslednjih osem 6-tedenskih krogov. Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (4-tedenski krog zdravljenja) za zdravljenje novo odkritih bolnikov, ki so primerni za avtolgno presaditev matičnih celic: Priporočeni odmek v obliki raztopine za s.c. injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedju: indukcijska faza (1. do 8. teden-1 x na teden, 9. do 16. teden-vsak drugi teden), prekinitev za visokodermno kemoterapijo in avtolgno presaditev matičnih celic, konsolidacijska faza (1. do 8. teden-vsak drugi teden). Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (Vd) (3-tedenski krog zdravljenja): Priporočeni odmek v obliki raztopine za s.c. injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedju: enkrat na teden (1. do 8. teden), vsak drugi teden (9. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema sočasno s tem zdravilo preberite ustrezan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila, ga mora prejeti čimprej, nadaljnji razpored odmerjanja pa je treba prilagoditi tako, da se interval med odmerki ne spremeni. Zmanjševanje odmerka tega zdravila ni priporočljivo. V primeru hematološke toksičnosti bo morda potrebno odmerjanje odložiti, da se krvna slika lahko izboljša. Za obvladovanje infuzijskih reakcij v kliničnih študijah ni bilo treba prilagajati hitrosti odmerjanja ali odmerka daratumumaba v obliki raztopine za s.c. injiciranje. Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije je treba bolnikom 1-3 ure pred odmerjanjem tega zdravila aplicirati premedikacijska zdravila. Za pripronočasna zdravila za premedikacijo pred infuzijo in po njej preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster je treba razmisлити o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ter pri starejših bolnikih, odmerkov ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Prilaganje odmerka glede na telesno maso zaenkrat ni priporočljivo. **Način uporabe:** Zdravilo je namenjeno s.c. uporabi. Aplicirajte se s.s. injekcijo v predpisanih odmerkih. Da bi preprečili zamašitev igle, injekcijsko iglo za s.c. injiciranje (hipodermično iglo) ali komplet za s.c. infundiranje namestite na injekcijsko brizgo tik pred injiciranjem. 15 ml zdravila DARZALEX v obliki raztopine za s.c. injiciranje injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu približno 7,5 cm levo ali desno od popka, injiciranje pa naj traja približno 3-5 minut. Tega zdravila v obliki raztopine za s.c. injiciranje ne injicirajte v druge predele telesa, ker o tem ni na voljo nobenih podatkov. Pri naslednjih injicijah menjajte mesto injiciranja. Zdravila se v nobenem primeru ne sme injicirati na mesta, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito

občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine. Če bolnika boli, za nekaj časa prekinite ali upočasnite injiciranje. Če s počasnejšim injiciranjem bolečine ni mogoče ublažiti, lahko preostanek odmerka aplicirate na drugem mestu injiciranja na isto mesto kot zdravilo DARZALEX. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na daratumumab ali katero koli pomožno s. nov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Zdravilo lahko povzroči hude in/ali resne infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Bolniki morajo pred prejemom injekcije prejeti premedikacijo z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi, pri tem pa je bolnike treba spremljati in jim svetovati glede infuzijskih reakcij, zlasti med apliciranjem in po apliciranju prve in druge injekcije. Za zmanjševanje tveganja pozne infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom po infuziji zdravila dati peroralni kortikosteroid. Zdravilo lahko poslabša nevropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje. Pri bolnikih z anamnezno KOPB je treba razmisлити o uporabi zdravil, apliciranih po injiciranju (kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov). Zdravilo lahko poslabša nevropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje, zato je treba bolnike spremljati glede znakov okužbe. Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni. Rezultati indirektnega Coombsovega testa so lahko pozitivni zaradi daratumumaba do 6 mesecev po zadnji infuziji daratumumaba. Treba je vedeti, da na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu. Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh. Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba opraviti tipizacijo in presajanje krvi. Zdravljenje z daratumumabom ne vpliva na genotipizacijo eritrocitov, zato jo je mogoče opraviti tudi med zdravljenjem. Daratumumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1 kapa, ki ga lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za klinično spremljanje endogenega M-proteina. Ta motnja lahko vpliva na določanje popolnega odgovora na zdravljenje in napredovanje bolezni pri nekaterih bolnikih z IgG1 kapa proteini diseminiranega plazmocitoma. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo so poročali o reaktivaciji virusa HBV, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, zato je treba pred uvedbo tega zdravila pri vseh bolnikih preveriti prisotnost virusa HBV. Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 120 kg, obstaja možnost, da bo zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za s.c. injiciranje manj učinkovito. To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmek. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izočanje daratumumaba iz telesa. Ocena klinične farmakokinetike, ki so jo opravili z i.v. ali s.c. formulacijo daratumumaba in lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom, melfalanom, prednizonom, karfilzomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom ni pokazala klinično pomembnih interakcij med daratumumabom in navedenimi učinkovinami iz skupine malih molekul. Daratumumab se veže na protein CD38 na eritrocitih in vpliva na rezultate testiranja kompatibilnosti krvi, kar vključuje presajalne teste za ugotavljanje prisotnosti protiteles in NAT (kar onemogoči vezavo daratumumaba), ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z diotretiolom (DTT) (kar onemogoči vezavo daratumumaba), ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z diotretiolom, uporabi enote po Kellu negativne krvi. Razmisлите lahko tudi o uporabi fenotipizacije ali genotipizacije. Daratumumab lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za sprožitev monoklonskega imunoglobulina in imunofiksacije, kar lahko vpliva na začetno oceno popolnega odziva po IMWG kriterijih. Kadar obstaja sum vpliva daratumumaba je treba pri bolnikih z dolgotrajnim zelo dobrim delnim odzivom, razmisлити o uporabi validiranih analiz imunofiksacije, specifičnih za daratumumab, da bi lahko razlikovali daratumumab od katerega koli drugega endogenega M-proteina v bolnikovem serumu in s tem omogočili določanje popolnega odziva. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z daratumumabom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatkov o uporabi daratumumaba pri nosečnicah ni ali so omejeni. Uporaba zdravila ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odojčeti se je treba, ali prekiniti dojenje ali prekiniti/vzdržati se zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico. Podatkov za ugotovitev morebitnega vpliva daratumumaba na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo nima vpliva ali ima zmanjševanje vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju strojev. **Neželeni učinki:** okužba zgornjih dihal, pljučnica, bronhitis, okužba sečil, gripa, sepsa, okužba s citomegalovirusom, reaktivacija virusa hepatitis B, nevropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija, levkopenija, hipogamaglobulinemija, anafilaktična reakcija, zmanjšana apetit, hiperhipoglikemija, dehidracija, periferna senzorična nevropatija, glavobol, parestezija, sinkopa, atrijska fibrilacija, hipertenzija, kašelj, dispneja, pljučni edem, navzea, driska, obstipacija, bruhanje, pankreatitis, izpuščaj, pruritus bolečine v hrbtu, mišični krči, periferni edem, utrujenost, zvišana telesna temperatura, astenija, mrzecenje, ledčica/reakcije na mestu injiciranja, infuzijske reakcije (vsi neželeni učinki so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV; Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** H **Datum zadnje revizije besedila:** 24. 2. 2022 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila z podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.**

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila DARZALEX[®] SC (daratumumab). 2. Chari A, et al. Poster predstavljen na 61st American Society of Hematology annual meeting & exposition; December 7–10, 2019; Orlando, Florida. Poster 3152. 3. Mateos MV, et al. N Engl J Med. 2018;378(6):518–528. 4. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2016;375(14):1319–1331. 5. Mateos MV, et al. Lancet Haematol. 2020;7(5):e370–e380.



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG protitelo.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m².

Kontraindikacije: Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3 . stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske.

Neželeni učinki: Zelo pogosti ($\geq 1/10$): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmernе reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Truxima[®]

rituksimab

Truxima[®], Zanesljiva pot v vašo prihodnost



Priljubljeno v Sloveniji, april 2021. SI.22.TRU.19

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.



OKTAL PHARMA
Vaša najboljša izbira

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVIL | Truxima 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Truxima 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje | Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)!

