



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



SZD
Sekcija
za internistično onkologijo

KATEDRA ZA
ONKOLOGIJO
MF v Ljubljani



Slovensko
Zdravniško
Društvo

**IZBRANE TEME IZ
INTERNISTIČNE
ONKOLOGIJE ZA
ZDRAVNIKE
DRUŽINSKE
MEDICINE
-2022-**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
JUNIJ 2022**

Izbrane teme iz internistične onkologije za zdravnike družinske medicine_2022

Strokovni odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.
asist. Mateja Kokalj-Kokot, dr.med.

Organizacijski odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Uredniki zbornika:

Marko Boc, dr.med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Recezent:

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo (www.sinto.si)
Katedra za onkologijo

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 119412483
ISBN 978-961-7029-48-2 (Onkološki inštitut, PDF)

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh Onkološkega inštituta: www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi



SODELUJOČI:

Aktivno udeleženi z prispevki:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Univerza na Primorskem

prof. dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Miha Arnol, dr.med., specialist interne medicine in nefrologije

Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

mag. Tomaž Milanez, dr.med., specialist interne medicine in nefrologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Barbara Perić, dr.med., specialistka splošne kirurgije

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. Mateja Kokalj-Kokot, dr.med., specialistka družinske medicine

Zdravstveni dom Grosuplje

asist. dr. Maja Ebert-Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije

Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Bokal, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Ovčariček, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Blatnik, dr.med., specialistka klinične genetike

Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Moderatorji srečanja:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Univerza na Primorskem

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Erika Matos, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Program

- 08.00 – 08.30** **Prijave udeležencev**
- MODERATORJI:**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
- 08.30 – 08.45** **Satelitsko predavanje**
- 08.45 – 09.00** **Satelitsko predavanje**
- 09.00 – 09.45** **Sodobna sistemska onkološka terapija**
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 09.45 – 10.30** **Obravnavna bolnika s sumom na rakavo bolezen v ambulanti družinskega zdravnika**
Asist. Mateja Kokalj Kokot, dr. med.
- 10.30 – 11.15** **Obravnavna bolnika na Onkološkem Inštitutu Ljubljana**
Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 11.15 – 12.00** **Imunosupresija vs Imunoterapija**
Tomaž Milanez, dr. med.
- 12.00 – 12.45** **Imunoterapija – nevšečnosti in kako ukrepati**
Neža Hribernik, dr.med.
- 12.45 – 13.30** **Kemoterapija – nevšečnosti in kako ukrepati**
Tanja Ovčariček, dr. med.
- 13.30 – 14.15** **Tarčna terapija – nevšečnosti in kako ukrepati**
Urška Bokal, dr. med.
- 14.15 – 15.00** **Epidemiologija - Klinični registri – Presejalni programi**
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
- 15.00 – 15.45** **Družinska anamneza kot del celostne obravnave bolnika**
Doc. dr. Barbara Perič, dr. med.
- 15.45 – 16.30** **Paliativno zdravljenje**
Asist. Dr. Ebert Maja, dr. med.
- 16.30 – 18.15** **Primeri iz prakse – zdravniki družinske medicine**
- 18.15 – 18.30** **Zaključki srečanja**

KAZALO

Ocvirk J.: Sodobna sistemska onkološka terapija	1
Kokalj-Kokot M.: Obravnavo bolnika s sumom na rakavo bolezen v ambulanti družinskega zdravnika	10
Mesti T.: Obravnavo bolnika na Onkološkem inštitutu Ljubljana	17
Milanez T.: Imunosupresija vs. imunoterapija.....	22
Hribernik N.: Imunoterapija – nevšečnosti in kako ukrepati.....	26
Ovčariček T.: Kemoterapija – nevšečnosti in kako ukrepati.....	30
Bokal U.: Tarčna terapija – nevšečnosti in kako ukrepati	34
Perić B.: Družinska anamneza kot del celostne obravnave bolnika	39
Ebert-Moltara M.: Paliativno zdravljenje	44

Sodobna sistemska onkološka terapija

Modern systemic oncology therapy

Janja Ocvirk, dr. med.