Sestava: Truxima 100 mg: Ena 10-mL viala vsebuje 100 mg rituksimaba. Truxima 500 mg: Ena 50-mL viala vsebuje 500 mg rituksimaba. Rituksimab je z genskim inženirstvom iz ovarijev kitajskega hrčka pridobljeno monoklonsko protiteleso. **Terapevtske indikacije:** Truxima je pri odraslih indicirana za indikacije: 1. **ne-Hodgkinov limfom (NHL):** za zdravljenje predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s stadijem III in IV folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo. V kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov (starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let) s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega difuznega velikoceličnega limfoma B, Burkittovega limfoma (BL)/Burkittovega levkemije ali Burkittovemu podobnega limfoma. 2. **kronična limfocitna levkemija (KLL):** v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. 3. **Revmatoidni artritis (RA):** v kombinaciji z metoteksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim RA, ki niso zadostno odgovorili na druga imunosupresivna zdravila (DMARD), vključno z enim ali več zaviralci TNF, ali jih niso prenašali. 4. **Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis:** v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA) in z mikroskopskim poliangiitisom (MPA). V kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri pediatričnih bolnikih (starih od ≥ 2 do < 18 let) s hudo, aktivno GPA (Wegenerjevo granulomatozo) in MPA. 5. **Navadni pemfigus (pemphigus vulgaris):** za zdravljenje bolnikov z zmernim do hudim navadnim pemfigusom. **Odmerjanje in način uporabe:** rituksimab je treba dati pod nadzorom izkušnega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za ožvljavljanje nemudoma na voljo. Način uporabe: rituksimab je namenjen za intravensko uporabo. Priprave infuzijske raztopine ne smejo dati v obliki hitre i.v. infuzije ali bolusa. **Premedikacija:** pred uporabo rituksimaba mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin. Glede premedikacije posameznih skupin bolnikov in pri določeni indikaciji glejte celotni SmPC. **Pediatrična populacija:** pediatrični bolnikom z GPA ali MPA je treba pred prvimi i.v. infundiranjem rituksimab i.v. dati metilprednizolon 30 mg/kg/dan (odmerek ne sme preseči 1 g/dan) za zdravljenje hudih simptomov vaskulitisa. Pred prvimi infundiranjem rituksimab je mogoče dati do tri dodatne dnevne odmerke metilprednizolona 30 mg/kg i.v. Pri pediatričnih bolnikih z GPA ali MPA je med zdravljenjem z rituksimabom v obdobju od rojstva do starosti < 6 mesecev. **Bolniku je treba ob vsaki infuziji rituksimaba dati opozorilno kartico za bolnika: Rvmatoidni artritis:** Cikel zdravljenja z rituksimabom je sestavljen iz dveh 1.000 mg i.v. infuzij, v naslednjih ciklih zdravljenja pa dajemo 1. dan 500 mg/2 telesne površine, skupaj 6 ciklov. Kemoterapijo dajemo po infuziji Truxime. **Bolniku je treba ob vsaki infuziji rituksimaba dati opozorilno kartico za bolnika: Rvmatoidni artritis:** Cikel zdravljenja z rituksimabom je sestavljen iz dveh 1.000 mg i.v. infuzij. Priporočeni odmerek rituksimaba je 1.000 mg z i.v. infuzijo, čemur sledi druga i.v. infuzija 1.000 mg 2 tedna pozneje. **Granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA):** Indukcija remisije pri odraslih: priporočeno odmerjanje rituksimaba za indukcijo remisije pri zdravljenju odraslih bolnikov z GPA in MPA je 375 mg/m² telesne površine v i.v. infuziji 1 krat na teden 4 tedne (skupaj štiri infuzije). **Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih:** po indukciji remisije z rituksimabom se vzdrževalnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z GPA in MPA ne sme začeti prej kot 16 tednov po zadnji infuziji rituksimaba. Po indukciji remisije z drugimi imunosupresivi, ki spadajo v okvir običajnega zdravljenja, je treba vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom začeti v 4-tedenskem obdobju remisije bolezni. Rituksimab je treba dati v dveh 500-mg i.v. infuzijah, med katerima mora biti 2-tedenski presledek; temu sledijo 500-mg i.v. infuzije na 6 mesecev. Bolniki morajo rituksimab prejemati vsaj 24 mesecev po doseženi remisiji (odstotnost kliničnih znakov in simptomov). Pri bolnikih z redvijo je treba razmisliti o dolgotrajšem vzdrževalnem zdravljenju z rituksimabom, do 5 let. **Navadni pemfigus:** Bolniki, ki prejemajo rituksimab, morajo ob vsaki infuziji dobiti opozorilno kartico za bolnika. Priporočeni odmerek rituksimaba za zdravljenje navadnega pemfigusa je 1.000 mg v i.v. infuziji, ki ji sledi druga i.v. infuzija 1.000 mg. Uporablja se v kombinaciji z glukokortikoidi, katerih odmerke postopoma zmanjšujemo. **Vzdrževalno zdravljenje:** vzdrževalno infuzijo 500 mg i.v. je treba uporabiti v 12. in 18. mesecu in nato vsakih 6 mesecev, če je treba na podlagi klinične ocene. Zdravljenje redvijo: v primeru redvija lahko bolniki dobio 1.000 mg i.v. Nadaljnje infuzije se lahko dajo po preteku najmanj 16 tednov po prejšnji infuziji. **Starejši (> 65 let):** odmerka ni treba prilagoditi. **Pediatrična populacija (ne-Hodgkinov limfom):** pri pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let, s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Priporočeni odmerek rituksimaba se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim limfomom B v obdobju od rojstva do starosti < 6 mesecev. **Za natančno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z ne-Hodgkinovim limfom po ciklih glejte Preglednico 1 v SmPC. Za načrt zdravljenja pediatričnih bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom: sočasno zdravljenje s kemoterapijo in rituksimabom glejte Preglednico 2 v SmPC. Granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA) Indukcija remisije:** priporočeno odmerjanje rituksimaba za indukcijo remisije pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s hudo, aktivno GPA ali MPA je 375 mg/m² telesne površine v i.v. infuziji enkrat na teden 4 tedne. Rituksimab se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, s hudo, aktivno GPA ali MPA, ker obstaja možnost neustreznega imunskega odziva na cepljenje proti pogostim s cepivi preprečljivim otroškim boleznim (npr. proti ospicam, mumpsu, rdečkam in poliomielitisu). Bolniki s klinično pomembno srčno-žilno boleznijo, vključno z aritmijami, ali resno reakcijo, povezano z infuzijo na katero koli biološko zdravilo ali na rituksimab, ne smejo prejeti hitreje infuzije. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali na katero koli drugo pomožno snov, aktivne, hude okužbe, bolniki, ki so hudo imunsko oslabil, hudo srčno popuščanje (razred IV po klasifikaciji NYHA) ali huda, neobvladljiva bolezen srca. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljene zdravila. **Progredivna multifokalna levkoencefalopatija (PML):** vsem bolnikom, ki se z rituksimabom zdravijo za RA, GPA, MPA ali navadnega pemfigusa, je treba ob vsaki infuziji dati opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje za bolnika pomembne podatke o varnosti glede možnega povečanja tveganja za okužbo, vključno s PML. Pri uporabi rituksimaba so poročali o zelo redkih smrtnih primerih PML. Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabiti rituksimaba dokončno ukiniti. **ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija: Reakcije, povezane z infuzijo:** rituksimab lahko spremlja reakcije, povezane z infuzijo, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Glede opozoril in zdravljenja reakcij povezanih z infuzijo glejte celotni SmPC. **Srčne bolezni:** pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z znanimi srčnimi boleznimi in/ali kardiotoksične kemoterapije skrbno nadzorovati. **Hematološka toksiciteta:** potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Med zdravljenjem z zdravilom rituksimab je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko. **Okužbe:** med zdravljenjem s rituksimabom se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi. Rituksimaba se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami). **Cepjenje:** varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z rituksimabom pri bolnikih z NHL in KLL niso proučevali in cepjenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. **Kožne reakcije:** opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so v nekaterih primerih končali s smrtjo. Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z rituksimabom, je treba zdravljenje prekiniti. **Pediatrična populacija:** za bolnike, mlajše od 3 let, je na voljo le malo podatkov. RA, granulomatoza s poliangiitisom (GPA), mikroskopski poliangiitis (MPA) in navadni pemfigus: **Bolniki z RA, ki še niso prejeli metoteksata:** uporaba rituksimaba pri bolnikih, ki še niso prejeli metoteksata, ni priporočljiva, ker ni bilo dokazano ugodno razmerje med koristjo in tveganji. Reakcije, povezane z infuzijo: rituksimab lahko povzroči reakcije, povezane z infuzijo, ki nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. O podatkih pridobljenih v obdobju trženja prosimo glejte celotni SmPC. Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati. **Interakcije:** pri bolnikih s KLL sočasna uporaba rituksimaba ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosfamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko rituksimaba. Sočasna uporaba metoteksata pri bolnikih z RA ni vplivala na farmakokinetiko rituksimaba. Bolniki s prisotnimi humanimi protitimijski protitelesi (HAMA) ali proti zdravilu (ADA) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravijo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi. **Neželeni učinki:** Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili: z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja). Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reakcijah virusa hepatitis B in PML. Za opis izbranih neželenih učinkov ter povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg pri bolnikih z NHL in KLL, RA in pri bolnikih z navadnim pemfigusom, ki so prejeli rituksimab glejte celotni SmPC. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovensceva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazpm.si, spletna stran: www.jazpm.si. Način in režim izdaje zdravila: H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišničnih. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Madžarska; Datum zadnje revizije besedila: 02/2022. Za dodatne informacije pokličite pooblaščenega predstavnika: OPH Oktal Pharma d.o.o., Pot k sejnišču 26a, 1000 Ljubljana, tel: 01/5192 922; Datum priprave informacij: februar 2022. SI.22.TRU.12



GAVRETO®

► Monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) s preureditvijo gena RET (*rearranged during transfection*), ki predhodno še niso bili zdravljeni z zaviralcem RET.¹



Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gavreto je dosegljiv na povezavi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_sl.pdf

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si poglejte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

GAVRETO®
pralsetinib | 100mg kapsule

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Gavreto

Ime zdravila: Gavreto 100 mg trde kapsule. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pralsetiniba. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Gavreto je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) s preureditvijo gena RET (*rearranged during transfection*), ki predhodno še niso bili zdravljeni z zaviralcem RET. **Odmerjanje in način uporabe:** Izbira bolnikov za zdravljenje napredovalega NDRP s preureditvijo gena RET mora temeljiti na validirani testni metodi. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek pralsetiniba je 400 mg enkrat na dan na prazen želodec. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih neželenih učinkov. **Prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov:** Za obvladanje neželenih učinkov pride v poštev prekinitev zdravljenja z zmanjšanjem odmerka ali brez njega. Bolnikom je mogoče odmerek zmanjševati po 100 mg do najmanjšega odmerka 100 mg enkrat na dan. **Način uporabe:** Zdravilo Gavreto je namenjeno za peroralno uporabo. Trde kapsule morajo bolniki pogotiti cele s kozarcem vode na prazen želodec. Bolniki ne smejo jesti vsaj dve uri pred jemanjem pralsetiniba in vsaj eno uro po njem. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč:** Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli pralsetinib, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih primerih pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč. Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika nemudoma obvestiti o novonastalih dihalnih simptomih ali poslabšanju takšnih simptomov. Pri bolnikih z akutnimi dihalnimi simptomi ali poslabšanjem dihalnih simptomov s sumom na pnevmonitis/intersticijsko bolezen pljuč je treba opraviti ustrezno diagnostiko, da se izključijo drugi možni vzroki. Če je ocenjeno, da je pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč povezana s pralsetinibom, je treba glede na izrazitost potrjenega pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč odmerjanje zdravila Gavreto prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti. **Hipertenzija:** V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s pralsetinibom, opažali hipertenzijo. Z zdravljenjem povezano hipertenzijo so najpogosteje obvladovali z antihipertenzivnimi zdravili. Bolnikom z neurejeno hipertenzijo se ne sme uvesti zdravljenja z zdravilom Gavreto. Če obstoječo hipertenzijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto ustrezno urediti. Krvni tlak je priporočljivo preverjati po 1 tednu, nato pa vsaj enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Uvesti je treba antihipertenzivno zdravljenje oziroma ga prilagoditi, kot je primerno. Glede na to, kako izrazita je hipertenzija, opažena med zdravljenjem z zdravilom Gavreto, je treba odmerjanje zdravila prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti. **Zvišanja transaminaz:** Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli pralsetinib, so poročali o hudih primerih zvišanja transaminaz. Vrednosti ALT in AST je treba preveriti pred uvedbo zdravila Gavreto, nato na 2 tedna prve 3 mesece, potem pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Glede na to, kako izrazito je zvišanje transaminaz, opaženo med zdravljenjem z zdravilom Gavreto, je treba odmerjanje zdravila prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti. **Krvavitve:** Pri zdravljenju z zdravilom Gavreto se lahko pojavijo hude krvavitve, vključno s smrtnimi. Pri bolnikih z življenjsko ogrožajočimi ali ponovljenimi hudimi krvavitvami je treba zdravljenje z zdravilom Gavreto dokončno ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gavreto v kliničnih preskušanjih, so opažali podaljšanje intervala QT. Zato morajo imeti bolniki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto interval QTc ≤ 470 ms in serumske elektrolite v normalnem območju. Hipokaliemijo, hipomagnezijo in hipokalcemijo je treba korigirati tako pred zdravljenjem z zdravilom Gavreto kot med zdravljenjem z njim. Elektrokardiogram in elektrolite v serumu je treba kontrolirati ob koncu prvega tedna in prvega meseca zdravljenja z zdravilom Gavreto, nato pa občasno, kot je klinično indicirano, odvisno tudi od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Pralsetinib je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo motenj srčnega ritma ali podaljšanja intervala QT, prav tako tudi pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4 ali zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT/QTc. Morda bo treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Gavreto, prilagoditi odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podnost in nosečnost:** Moški, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Gavreto in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da med zdravljenjem z zdravilom Gavreto ne smejo zanositi. Ženske morajo med zdravljenjem s pralsetinibom uporabljati visoko učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kajti pralsetinib lahko povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije. Uporabo učinkovite kontracepcije je treba nadaljevati vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Farmakokinetično medsebojno delovanje:** Podatki *in vitro* kažejo, da se pralsetinib presnovi predvsem s CYP3A4 in prenaša s P-gp. Zato lahko spodbujevalci in zaviralci CYP3A4 in P-gp spremenijo koncentracijo pralsetiniba v plazmi. **Učinkovine, ki lahko vplivajo na pralsetinib:** **Močni zaviralci CYP3A4 ali kombinacija zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4:** Sočasna uporaba pralsetiniba z močnim zaviralcem CYP3A4 ali kombinacijo zaviralca P-gp in močnega zaviralca CYP3A4 lahko poveča koncentracijo pralsetiniba v plazmi, to pa lahko poveča pojavnost in izrazitost neželenih učinkov pralsetiniba. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi pralsetiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 ali kombinaciji zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 ali kombinaciji z zaviralci P-gp in močnimi zaviralci CYP3A4 ni mogoče izogniti, zmanjšajte trenutni odmerek pralsetiniba. **Močni spodbujevalci CYP3A4:** Sočasna uporaba pralsetiniba z močnim spodbujevalcem CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo pralsetiniba v plazmi, to pa lahko zmanjša učinkovitost pralsetiniba. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi pralsetiniba z močnimi spodbujevalci CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, povečajte odmerek pralsetiniba. **Občutljivi substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 in MATE2-K z ozkim terapevtskim indeksom:** Sočasno dajanje pralsetiniba lahko spremeni izpostavljenost občutljivim substratom encimov CYP in zgoraj naštetim prenašalcem. Zdravilom, ki so substrati omenjenih encimov CYP in prenašalci z ozkim terapevtskim indeksom, se je treba izogibati. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so bili anemija, zvišana aspartataminotransferaza, nevtropenija, zaprtje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, levkopenija, zvišana alanin-aminotransferaza in hipertenzija. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili pljučnica, pnevmonitis in anemija. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Verzija: 1.0/22.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana
Samo za strokovno javnost.

M-SI-00000413(v1.0) Datum priprave informacije: februar 2022.

LUMYKRAS® (sotorasib)



Po 40-letnem prizadevanju za odkritje zdravila za zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) z mutacijo KRAS G12C, za katere v dobi personalizirane medicine do sedaj ni bilo na voljo tarčnega zdravljenja¹ je

ZDRAVILO LUMYKRAS®[▼] SEDAJ ODOBRENO V EVROPSKI UNIJI.

- Dovoljenje je bilo izdano v interesu javnega zdravja in zaradi prepričljivih dokazov.²
- Od začetka registracijskega postopka do pozitivnega mnenja odbora CHMP pri Evropski agenciji za zdravila je trajalo le 10 mesecev.^{3,4}
- Več kot 4000 bolnikov po svetu je že vključenih v različne programe dostopa do zdravljenja.¹

OSVETLITE POT NAPREJ Z ZDRAVILOM LUMYKRAS®[▼] – INOVATIVNIM ZDRAVLJENJEM ZA BOLNIKE Z NAPREDOVALIM NDRP Z MUTACIJO KRAS G12C.⁵

LUMYKRAS® 120 mg filmsko obložene tablete (sotorasib)

SKRAJSAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Poročati je potrebno o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila.