Povzetek

Zdravljenje rakave bolezni je kompleksno in sestavljeno iz različnih načinov zdravljenja: kirurgije, obsevanja in sistemskega zdravljenja. Različne načine zdravljenja med seboj tudi kombiniramo sočasno ali v časovnem zaporedju.

Sistemsko zdravljenje je najbolj raznoliko in sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora v zadnjem obdobju pa tudi iz iminoterapije. Citostatiki delujejo na sintezo DKN, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo in zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamus-hipofizne osi. Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v malignih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih, so zato bolj selektivni in imajo manj neželenih učinkov. Imunoterapija spodbuja imunski sistem v prepoznavanju in uničevanju rakastih celic. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo.

Zdravljenja raka so neoadjuvantna, adjuvantna in zdravljenja metastatske bolezni.

Hormonsko zdravljenje in kemoterapija sta najstarejša načina zdravljenja, tarčana in biološka zdravila veliko mlajši, najmanj časa pa je v uporabi sodobna imunoterapija, ki se še nadalje razvija, genska terapija pa je še v razvoju.

Ključne besede: citostatiki, tarčna zdravila, hormonska zdravila, modulatorji biološkega odgovora, imunoterapija

1. Uvod

Zdravljenje bolnikov z rakom je odvisno od tipa raka, razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze, stanja zmogljivosti bolnika in tudi sočasnih drugih bolezni.

Operacija in obsevanje sta lokalna načina zdravljenja, ki ju uporabljamo pri zdravljenju primarnega raka. Velikokrat sta premalo obsežna, da bi z njima dosegli ozdravitev, saj je rak v času, ko postavimo diagnozo mnogokrat že sistemska bolezen.

Bolezni krvi in krvotvornih organov kot so levkemije in limfomi so zaradi svojega nastanka že v začetku sistemska bolezen in jih zdravimo s sistemsko terapijo.

Bolnike s solidnimi tumorji zdravimo lokalno s kirurškimi posegi, vendar pa jih ima več kot polovico že ob postavitvi diagnoze mikro zasevke, zaradi česar potrebujejo tudi sistemsko zdravljenje.

Pogosto pa rakavo bolezen odkrijemo šele v obdobju, ko ima bolnik že makro zasevke, pri njih lokalno zdravljenje ne zadostuje, bolnike zdravimo sistemsko.

Veliko bolnikov z rakom potrebuje sistemsko zdravljenje ob enem ali obeh lokalnih zdravljenih (kirurškem posegu in/ali obsevanju).

Bolnike z rakom sistemsko zdravimo s:

- citostatiki (kemoterapija)
- hormoni (hormonska terapija)
- modifikatorji imunskega odgovora
- tarčnimi zdravili
- imunoterapijo.

Idealno zdravilo bi ciljalo samo na rakave celice in ne bi imelo škodljivih učinkov na normalne celice. Čeprav so starejša kemoterapevtska zdravila pogosto povezana z večjim številom neželenih učinkov za normalne celice, je napredek v genetiki ter celični in molekularni biologiji pripeljal do razvoja bolj selektivnih zdravil.

Večina zdravil proti raku se daje sistemsko, običajno intravensko ali subkutano, vendar se nekatera dajejo peroralno. Pogosto odmerjanje v daljšem časovnem obdobju lahko zahteva intravensko implantirane naprave za dostop.

Posamezna zdravila lahko pozdravijo izbrane vrste raka (npr. horiokarcinom, dlakavocelično levkemijo).

Pogosteje se uporabljajo sheme z več zdravili, ki vključujejo zdravila z različnimi mehanizmi delovanja in različno toksičnostjo, da se poveča učinkovitost, zmanjša od odmerka odvisna toksičnost in zmanjša verjetnost odpornosti na zdravila. Ti režimi povzročijo precejšnje stopnje ozdravitve (npr. pri akutni levkemiji, raku mod, limfomov in redkeje pri solidnih vrstah raka, kot sta pljučni in nazofaringealni rak). Režimi z več zdravili so običajno podani kot ponavljajoči se cikli fiksne kombinacije zdravil. Interval med cikli naj bo najkrajši, ki omogoča obnovo normalnih tkiv. Nenehna infuzija lahko poveča uničenje celic z nekaterimi zdravili, specifičnimi za celični ciklus (npr. fluorouracil).