SESTAVA ZDRAVILA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg sotorasiba. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) z mutacijo KRAS G12C, pri katerih je bolezen napredovala po vsaj eni predhodni liniji sistemskega zdravljenja. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pred uvedbo zdravljenja je treba z validiranim testom potrditi prisotnost mutacije KRAS G12C. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 960 mg sotorasiba (osem 120 mg tablet) enkrat dnevno, vsak dan ob istem času. Zdravljenje se priporoča do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. **Izpušeni odmerki ali bruhanje:** Če je od načrtovanega odmerka preteklo manj kot 6 ur, mora bolnik vzeti odmerek kot običajno. Če je od načrtovanega odmerka preteklo več kot 6 ur, bolnik ne sme vzeti odmerka. Zdravljenje mora nadaljevati naslednji dan, kot je predpisano. Če bolnik po zaužitju zdravila LUMYKRAS bruha, tisti dan ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora zdravljenje nadaljevati naslednji dan, kot je predpisano. **Prilaganje odmerka:** Odmerjanje je treba prilagajati glede na toksičnost zdravila LUMYKRAS. Za stopnje zmanjšanja odmerka in prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov mod zdravljenjem glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Če se pojavijo toksični učinki, je odmerek dovoljeno zmanjšati največ dvakrat. Če bolniki ne prenašajo najmanjšega odmerka, tj. 240 mg enkrat dnevno, je treba zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS prekiniti. **Sočasna uporaba zdravila LUMYKRAS z zdravili za zmanjševanje kisline:** Sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke (PPI) ali antagonistov receptorjev H2 z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjševanje kisline, se lahko uporabi nesistemska antacid, zdravilo LUMYKRAS pa je treba vzeti bodisi 4 ure pred uporabo nesistemskega antacida bodisi 10 ur po njem. **Posebna opozorila:** Pri bolnikih, starih 75 let in več, prilaganje odmerka ni potrebno. Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter ni priporočeno. Uporaba sotorasiba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter ni priporočena. Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago okvaro ledvic (CrCl \geq 60 ml/min) ni priporočeno. Zdravila LUMYKRAS pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (CrCl < 60 ml/min) niso preučevali. Pri zdravljenju bolnikov z zmerno ali hudo okvaro in končno odpovedjo ledvic je zato potrebna previdnost. Zdravilo LUMYKRAS ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. **Način uporabe:** Zdravilo LUMYKRAS je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele. Ni podatkov, ki bi podpirali jemanje zdravila LUMYKRAS tako, da se tablete žveči, zdrobi ali razpolji, vendar je tablete mogoče raztopiti v vodi. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Za uporabo pri bolnikih, ki težko pogoltno zdravila v trdni obliki glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Hepatotoksičnost:** Sotorasib lahko povzroči hepatotoksičnost, ki lahko privede do z zdravilom povzročene poškodbe jeter in hepatitisa. Sotorasib je bil povezan s predhodnimi zvišanji ravni transaminaz (ALT in AST) v serumu. Zvišane ravni so se izboljšale ali izzvenile po prilagoditvi odmerka ali trajni prekinitvi zdravljenja in v kliničnih študijah niso privedle do primerov odpovedi jeter ali smrtnih primerov. Pri bolnikih je treba spremljati delovanje jeter (ALT, AST in celokupni bilirubin), in sicer pred začetkom zdravljenja z zdravilom LUMYKRAS, nato v prvih 3 mesecih zdravljenja vsake 3 tedne, nato pa enkrat mesečno ali kot je klinično indicirano, preiskave pa je treba opravljati pogosteje pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišanja ravni transaminaz in/ali bilirubina. Glede na stopnjo resnosti nenormalnih izvidov laboratorijskih preiskav je treba zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS prekiniti do izboljšanja na stopnjo \leq 1 ali na izhodiščno stopnjo ter v skladu s priporočili bodisi prilagoditi odmerek bodisi trajno prekiniti zdravljenje. **Intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis:** Bolnike spremljajte za pojav novih ali poslabšanje obstoječih pljučnih simptomov, ki bi kazali na ILD/pneumonitis (npr. dispneja, kašelj, vročina). Nemudoma prekinite zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS pri bolnikih z domnevno ILD/pneumonitizom in trajno prekinitve zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS, če ne odpravite nobenih drugih morebitnih vzrokov za ILD/pneumonitis. **Intoleranca za laktozo:** Zdravilo LUMYKRAS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnost encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Način uporabe:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“. **INTERAKCIJE:** **Voli drugih zdravil na sotorasib:** Sočasna uporaba sotorasiba s PPI (omeprazolom) ali antagonistom receptorjev H2 (famotidinom) je privedla do zmanjšanja koncentracij sotorasiba. Sočasna uporaba PPI in antagonistov receptorjev H2 z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena, saj ni znano, kakšen bi bil vpliv na učinkovitost sotorasiba. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjševanje kisline, je zdravilo LUMYKRAS treba vzeti 4 ure pred uporabo nesistemskega antacida ali 10 ur po njem. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4 in Pgp) ni povečala izpostavljenosti sotorasibu v klinično pomembnem obsegu. Prilagoditev odmerka zdravila LUMYKRAS pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 ni priporočena. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, enalzulatamida, mitotana, fenitoina in šentjanževke) z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena, saj lahko ta zdravila zmanjšajo izpostavljenost sotorasibu. **Vpliv sotorasiba na druga zdravila:** Sotorasib je zmeren induktor CYP3A4. Sočasna uporaba sotorasiba s substrati CYP3A4 je privedla do zmanjšanja njihovih plazemskih koncentracij, kar bi lahko zmanjšalo učinkovitost teh substratov. Izogibajte se sočasni uporabi zdravila LUMYKRAS s substrati CYP3A4 z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki med drugim vključujejo alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, prilagodite odmerek substrata CYP3A4 v skladu s trenutnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z zdravilom LUMYKRAS izogibajo zanositvi. Bolnice v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo LUMYKRAS, morajo med zdravljenjem in še najmanj 7 dni po zadnjem odmerku zdravila LUMYKRAS uporabljati visoko učinkovite metode kontracepcije. Zdravilo LUMYKRAS lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, uporabljati tudi dodatno pregrado metodo. Zdravila LUMYKRAS ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za plod, če se zdravilo LUMYKRAS uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem zdravila LUMYKRAS. **NEŽELENI UČINKI:** **Zelo pogosti:** anemija, glavobol, kašelj, dispneja, driska, navzea, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, artralgija, bolečina v hrbtu, utrujenost, prebavna, zvišane ravni AST, zvišane ravni ALT, zvišane ravni alkaline fosfataze v krvi, zvišane ravni bilirubina v krvi, zvišane ravni gama glutamiltransferaze. **Občasni:** ILD/pneumonitis. **REŽIM IZDAJE:** Pp/Spec. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minderweg 7061, 4917 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatne informacije:** Amgen zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** januar 2022. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** April 2022. **Literatura:** 1. Press release EUROPEAN COMMISSION APPROVES LUMYKRAS (SOROTASIB) FOR PATIENTS WITH KRAS G12C-MUTATED ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.ema.europa.eu/en/press-releases/2022/01/european-commission-approves-lumykras-sotorasib-for-patients-with-kras-g12c-mutated-advanced-non-small-cell-lung-cancer [zadnje dostopano 15. 4. 2022]. 2. Lumykras (sotorasib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lumykras-epar-medicine-overview_en.pdf [zadnje dostopano 15. 4. 2022]. 3. EMA: Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 25-29 January 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-25-29-january-2021_en.pdf [zadnje dostopano 15. 4. 2022]. 4. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 8-11 November 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-8-11-november-2021 [zadnje dostopano 15. 4. 2022]. 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila LUMYKRAS®, Amgen.

**PRVI IN EDINI ZAVIRALEC CDK4/6,
KI SE JEMLJE NEPREKINJENO VSAK DAN
2X NA DAN^{1, 2, 3}**

**ZA BOLNICE S HR+ HER2-
ZGODNJIM ALI METASTATSKIM
RAKOM DOJKE Z VISOKIM
TVEGANJEM ZA PONOVIŠE
BOLEZNI¹**

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormone receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone). Napredovali ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormone receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmernjevanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem: Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Napredovali ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevrotropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebo in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevrotropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevrotropenije sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1% bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antiidiaroički, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in Sentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevrotropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. Zelo pogosti: okužbe, nevrotropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, piroksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. Pogosti: povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. Občasni: febrilna nevrotropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 14.2022 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 12.04.2022. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 12.04.2022.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji javljani Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-AL-SI-0137, 15.04.2022, Samo za strokovno javnost.

Lilly

CILJ zdravljenja bolnic z napredovalim
HR+ / HER2- rakom dojk

RAZLIKA, KI ŠTEJE! NAJDALJŠE CELOKUPNO PREŽIVETJE^{1,♥}

KISQALI + letrozol, 1. red zdravljenja: mOS = **63,9** meseca^{1♥}

KISQALI + fulvestrant, 1. in 2. red zdravljenja: mOS = **53,7** meseca³

KISQALI + zaviralec aromataze + goserelin, 1. red zdravljenja: mOS = **58,7** meseca^{2*}

KISQALI je edini zaviralec CDK4/6, ki dokazano podaljša življenje v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze ali fulvestrant) in redih zdravljenja ter hkrati izboljša ali ohranja kvaliteto življenja ne glede na menopavzni status¹⁻⁹

HR+ hormonsko odvisen rak dojk, HER2- rak dojk, negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2, Overall Survival, OS Celokupno preživetje, mediani OS, mOS mediana celokupnega preživetja.

♥ MONALEESA-2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg letrozola prejemale še zdravilo Kisqali v prvi liniji zdravljenja. V študiji je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 334 bolnic. V študiji je bil dosežen ključni sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini celokupnega preživetja bolnic. V skupini bolnic, ki so prejemale zdravilo Kisqali + letrozol je bila dosežena mediana celokupnega preživetja 63,9 meseca, kar je 12,5 meseca daljše preživetje v primerjavi s skupino, ki je prejela le letrozol (razmerje ogroženosti = 0,76; IZ 95% [0,63; 0,93], vrednost p = 0,004¹).

* MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic^{2,4,7}. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 24% (razmerje ogroženosti = 0,76; 95% IZ [0,608; 0,956])². V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila KISQALI + zaviralec aromataze je bilo doseženo najdaljše mediano celokupno preživetje pri predmenopavznih bolnicah s HR+ HER2- napredovalim rakom dojk: 58,7 meseca².

MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študiji je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic^{3,8}. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,72; 95% IZ [0,568; 0,924]). Podatki do presežnega datuma 30. oktobra 2020 za skupino bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta kažejo mediano celokupno preživetje, 53,7 meseca (razmerje ogroženosti 0,73; 95% IZ [0,59; 0,90])³.

Reference: 1. Hortobagyi GN, Salomon M, Stemmer MD, sod. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *NEJM* 2022; 396 (10): 942-950. 2. LU YS, Im SA, Colleoni M, in sod. Updated Overall Survival of Ribociclib Plus Endocrine Therapy vs Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients With HR+HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res* 2022; 28:851-9. 3. Slamon D, Neven P, Chia S, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant + placebo. *Annals of Oncology* 2021;32(0):1015-1024. 4. Harbeck N, Vazquez RW, Franke F, in sod. Ribociclib+ tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. *Presented at: European Society for Medical Oncology Congress*; 19-23. oktober 2018; München, Nemčija. 5. Fasching PA, Esteva FJ, Pivov J, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. *Presented at: European Society for Medical Oncology Congress*; 19-23. oktober, München, Nemčija. 6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, in sod. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5) 2020. 31 (12): 1623-1649. 7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. April 2022. 8. Im SA, Lu YS, Barlow A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307-16. 9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmso obložena tableta. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociclibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocicliba. **Indikacije:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralec aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR pozitivni) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno je prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-luteinizirajoče hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora urediti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerjek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocicliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojavnega nesprejemljivega toksičnega učinka. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralec aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vsih 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1, 15, in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Zenski pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerjek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba popolniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tableti, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka hrupa ali pozabi vzeti odmerjek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerjek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramski tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerjek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba odmerjek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan. Za priporočila glede prekinitev jemanja zdravila, znižanja odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, posimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za priporočila glede prekinitev jemanja zdravila, znižanja odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, posimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmerjek 200 mg. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) bolnikom ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je treba izvajati začetni odmerjek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrska ravnjava:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arsaide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitost in varnost ribocicliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučeni. **Nevropatija in hepatobilarna toksičnost:** Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa vsake 4 tedna klinično indikacijo. Če pride do nenormalnih vrednosti jeternih testov stopnje 2, so priporočene pogostejše meritve jeternih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥ 3 oz. izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevropatija ali kot je izražena vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjek zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerjek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14, 28. dneva ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrežno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekolikoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravilo Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšanja intervala QT, z neurejenimi ali pomembnimi srčnim obolenjem, kar vključuje naveden miokardni infarkt, kongestivno srčno odpoved, nestabilno angino pectoris in bradiaritmijo in bradikardijo ali z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dipropiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (med drugim klozapin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksiglikson, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravilo Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralec CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerjek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerjek ali zdravljenje ukiniti. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekroze (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran izpuščaj, pogosto z mehurji), ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pneumonitis:** Glede na izraženo intersticijsko pljučno bolezen/pneumonitis, ki se lahko končata tudi s smrtno boleznijo, je treba opozoriti, naj v času zdravljenja težave z utrujenostjo, otihojenostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja, ritonavirja, nefazodona, neflavinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telfetrinica, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil, ki ne inducirajo ali manjšajo potencial za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih učinkov v povezavi z ribociclibom. Če mora bolnik sočasno z ribociclibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerjek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerjek že zmanjšal na 400 mg/dan, je treba odmerjek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerjek ribocicliba že zmanjšal na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerjanja bolnikom glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerjek zdravila Kisqali prilagoditi (o po najmanj) 5 razpolovnih dob močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe sibirskih ali zmerljivih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocicliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov v povezavi z ribociclibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovih sokov, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociclibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in santoninazevke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil, ki ne inducirajo ali manjšajo potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociclibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociclibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, se posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociclibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociclib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocicliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerjek, saj ribociclib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocicliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, fenitoin, fenilobarbital, ergotamin, didrogotamin, kvetipin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le sibirski zaviralni učinek ribocicliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociclib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z dipiksonom, pivastatomom, pravastatomom, rosuvastatomom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opazili sprememb v absorpciji ribocicliba. **Medsebojno delovanje med ribociclibom in letrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociclibom in letrozolom oz. med ribociclibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije lupenja nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociclibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocicliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti* (> 1/10): okužbe, nevropatija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, otihojenost, dispepsija, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečina v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečina v hrbtu, utrujenost, periferi edem, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jeternih testov. *Pogosti* (> 1/10 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevropatija, hipokalcemija, hipokalciemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, hepatokolična, eritem, suha koža, vtiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu. *Neznana nepogostost:* toksična epidermalna nekroza (TEN). **Imetni dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europe GmbH, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spred. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** april 2022.

CALQUENCE V MOČ ZAUPANJA

PODATKI NEPOSREDNE PRIMERJAVE: CALQUENCE V PRIMERJAVI Z IBRUTINIBOM



ZNAČILNO NIŽJA POJAVNOST ATRIJSKE FIBRILACIJE/UNDULACIJE KATERE KOLI STOPNJE PRI CALQUENCE V PRIMERJAVI Z IBRUTINIBOM PRI BOLNIKIH S KLL, KI SO PREDHODNO PREJEMALI VSAJ ENO ZDRAVLJENJE.¹

Primarni opazovani dogodek, neinferiorno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), je bil dosežen.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Calquence 100 mg trde kapsule