Odpornost na zdravila proti raku je pogosta. Mehanizmi vključujejo:

- Prekomerna ekspresija ciljnih genov
- Mutacija ciljnih genov
- Razvoj alternativnih poti presnove zdravil
- Inaktivacija zdravil z rakavimi celicami
- Pomanjkljiva apoptoza v rakavih celicah
- Izguba receptorjev za hormone

Pri kemoterapevtskih zdravilih je eden najbolje označenih mehanizmov prekomerna ekspresija MDR1, prenašalca celične membrane, ki povzroča izliv nekaterih zdravil (npr. vinca alkaloidov, taksanov, antraciklinov). Poskusi spremeniti delovanje MDR-1 in preprečiti odpornost na zdravila so bili neuspešni.

2. Kemoterapija

Začetki kemoterapije sodijo v 40. leta 20. stoletja, ko so odkrili prve citostatike.

Osnovni princip kemoterapije je uničevanje rakastih celic s kemično snovjo in s tem zdravljenje bolnika z rakom. Cilj kemoterapije je čim bolj selektivno uničenje rakaste celice in čim manjše uničevanje zdravih celic, vendar pa se vplivu na zdrave celice ne moremo povsem izogniti. Rakaste celice so zaradi svoje celične kinetike, biologije in proliferativnih značilnosti mnogo bolj občutljive za citostatično delovanje od zdravih celic. Vpliv citostatikov na tumor je odvisen od rasti značilnosti tumorja. Sorazmeren je številu celic, ki sintetizirajo DNK in obratno sorazmeren rasti tumorja. Čim večja je tumorska masa tem težje je bolezen ozdravljiva. Kemoterapija je tem bolj uspešna, čim krajši je podvojitveni čas.

Citostatiki delujejo na celico, ki se deli. Za citostatike najbolj občutljivi sta faza sinteze DNK (S faza) in faza mitoze (M faza), ko se celica deli na dve hčerinski celici.

Citostatike delimo na fazno specifične: etopozid, metotreksat, vinkristin, vinblastin, merkaptopurin in fazno nespecifične: antraciklini, alkilirajoči agensi, 5-fluorouracil, capecitabin, dakarabazin, mitomicin C.

Delimo jih tudi po načinu delovanja in sicer:

Alkilanti

Njihov cilj delovanja so prečne vezi v DNK. Po kemični strukturi so to dušikovi iperiti (ciklofosfamid, ifosfamid), alkilsulfonati (busulfan), derivati nitrozauree (lomustin, karmustin), derivati nitrogen mustarda (melfalan, klorambucil), triazeni (dakarabazin), spojine platine (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), aziridini (tiotepa).

Antimetaboliti

Cilj njihovega delovanja je biosinteza jedrnih kislin. Kemično so analogi folne kisline (metotreksat), purinski analogi (merkaptopurin), pirimidinski analogi (5 fluorouracil, kapecitabin, Ara-c, Gemcitabin).

Antibiotiki z antitumorskim učinkom

Delujejo na DNK. Kemično so antraciklini (epidoksorubicin, doksorubicin, mitoxantron, idarubicin), mitomicin (mitomicin c), bleomicin (bleomicin).

Zaviralci delitvenega vretena

Delujejo na tubulin delitvenega vretena. Po kemični strukturi so vinca alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin), taxani (paclitaxel, docetaxel) in podofilini (etopozid, tenipozid).

Za vsakega bolnika je treba pretehtati verjetnost neželenih učinkov glede na verjetnost koristi. Funkcijo končnih organov je treba oceniti pred dajanjem zdravil, ki imajo za organ specifične toksičnosti. Pri bolnikih s pljučno boleznijo (npr. bleomicin), odpovedjo ledvic (npr. metotreksat), okvarjenim delovanjem jeter (npr. taksani) ali boleznijo srca (daunorubicin, ciklofosfamid) bo morda potrebna prilagoditev odmerka ali izključitev nekaterih zdravil.

Kljub tem previdnostnim ukrepom so neželeni učinki pogosto posledica citotoksične kemoterapije. Najpogosteje prizadeta normalna tkiva so tista z najvišjo intrinzično stopnjo presnove: kostni mozeg, lasni mešički in epitelij prebavil.

Slikanje (CT, MRI, PET) se pogosto opravi po 2 do 3 ciklih zdravljenja, da se oceni odziv. Terapija se nadaljuje pri odzivnih bolnikih ali bolnikih s stabilno boleznijo. Pri bolnikih, pri katerih rak napreduje, se režim pogosto spremeni ali prekine.

3. Hormonsko zdravljenje

Hormonsko zdravljenje je ena od najstarejših oblik zdravljenja raka. Hormonsko zdravljenje uporabljamo pri hormonsko odzivnih rakih, to so tisti, ki za svojo rast in razvoj potrebujejo steroidne hormone: rak na dojki potrebuje za rast estrogene, rak na prostati pa androgene. Rakave celice hormonsko odzivnega raka vsebujejo molekule beljakovin, hormonske receptorje, na katere se vežejo steroidni hormoni. Omenjena povezava spodbudi rast raka. Hormonsko zdravljenje so vsi postopki in uporaba zdravil, ki nižajo raven steroidnih hormonov v krvi. To lahko dosežemo z odstranitvijo jajčnikov, mod – ablativna hormonska terapija, z onemogočanjem pretvorbe prohormonov v ustrezne hormone (estrogene, androgene) ali pa z uporabo antiestrogenov in antiandrogenov.

Osnovni princip hormonske terapije ostaja ves čas enak in se ni spremenil, spremenili pa so se načini in možnosti hormonskega zdravljenja. Mutilantke kirurške metode je danes zamenjalo hormonsko zdravljenje z zdravili. Uporabljamo selektivne oblikovelce estrogenih receptorjev, zaviralce aromataz, agoniste LHRH, progesterone in antiandrogene. Hormonsko zdravljenje metastatske bolezni je lahko učinkovito le določen čas, nato pa se pojavi rezistenca na zdravilo. V takem primeru uporabimo drugo vrsto in nato tretjo vrsto hormonskega zdravljenja.

Hormonska terapija uporablja agoniste ali antagonistov za vplivanje na potek raka. Uporablja se lahko samostojno ali v kombinaciji z drugimi terapijami.

Hormonska terapija je še posebej uporabna pri raku prostate, ki raste kot odziv na androgene. Druge vrste raka s hormonskimi receptorji, kot so rak dojke in endometrija, je mogoče nadzorovati s hormonsko terapijo, kot je vezava estrogenskih receptorjev (tamoksifen). Druge hormonske terapije zavirajo pretvorbo androgenov v estrogene z aromatazo (letrozol) ali zavirajo sintezo nadledvičnih androgenov (abirateron). Najpogostejša uporaba hormonske terapije je pri raku dojke. Tamoksifen in raloksifen se običajno dajeta več let po operaciji raka dojke (adjuvantno zdravljenje) in znatno zmanjšata tveganje za ponovitev raka. Vsi zaviralci hormonov povzročajo simptome, povezane s pomanjkanjem hormonov, vključno z vročinskimi utripi, androgeni antagonisti pa povzročajo tudi presnovni sindrom, ki poveča tveganje za sladkorno bolezen in bolezni srca.

Prednizon, glukokortikoid, se uporablja pri nekaterih vrstah raka, kot so limfna levkemija, limfomi in multipli mielom. V teh primerih je učinek prednizona bolj podoben zdravilu kot hormone.

3. Imunoterapija

Ideja o imunoterapiji – zdravljenju, kjer spodbudimo telesu lasten imunski sistem, da uničuje rakaste celice, je stara že več desetletij. Žal pa so bili prvi poskusi tovrstnega zdravljenja tudi velika razočaranja v medicini, saj so bili le malo učinkoviti. Z razvojem znanosti in vse boljšega poznavanja delovanja in uravnavanja imunskega sistema, pa so prišli, do spoznanj na katerih nivojih bi lahko uravnavali imunski sistem.