SESTAVA: Ena trda kapsula vsebuje 100 mg akalabrutiniba. Akalabrutinib je selektiven zaviralec Brutonove tirozin-kinaze. **INDIKACIJE:** Zdravilo Calquence je kot monoterapija ali v kombinaciji z obinutuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdavljeno kronično limfocitno levkemijo. In kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki so predhodno prejemali vsaj eno zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Priporočeni odmerek je 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Informacija o priporočenih prilagoditve odmerka zdravila Calquence v primeru neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje in pri uporabi z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic ni izvedli. Bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic so zdravili v kliničnih študijah zdravila Calquence. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se zdravilo Calquence lahko uporabi le, če koristi odtehtajo tveganje; te bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na dializi ni. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vendar je treba bolnike z zmerno okvaro jeter natančno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Zdravila Calquence ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Bolniki s hudimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila Calquence. Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 18 let nista bili dokazani. Zdravilo Calquence je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Kapsul se ne sme gristi, raztapljati ali odpirati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Krvavitve:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavile večje krvavitve, vključno s krvavitvami v osrednjem živčevju in gastrointestinalnimi krvavitvami, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ti dogodki so se pojavili tako pri bolnikih s trombocitopenijo kot tudi pri tistih brez nje. Na splošno pa so bile krvavitve manj hudi dogodki, ki so vključevali podplutbe in petehije. Bolniki, ki prejemajo antitrombotična zdravila, imajo večje tveganje za krvavitve. Varfarina ali drugih antagonistov vitamina K se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Calquence. **Okužbe:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavile resne okužbe (bakterijske, virusne ali glivične), vključno s smrtnimi primeri. Te okužbe so se večinoma pojavile brez nevtropenije 3. ali 4. stopnje. **Reaktivacija virusov:** Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Calquence, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B. Med uporabo zdravila Calquence v okviru predhodnega ali sočasnega imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s primeri s smrtnim izidom. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki imajo nove nevrološke, kognitivne ali vedenjske znake ali simptome, oziroma se jim ti znaki ali simptomi poslabšajo. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti, dokler PML ni izključena. **Citopenije:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se med zdravljenjem pojavile citopenije 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. **Drugi primarni malignomi:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavili drugi primarni malignomi, vključno s kožnim in nekožnim rakom. O kožnem raku so poročali pogosto. **Atrijska fibrilacija:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, se je pojavila atrijska fibrilacija/undulacija. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A in zdravila Calquence lahko poveča izpostavljenost akalabrutinibu in tako poveča tveganje za toksične učinke. Nasprotno pa lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A zmanjša izpostavljenost akalabrutinibu in tako pomeni tveganje za nezadostno učinkovitost. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A se je treba izogniti. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti. V primeru uporabe zmernega zaviralca CYP3A je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za nezadostno učinkovitost. **NEŽELENI UČINKI:** Med bolniki, ki so prejemali zdravilo Calquence v monoterapiji, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, glavobol, driska, podplutbe, mišično-skeletne bolečine, navzea, utrujenost, kašelj in izpuščaji. Najpogosteje poročani neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili okužba, levkopenija, utrujenost, anemija in nevtropenija. Med bolniki, ki so prejemali zdravilo Calquence v okviru kombiniranega zdravljenja, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, mišično-skeletne bolečine, driska, glavobol, levkopenija, nevtropenija, kašelj, utrujenost, artralgija, navzea, omotica in zaprtje. Najpogosteje poročani neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili levkopenija, nevtropenija, okužba, trombocitopenija in anemija. Med bolniki, zdravljenimi z monoterapijo zdravila Calquence, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkih poročali pri 9,3 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 4,2 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali reaktivacijo hepatitisa B, sepsis in drisko. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v obliki kombiniranega zdravljenja, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 10,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 6,7 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, drisko in bruhanje. **POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE:** Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** Aluminij/aluminijski pretisni omoti s simboli sonca/lune, vsebujejo 6 ali 8 trdih kapsul. Škatle s 56 ali 60 kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **NAČIN IZDAVANJA ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** december 2021 (SI-1955) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertälje, Švedska **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana.

Reference: 1. Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., ... & Jurczak, W. (2021, July). Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

AstraZeneca

Dodatne informacije so na voljo pri družbi Astrazeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana. Tel. (01) 51 35 600

Samo za strokovno javnost.

SI-2138

CALQUENCE™
(akalabrutinib) 100 mg kapsule



19,4
mesecev
mPFS¹

62%
ORR¹

Zdravilo ENHERTU vašim bolnikom s HER2+ metastatskim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli 2 ali več anti-HER2 zdravljenj, nudi¹:

Potrjena ORR 62%^a • DCR 97,3%^b • mPFS 19,4 mesecev^c

Pri zdravlju ENHERTU so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in pnevmonitisa. Za diagnozo je ključno prepoznavanje simptomov. Bolnike je treba spremljati in pričeti z zdravljenjem ob prvih znakih ILD.²

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab derukstekana. Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokisljin, kot ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovarji kitajskega hrčka) in je prek razcepeljivega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na Dxd, ki je derivat ekskatena in zaviralec topozome- raze I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. **Pomožne snovi:** L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitol 80. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Enherthu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresek- tabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli dve ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **ODMERJANJE:** Zdravilo Enherthu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z zdravili, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da je zdravilo, ki se pripravlja in daje, res zdravilo Enherthu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enherthu se ne sme zamenjati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3+ na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi *in situ* hibridi- zacije (ISH) ali fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE. Če IVI z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila Enherthu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerki zdravila Enherthu dajejo kot 30-minutne infuzije. Za profilakso ali obvladovanje se bolniku smejo dati antiemetiki, skladno z lokalno klinično prakso in prenašanjem pri bolniku. Hitrost infundiranja zdravila Enherthu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enherthu trajno ukiniti. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko začasnoma prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enherthu, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enherthu se odmerek ne sme več ponovno povečati. **Načrt zmanjševanja odmerka:** Začetni odmerek je 5,4 mg/kg, prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinitve zdravljenje. **Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enherthu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pnevmonitis (asimptomatska ILD/asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1), simptomatska ILD/simptomatski pnevmonitis (stopnja 2 ali višja)), nevotropija (stopnja 3 (manj kot 1,0-0,5 x 10⁹/l), stopnja 4 (manj kot 0,5 x 10⁹/l)), febrilna nevotropija (absolutno število nevтроfilcev manj kot 1,0 x 10⁹/l in telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna tempera- tura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), zmanjšani iztisni deleži levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). Zakasnjeno ali izpuščen odmerek:** Če se načrtovani odmerek zakasni ali izpušči, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, brez čakanja na naslednji načrtovani cikel. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3- tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebne populacije:** **Starejši:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilaganje odmerka zdravila Enherthu ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CLcr] ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CLcr ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podat- kov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo incidenco ILD stopnje 1 in 2. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podat- kov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo incidenco ILD stopnje 1 in 2. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 1,5$ -kratnik ZMN, ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. **Način uporabe:** Zdravilo Enherthu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enherthu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovi- ni ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVARNOSTNI UKREPI:** **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Pri zdravlju Enherthu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in/ali pnevmonitisa. Nekateri primeri so bili smrtni. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ILD/pnevmonitisa. Dokaze za ILD/pnevmonitis je treba takoj proučiti. Bolnike s sumom na ILD/pnev- monitis je treba oceniti z radiografskimi posnetki, najbolje z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmisлити o posvetu s pulmologom. **Nevotropija:** V kliničnih študijah z zdravilom Enherthu so poročali o primerih nevotropije, vključno s primeri febrilne nevotropije. Pred uvedbo zdravila Enherthu in pred vsakim odmerkom ter vsakič, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krvno sliko. Morda bo treba začasnoma prekiniti dajanje zdravila Enherthu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevotropija. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri zdravljenju anti-HER2 so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu levega prekata (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enherthu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ehokardografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zdravljenje z zdravilom Enherthu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enherthu je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. **Embrijo-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enherthu lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enherthu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enherthu. Moškim bolnikom s partnerjem v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Enherthu in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enherthu. **Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter:** Zdravilo Enherthu je treba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter dajati previdno. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Pri sočasnem dajanju trastuzumab derukstekana z zdravili, ki so zaviralci CYP3A ali OATP1B ali prenašalcev P-gp, odmerka ni treba prilagajati. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** **Nosečnost:** Dajanje zdravila Enherthu nosečnicam se ne priporoča. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zanosi med zdravljenjem z zdravilom Enherthu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enherthu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan iz- loča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželeno učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enherthu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. **Odočiti se je treba med prenehanjem do- jjenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Enherthu, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Namenski študij plodnosti s trastuzumab derukstekanom niso izvedli. Ni znano, ali so trastuzumab derukstekan ali njegovi presnov- ki prisotni v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semena. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enherthu ne smejo zamrzniti ali darovati semena. **NEŽELENI UČINKI:** **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, nevotropija, anemija, levkopenija, limfopenija, trombocitopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, suhe oči, intersticijska pljučna bolezen, kašelj, epistaksa, navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, dispneja, alopecija, izpuščaji, utrujenost, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zmanjšani iztisni deleži. **Pogosti:** febrilna nevotropija, reakcije povezane z infuzijo **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Nemčija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 09.02.2022 (SI-2026) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** H Zdravilo Enherthu v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil. **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.**

^aORR (CR+PR) v populaciji ITT (n=114/184; 95% IZ: 54,5-69,0.)

^bDCR=CR+PR+SD (n=179/184)

^cTemelji na medianem času trajanju spremljanja 26,5 meseca ob presečnem datumu 26. marec 2021 (95% IZ: 14,1-25,0)

HER2 = humani epidermalni rastni dejavnik 2, ORR = stopnja objektivnega odziva na zdravljenje, mPFS = mediani čas do napredovanja bolezni, DCR = stopnja obvladovanja bolezni, ITT = populacija bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti, CR = popolni odziv, PR = delni odziv, mBC = metastatski rak dojk, ND = ni določeno, SD = stabilna bolezen, IZ = interval zaupanja

Viri:

1. Saura C, et al. ESMO 2021. Poster 279P.

2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 9.2.2022.