Aktivna imunska terapija (posredovana z aktivno imunostjo) je namenjena provociranju ali krepitvi imunskega odziva proti raku pri bolniku z rakom. To je mogoče storiti na primer s samostojnim cepivom proti rakavim celicam ali v kombinaciji z adjuvansom, ki poveča želeni imunski odziv. Primer je sipuleucel-T, ki je cepivo z dendritičnimi celicami, ki se uporablja za zdravljenje raka prostate. Druga strategija je odstraniti T celice pri bolniku z rakom, jih gensko modificirati, da prepoznajo z rakom povezan antigen, in jih vrniti bolniku. Najpogostejši primer te strategije se imenuje himerni antigen receptor (CAR)-T-celice. CAR-T-celice so učinkovita terapija pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, B-celičnimi limfomi in multiplim mielomom. Še niso dokazano učinkoviti pri solidnih vrstah raka. Druga aktivna strategija je dajanje monoklonskih protiteles proti programirani smrti-1 (PD-1) ali PD-1-ligandu (PD-1L), da se sprost odziv bolnikovega imunskega sistema, ki ga verjetno zavira rak v PD-1. ali mehanizem, ki ga posreduje PD-1L. Protitelesa PD-1 in PD-1L se zdaj pogosto uporabljajo za zdravljenje solidnih rakov, ne pa raka krvi in kostnega mozga. Drug primer aktivne imunske terapije je vsaditev bacile Calmette-Guérin (BCG) v mehur bolnikov z rakom mehurja.

Z imunoterapijo poimenujemo več skupin zdravil, ki na različne načine spodbudijo bolnikovo telo, da z lastnim obrambnim sistemom napade in uničuje rakave celice. To lahko poteka na različnih nivojih od vakcin do stimulacije T limfocitov, ki učinkovito uničujejo rakaste celice.

Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka je bilo odkritje nadzornih točk (check-point) in njihovih inhibitorjev. Te nadzorne točke so receptorji, ki uravnavajo delovanje T limfocitov. Rakaste celice preko njih lahko zavirajo delovanje T limfocitov in se tako izognejo citotoksičnemu delovanju le teh. Zdravila, ki so inhibitorji nadzornih točk, pa omogočijo aktivacijo T limfocitov in s tem njihovo citotoksično delovanje – uničevanje rakastih celic. Prve raziskave in pozitivni rezultati z novimi zdravili – imunoterapijo so bili na področju zdravljenja melanoma. Prvo zdravilo izmed novih imunoterapevtikov je bil ipilimumab, protitelo proti CTLA4, ki z vezavo na CTLA4 onemogoči inhibitorno delovanje na T limfocite in sprost njihovo aktivacijo. Ipilimumab je popolnoma humano anti-CTLA-4 monoklonsko protitelo (IgG1κ). Citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4; “*Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*”) je negativni regulator aktivacije celic T. Ipilimumab s svojo vezavo zavre inhibitorni signal CTLA-4, s tem omogoči indukcijo aktivacije celic T, njihovo proliferacijo in vnetje ter vodi do odmrta tumorske celice. Mehanizem delovanja ipilimumaba na melanom je posreden. Deluje preko s celicami T posredovanega imunskega odziva.

Naslednja generacija imunoterapije so anti PD-1 in anti PD-L1 zdravila. Programirana smrt-1 (PD-1) in ligand programirane smrti-1 (PD-L1) sta del poti, ki je močno izražena pri številnih vrstah raka in s

katerim tumorji zavirajo delovanje imunskega sistema preko sodelovanja z njegovim receptorjem, PD-1 proteinom, ki je prisoten na površini citotoksičnih T celic. Dve zdravili iz skupine anti PD- sta pembrolizumab in nivolumab.

Omenjena zdravila, kakor tudi anti PD-L1 zdravila preizkušajo še v številnih kliničnih raziskavah v zdravljenju različnih vrst raka. Imunoterapija je nov način zdravljenja raka, ki je svoj preboj dosegel v zadnjih letih. Neželeni učinki, ki ob tem zdravljenju nastajajo so posledica stimulacije imunskega sistema in se odražajo kot izpuščaji, srbečica, colitis, lahko pa tudi artritis in redko kot tiroditis ali pituitaritis. Glede na nastanek neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