Tagrisso

Prelomnica v zdravljenju

Lokalno napredovali ali metastatski NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije

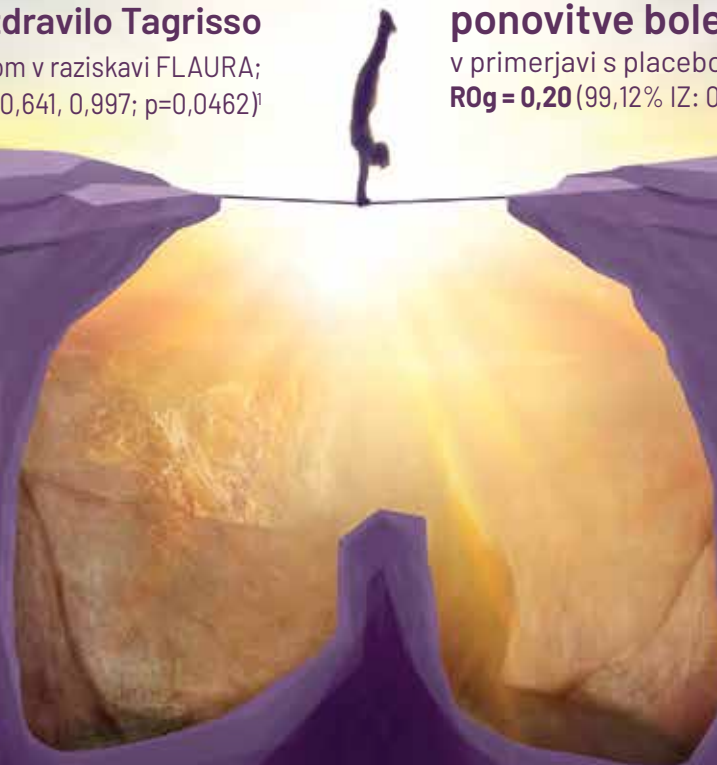
38,6 vs 31,8 mesecev mediana OS za zdravilo Tagrisso

v primerjavi z gefitinibom/erlotinibom v raziskavi FLAURA; **ROg = 0,80** (95,05% IZ: 0,641, 0,997; p=0,0462)¹

Resektabilni NSCLC, katerega EGFR ima Del19 ali L858R

80% zmanjšana verjetnost ponovitve bolezni ali smrti

v primerjavi s placebom v raziskavi ADAURA **ROg = 0,20** (99,12% IZ: 0,14, 0,30; o<0,001)²



OS...celokupno preživetje; EGFR...receptor za epidermalni rastni faktor; NSCLC...nedrobnocelični rak pljuč; m...mesece; ROg...razmerje ogroženosti

ZDRAVILO TAGRISSO JE KOT MONOTERAPIJA INDICIRANO ZA:

- adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).
- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije.
- zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

► Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

TAGRISSO 40 mg filmsko obložene tablete / **TAGRISSO 80 mg** filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg osimertiniba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tagrisso je kot monoterapija indicirano za: adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R) - prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC - non-small cell lung cancer), katerega receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) ima aktivirajoče mutacije - zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC pozitivnim za mutacijo T790M EGFR. **DOHERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacije EGFR (v vzorcu tumorja pri adjuvantnem zdravljenju in v vzorcu tumorja ali plazme pri lokalno napredovalim ali metastatskem raku) z uporabo validirane testne metode. Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravilo jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje, daljšega od 3 let, niso preučili. Bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom pljuč morajo zdravilo jemati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tagrisso, ga mora vzeti, razen če je do naslednjega odmerka že manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Prilagoditve odmerka: Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je treba določiti stanje mutacije EGFR (v vzorcu tumorja ali plazme). Če bolnik preneha jemati zdravilo Tagrisso zaradi neželenih učinkov/toksičnosti so navedene v preglednici in Povzetku glavnih značilnosti zdravila. To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto je treba zaužiti celo z vodo in se je ne sme drobiti. Lomiti ali gristi. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožni snov. Sentjančevke se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločitvi o uporabi zdravila TAGRISSO za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja je pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (delekcije eksona 19 (E19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). V kliničnem laboratoriju je treba opraviti validirano preiskavo tumorske DNK iz vzorca tkiva, pridobljenega z biopsijo ali kirurškim posegom. Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso za zdravljenje lokalno napredovalih ali metastatskega NSCLC je pomembno določiti stanje mutacije EGFR (delekcije eksona 19 (E19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). V kliničnem laboratoriju je treba opraviti validirano preiskavo tumorske DNK, dobljene iz vzorca tkiva, ali tumorske DNK v obtoku (ctDNA - circulating tumor DNA), dobljene iz vzorca plazme. Določitev prisotnosti mutacije EGFR (aktivirajoče mutacije EGFR pri prvi liniji zdravljenja ali mutacije T790M po napredovanju bolezni med zdravljenjem ali po zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor) v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom TAGRISSO. A če je uporabljena preiskava za ctDNA iz plazme in je izvid negativen, je priporočljivo opraviti še preiskavo tkivnega vzorca, če je to mogoče. Pri preiskavah vzorcev plazme namreč obstaja možnost lažno negativnih rezultatov. Uporabiti se sme le robustne, zanesljive in občutljive preiskave z dokazano uporabnostjo za določanje stanja mutacije EGFR v tumorski DNK (iz vzorca tkiva ali plazme). O intersticijski bolezni pljuč (IBP) ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 3,7 % od 1479 bolnikov, ki so v studijih ADAURA, FLAURA in AURA prejeli zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalih ali metastatskega raka so poročali o petih smrtih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 10,49 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 1,6 % in pri neazijskih bolnikih 2,5 %. Vse bolnike z akutnim nastankom hiralni neposrejenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) je treba skrbno pregledati, da bi izključili IBP. V času preskovanja teh simptomov je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če je diagnosticirana IBP je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tagrisso in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno. Ponovna uvedba zdravila Tagrisso pride v poštev le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Stevens-Johnsonov sindrom: V povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISSO so poročali o redkih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi SJS. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SJS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSO nemudoma prekiniti ali končati. Podaljšanje intervala QTc: Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tagrisso, se pojavijo podaljšanje intervala QTc. Takšno podaljšanje lahko poveča tveganje za ventrikularne tahiaritmije (npr. torsade de pointes) ali nenadno smrt. V studijih ADAURA, FLAURA ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma. Uporabi osimertiniba se je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT izogniti, če je to mogoče. O rednih kontrolah elektrokardiograma (EKG) in elektrolitov je treba razmisлити pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami in prejemkih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki se jim interval QTc podaljša preko 500 msec na vsaj 2 ločenih posnetkih EKG, in ga ne uporabljajte, dokler ni interval QTc manj kot 481 msec oziroma do njegove vrtnice na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščni interval QTc 481 msec ali več. Potem začnite zdravljenje Tagrisso znova uporabljati v manjšem odmerku. Trajno ukinite zdravljenje z osimertinibom, če se bolniku pojavi podaljšanje intervala QTc v kombinaciji s čimer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znižani/simptomi resne motnje srčnega ritma. Spremembe v krčljivosti srca: V kliničnih preskušanjih se je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF "left ventricular ejection fraction") za > 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 3,2 % (40/1233) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, ki so imeli LVEF izmerjen izhodiščno in vsaj še enkrat med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s tistimi, ki prizadenejo LVEF, je treba razmisлити o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem intervala LVEF izhodiščno in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisлити o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V s placebom nadzorovanem preskujanju adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za > 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,6 % (5/312) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, in 1,5 % (5/330) bolnikov, zdravljenih s placebom. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v studijih ADAURA, FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamajen vid, bolečine v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma naproti k specialisti oftalmologu. Starost in telesna masa: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z telesno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za odziv neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **HEPATO-LIHO DELOVNA JEZLA Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Heteroinduktorski CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost osimertinibu. Osimertinib lahko poveča izpostavljenost substratom CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp). Studije in vitro so pokazale, da poteka presnova 1. faze osimertiniba predvsem s CYP3A4 in CYP2A6. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da ni verjetno, da bi zdravilo CYP3A4 in/ali na izpostavljenost osimertinibu. Dodatni katalizatorski encimi niso odkrili. Podatki klinične farmakokinetične študije o sočasni uporabi z ifampicinom kažejo, da se je sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina) in zdravila Tagrisso priporočljivo izogniti. Izpostavljenost osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmanjšani induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogniti, če je mogoče. Kliničnih podatkov, ki bi omogočali priporočilo za prilagoditve odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasna uporaba sentjančevke je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in zlasti pri večini ostalih zdravil, katerih odstranjanje je odvisno od CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks, treba bolnike skrbno spremljati glede zmanjšane sprejemljivosti sočasne uporabe zdravil med prejemanjem zdravila Tagrisso. Tveganja za manjšo izpostavljenost hormonskim kontraceptivom ni mogoče izključiti. Bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, katerih odstranjanje je odvisno od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (npr. digoksin, dabigatran, in aliskiren) je treba skrbno spremljati glede zmanjšane sprejemljivosti sočasne uporabe zdravila Tagrisso. **NEŽELENI UČINKI:** Podatki iz treh randomiziranih študij III. faze (ADAURA - adjuvantno zdravljenje, FLAURA - prva linija in AURA3 - le druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURA2 - druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA1 - prva linija ali več) povzemajo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1479 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in pozitivno mutacijo EGFR. Večina neželenih učinkov je bila glede na resnost 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili driska (47 %), izpuščaji (45 %), paronihija (33 %) in suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 10 % in 4. stopnje 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odpravili 3,4 % bolnikov. Ukinitve uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 4,8 %. Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšani apetit, driska, stomatitis, izpuščaji, suha koža, paronihija, srbenje ter zmanjšano število levkocitov, limfocitov trombocitov in nevtrofilov Pogosti neželeni učinki: epistaksa, intersticijska bolezen pljuč, alopecija, urtikarija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizidoze, zvišanje ravni kreatinina v krvi. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** AIAI perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek. Skatle 28 x 1 tableto (4 pretisni omoti).

NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA: samo na recept
DATUM REVIZIJE BESEDILA: januar 2022 (SI-2058)
INETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Švedska

Zdravilo Tagrisso v Sloveniji še ni razvzročeno na listo zdravil za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
 Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 800.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tagrisso januar 2022
 2. Wu YL, Tsou BI, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;383(18):1771-1783.

OSREDOTOČENI NA
UČINKOVITOST IN
PRENOSLJIVOST^{1, 2}

ON SE BO OSREDOTOČIL NA
TISTO, KAR JE ZANJ
POMEMBNO

NUBEQA® – izviren zaviralec AR, ki podaljša življenje brez metastaz in celokupno preživetje moškega z nmCRPC z MINIMALNIM VPLIVOM na njegov življenjski slog^{1, 2}

Moški zdravljeni z
zdraviloma Nubeqa® + ADT
imajo v primerjavi z ADT*:

40 MESECEV
mediani
čas MFS¹

31 %
MANŠE TVEGANJE
za smrt³

POGOSTOST
ND PRIMERLJIVA
z ADT²

PREKINITVE ZDRAVLJENJA
zaradi ND
NISO POGOSTEJŠE²

*Mediana MFS: 40,4 meseca z zdraviloma Nubeqa + ADT v primerjavi z 18,4 meseca z ADT; HR: 0,41 (95 % CI, 0,34–0,50) P < 0,001; Mediana OS: ni bila dosežena v nobeni od skupin v raziskavi z zdraviloma Nubeqa + ADT v primerjavi z ADT; HR: 0,69 (95 % CI, 0,53–0,88) P = 0,003; Zdravljenje je zaradi ND prekinilo 8,9 % bolnikov v skupini Nubeqa + ADT v primerjavi z 8,7 % bolnikov v skupini ADT.^{1, 2}

ADT: zdravljenje z odtegnitvijo androgenov; AR: androgenski receptor; MFS: preživetje brez metastaz; nmCRPC: nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate; OS: celokupno preživetje; ND: neželeni dogodki; HR: razmerje ogroženosti; CI: interval zaupanja

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila NUBEQA® (darolutamid). 2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL *et al.* *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–1246. 3. Fizazi K, Shore N, Tammela T *et al.* *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):5514.

NUBEQA 300 mg filmsko obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darolutamida. Obloga tablete: kalcijev hidrogenfosfat (E 341), premreženi natrijev karmeloizat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E 470b), povidon (E 1201). Filmska obloga: hipromeloza, laktoza monohidrat, makrogol (E 1521) titanov dioksid (E 171). Ena filmsko obložena tableta vsebuje 186 mg laktoze monohidrata. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo NUBEQA je indicirano za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, pri katerih obstaja visoko tveganje za pojav metastaz. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek je 600 mg darolutamida (dve tableti po 300 mg) dvakrat na dan, kar ustreza skupnemu dnevnemu odmerku 1200 mg. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Nosečnice ali ženske v rodni dobi. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Okvara ledvic:** razpoložljivih podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo. Pri teh bolnikih bi bila izpostavljenost lahko povečana, zato jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. **Okvara jeter:** razpoložljivih podatkov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa darolutamida niso preučevali. Pri teh bolnikih bi bila izpostavljenost lahko povečana, zato jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. **Nedavne boleznine srca in ožilja:** v klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih katero od klinično pomembnih boleznine srca in ožilja, vključno z možgansko kapjo, miokardnim infarktom, hudo/nestabilno angino pectoris, obvodom koronarne/periferne arterije in simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. Zato varnost darolutamida pri teh bolnikih ni bila dokazana. **Sočasna uporaba drugih zdravil:** uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in P-gp med zdravljenjem z darolutamidom lahko zniža koncentracijo darolutamida v plazmi in ni priporočljiva, razen če ni drugih alternativnih možnosti zdravljenja. Treba je razmisliti o izbiri nadomestnega sočasnega zdravila, pri katerem je možnost za indukcijo CYP3A4 ali P-gp manjša. Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov za substrat BCRP, OATP1B1 in OATP1B3, saj pri sočasnem dajanju z darolutamidom lahko pride do povečanja koncentracije teh substratov v plazmi. Sočasemu dajanju z rosuvastatinom se je treba izogibati, razen če ni drugih alternativnih možnosti zdravljenja. **Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov:** lahko podaljša interval QT. Pri bolnikih z anamnezo dejavnikov tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT, mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom NUBEQA oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo pojava Torsade de pointes. **Informacije o pomožnih snoveh:** zdravilo NUBEQA vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: izčrpanost/astenična stanja, znižano število nevtrofilcev, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti AST. Pogosti: ishemična bolezen srca (vključuje arteriosklerozo koronarne arterije, koronarno bolezen, okluzijo koronarne arterije, stenozo koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, akutni miokardni infarkt, angino pectoris, nestabilno angino, miokardni infarkt, miokardno ishemiijo), srčno popuščanje (vključuje srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardio geni šok), izpuščaji, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, zlomi. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Rp/spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija. **Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana / mi.slovenia@bayer.com.

Datum zadnje revizije besedila: EU 03_10.2020

Datum priprave informacije: 5. 3. 2021

MA-M_DAR-SI-0002-1



Samo za strokovno javnost.

PP-NUB-SI-0002-1 03.2021

NUBEQA®
(darolutamid) 300 mg
tablete

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 18 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovelega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovelega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtolgona presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev boleznijo po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovelega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovelega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovelega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja boleznijo ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve boleznijo, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obehma zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagodite odmerek ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov,

ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenih učinkov je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.148 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, žolčnika, trebušne slinavke ali adjuvantnim zdravljenjem RCC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje ($n = 1.480$) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski boleznijo ($n = 5.375$) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevropenija (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšana apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;

Pripravljeno v Sloveniji, 01/2022; SI-KEY-00404 EXP: 01/2024

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

SOOČITE

ALK+ mNSCLC Z ZDRAVILOM LORVIQUA

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK.¹

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK-pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer*), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, ter pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – *Tyrosine Kinase Inhibitor*) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Odrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščen odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravnih zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije:** *Starejši bolniki (≥ 65 let):* Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. *Okvara ledvic:* Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro [absolutna ocena hitrosti glomerularne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min] ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatki pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. *Okvara jeter:* Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatki o uporabi pri zmernih ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogotničiti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Hiperlipidemija:**

Uporaba je povezana z zvečanji vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravnih lipidov. **Učinki na osrednje živčevje:** Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. **Atrioventrikularni blok:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AV-bloku. Potrebno je spremljanje EKG in morda bo treba prilagoditi odmerek. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction*), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno s oceno LVEF. **Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze. **Intersticijska bolezen pljuč (ILD – *Interstitial Lung Disease*)/pneumonitis:** Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pneumonitisom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pneumonitisa. **Hipertenzija:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o hipertenziji. Pred uvedbo lorlatiniba mora biti krvni tlak pod nadzorom. Med zdravljenjem je treba krvni tlak preveriti po 2 tednih in nato najmanj enkrat na mesec ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. **Hiperglikemija:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hiperglikemija. Pred uvedbo je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. **Laktoza:** Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Učinek zdravil na lorlatinib:** **Induktorji CYP3A4/5:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. **Zviralcji CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir in kombinaciji z ritonavirjem in ombitasvirom in/ali dasabavirom

ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba sočasni dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. aifentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Studije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti:** anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaji, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 27.01.2022

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 27.1.2022.

ALK = anaplastična limfomska kinaza, ČŽS = centralni živčni sistem, mNSCLC = (Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer) metastatski nedrobnocelični rak pljuč, NSCLC = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, TKI = (Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.