Posredovana imunska terapija (posredovana s pasivno imunostjo) vključuje dajanje protiteles ali celic proti raku bolniku z rakom. Pogosto so to monoklonska protitelesa, proizvedena v laboratoriju. Običajno tarča teh protiteles ni specifična za raka, ampak je usmerjena proti antigenom, specifičnim za rod. Ta protitelesa so lahko povezana s toksinom ali radionuklidom, da se poveča učinkovitost. Najbolj razširjen primer je rituksimab, ki se uporablja pri bolnikih z limfomi. Nekatera protitelesa so bispecifična, pri čemer je en receptor usmerjen na antigen, povezan z rakom, drugi pa na antigen na celicah T. Cilj je pripeljati T celice do raka, da bi ga izkoreninili. Drug pristop posvojitvene imunske terapije je, da se celice T ali celice naravnega ubijalca (NK) od zdrave osebe dajo nekemu z rakom. Včasih so te celice gensko spremenjene z vstavitvijo CAR proti raku. Druge oblike posvojitvene imunske terapije vključujejo limfokine in citokine, kot so interferoni in interleukini. Te oblike se manj pogosto uporabljajo pri zdravljenju raka.

Neželeni učinki, ki ob tem zdravljenju nastajajo so posledica stimulacije imunskega sistema in se odražajo kot izpuščaji, srbečica, kolitis, lahko pa tudi artritis in redko kot tiroditis ali pituitaritis. Kombinirano zdravljenje z imunoterapijo nivolumab+ipilimumab ima več neželenih učinkov kot monoterapija, zdravljenje samo z enim zdravilom. Glede na nastanek neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

4. Diferencialna zdravila

Ta zdravila spodbujajo diferenciacijo rakavih celic. Povsem trans-retinojska kislina in arzen sta sposobna pozdraviti akutno promielocitno levkemijo. Druga zdravila v tem razredu vključujejo hipometilirajoča zdravila, kot sta azacitidin in decitabin, ter zdravila s ciljnim mutacijami, ki blokirajo diferenciacijo. Primera sta enasidenib in ivosidenib, ki preprečujeta mutacije v IDH2 in IDH1. Drug pristop uporablja venetoclax, ki obrne diferenciacijski blok, ki ga povzroča BCL2. Diferencialna zdravila so pri večini rakov neučinkovita in imajo zelo ozko terapevtsko območje.

5. Zdravila proti angiogenezi

Tumor raste do velikost 1-2 mm v premeru brez potrebe po lastnih žilah, ki bi ga oskrbovale. Večji aktivni tumorji pa zahtevajo lastne žile, ki rakastim celicam omogočajo dotok kisika in hranilnih snovi. Tumorji, ki se oskrbujejo s pomočjo lastnih žil pričnejo rasti izredno hitro in postanejo klinično zaznavni. Tumorske celice izločajo molekule žilnega endotelnega rastnega dejavnika (VEGF), ki potuje do žil v okolici in stimulira njihovo rast v smeri tumorja, ga postopno prerastejo in s tem omogočijo nadaljno rast tumorja in možnost metastaziranja. To žilje ni normalno in zato so pogoste krvavitve iz tumorjev. Zdravila, ki zavirajo rast žilja v tumorjih so monoklonsko protitelo proti VEGF- bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGFR2 – ramucirumab in rekombinantni fuzijski protein, ki se veže na VEGFR 1 in 2 - aflibercept. Zdravila uporabljamo skupaj s kemoterapijo pri raku debelega črevesa, želodca, ovarijev. . Zaviralci receptorjev VEGF, kot sta sorafenib in sunitinib, so učinkoviti tudi pri raku ledvic in jeter.

6. Tarčna zdravila

Tarčna zdravila so tista, ki delujejo na točno določeno mesto v/na celici. Ideja o usmerjanem zdravljenju sega desetletja nazaj. Z odkritjem človeškega genoma je bila dana osnova za določanje bioloških lastnosti tumorja in razvoja tarčnih zdravil. Rakave celice so spremenjene lastne celice, ki so ušle normalnemu uravnavanju delitve in rasti ter programirane celične smrti. Pri tem procesu so zelo pomembni protoonkogeni (celični onkogeni), bistveni kontrolni proteini celične rasti in razmnoževanja. V zdravih celicah je izražanje teh proteinov in njihovih receptorjev skrbno uravnavano. Včasih pa se pojavijo celice, ki se ne odzovejo na normalen mehanizem uravnavanja, kar pripelje do razvoja raka. Razvoj molekularne biologije je omogočil številna spoznanja o celičnih mehanizmih, ki omogočajo nekontrolirano rast in razmnoževanje rakastih celic in s tem tudi njihovo zaviranje. Molekule, ki so odgovorne za rast in razvoj rakastih celic so postale možne tarče za nova zdravila. Večina zdravil pri tarčnem zdravljenju učinkuje na molekule, ki jih je več na/v rakastih celicah kot zdravih celicah ali pa se vpletajo v procese, ki so veliko pomembnejši za rast in razvoj rakavih kot normalnih celic. Kot možne tarče so lahko apoptoza, celični matriks, antigeni, angiogeneza, signalne poti, vendar pa so v redni klinični uporabi le zadnji trije.

7. Signalne poti

Za maligno transformacijo sta ključni dve signalni poti: RAS-Raf-MAP kinazna pot in fosfoionizid – 3OH-kinazna pot. Večina tarčnih zdravil, ki delujejo na signalno pot so usmerjena proti tema dvema potema.

Zaviranje rasti tumorja preko delovanje na signalne poti je mogoče na večih nivojih. Zunajcelično lahko delujemo s protitelesi, ki se vežejo na receptorje za rastne dejavnike, znotrajcelično pa preko inhibicije kinaze.

Protitelesa, ki jih uporabljamo so protitelesa proti receptorjem za epidermalne rastne dejavnike (EGFR). Rakaste celice solidnih tumorjev na svojih membranah prekomerno kopičijo EGFR. Dimerizacija receptorjev sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega cikla s tem pa delitev celice in rast tumorja. Protitelesa pa blokirajo receptorje in s tem prejemajo njihovo delovanje. V klinični uporabi sta cetuximab in panitumumab, ki blokirata EGFR1 in trastuzumab, pertuzumab in trastuzumab - emtazin, ki blokirata EGFR2 (HER2). Dodatek cetuximaba, panitumumaba, trastuzumaba ali pertuzumaba poveča njen učinek in s tem preživetje zdravljenih bolnikov. V klinični uporabi so tudi že inhibitorji tirozinkinaze, zaviralci, ki delujejo na več kinaz in zaviralci mTOR kinaze, in sicer: imatinib, gefitinib, erlotinib, nintadanib, afatinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib, dasatinib in temsirolimus. So male molekule, ki znotrajcelično blokirajo signalno pot. Zdravila so v obliki tablet razen temsirolimusa, ki je za i.v. uporabo. BRAF inhibitorji so skupina zdravil, ki se uporabljajo pri BRAF mutiranih tumorjih in blokirajo prenos signala v celično jedro in s tem proliferacijo celic. V klinični uporabi sta vemurafenib in dabrafenib. Pri BRAF mutiranih tumorjih uporabljamo tudi MEK zaviralce, kot sta kobimetinib in trametinib, običajno z BRAF zaviralci.

V skupino ALK inhibitorjev sodita crizotinib in ceritinib, ki inhibirata poleg ALK še ROS.

V skupino PARP inhibitorjev sodi olaparib, ki zavira PARP (poli ADP ribosemsko polimerazo), encim udeležen pri popravilu DNK. Deluje proti raku pri ljudeh z dednimi BRCA1 ali BRCA2 mutacijami.

Večina tarčnih terapij je usmerjenih proti celičnim signalnim potem, ki jih posreduje tirozin kinaza. Najboljši primer so zaviralci tirozin kinaze, vključno z imatinibom, dasatinibom in nilotinibom, ki so izjemno učinkoviti pri kronični mieloični levkemiji. Številni epitelijski raki imajo mutacije, ki aktivirajo signalne poti brez potrebe po interakciji receptor-ligand, kar ima za posledico stalno proliferacijo rakavih celic. Ti mutirani geni vključujejo receptorje rastnega faktorja in spodnje beljakovine, ki prenašajo sporočila v jedro. Primeri takšnih ciljnih terapij vključujejo erlotinib, gefitinib in osimertinib, ki zavirajo signalno pot receptorja epidermalnega rastnega faktorja (EGFR). Ta zdravila so še posebej uporabna pri pljučnem raku. Zaviralci poliadenozin difosfata (ADP) ribozne polimeraze (PARP) se uporabljajo za

zdravljenje raka jajčnikov in dednega raka dojke in vključujejo olaparib, rukaparib, niraparib in talaparib. Drugi primeri vključujejo ruksolitinib in fedratinib, ki se uporabljata za zdravljenje mieloproliferativnih novotvorb in selineksor, ki zavira transport beljakovin iz jedra v citoplazmo in zmanjšuje proliferacijo celic ter je učinkovit pri multipli mielomu.

Nova smer v ciljni terapiji raka je uporaba zdravil, ki zavirajo genski produkt mutacije, neodvisno od vrste raka. Primeri so zdravila, kot so vemurafenib, dabrafenib in encorafenib, ki zavirajo beljakovine, ki nastanejo z mutacijo v BRAF. Ta mutacija je pogosta pri melanomu, pojavlja pa se tudi pri nekaterih levkemijah. Drug primer so zdravila, ki zavirajo nenormalne beljakovine, ki so posledica mutacij MEK, vključno s trametinibom, kobimetinibom in binimetinibom.

8. Transkripcija in diferenciacija

Trabektidin zavira DNA vezavo onkogenega transkripcijskega faktorja FUS-CHOP in obrne transkripcijsko. Z vzvratno genetskim programom, ki ga ta transkripcijski faktor ustvari, Trabektidina spodbuja diferenciacijo in obrne onkogeni fenotip v teh celicah.

9. Apoptoza

Bortezomib je regulator znotrajcelične razgradnje proteinov, ki z zaviranjem 26S proteosoma sproži apoptozo.

10. Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se pogosto uporabljajo za zdravljenje nekaterih vrst raka. Monoklonska protitelesa so lahko usmerjena proti antigenom, ki so specifični za raka ali so prekomerno izraženi na rakavih celicah. Prav tako so lahko usmerjeni proti antigenom, specifičnim za linijo, ki so prisotni tudi na normalnih celicah. Nekatera monoklonska protitelesa se dajejo neposredno; drugi so povezani z radionuklidom ali toksinom. Ta povezana protitelesa se imenujejo konjugati protitelesa in zdravila (ADC). Trastuzumab, protitelo, usmerjeno proti beljakovini, imenovani ERBB2, je aktivno pri raku dojke, ki izraža ta antigen. Protitelesa proti CD19 in CD20 na normalnih celicah B se uporabljajo za zdravljenje limfomov (rituksimab), protitelesa proti CD30 se uporabljajo za zdravljenje Hodgkinovega limfoma (brentuksimab vedotin), protitelesa proti CD33 pa za zdravljenje akutne mieloične levkemije (gemtuzumab).

Več monoklonskih protiteles aktivira imunost proti raku (aktivno imunsko zdravljenje) z vezavo zaviralcev imunskih kontrolnih točk, kot so PD1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab) ali PD-1L (ipilimumab, tremelimumab). Ta zdravila se pogosto uporabljajo za zdravljenje različnih trdnih rakov, samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Nedavno so bila razvita monoklonska protitelesa proti raku, ki ciljajo na 2 ali 3 antigene. Ta monoklonska protitelesa običajno ciljajo na antigene, povezane z rakom, in antigene T-celic, da povečajo T-celično ubijanje rakavih celic. Primer je blinatumomab, ki cilja na CD19 na celice akutne limfoblastne levkemije in na CD3 na celice T.

11. Cepiva

Cepiva, zasnovana za sprožitev ali izboljšanje odziva imunskega sistema na rakave celice, so bila obsežno raziskana in so običajno prinesla malo koristi. Vendar pa je nedavno za raka prostate na voljo sipuleucel-T, avtologno cepivo, pridobljeno iz dendritičnih celic.

Pomembnejša so cepiva, namenjena preprečevanju raka, povezanega z virusi. Primeri vključujejo cepiva proti humanemu papiloma virusu (HPV), ki lahko prepreči raka materničnega vratu in analnega raka (ter morda tudi raka glave in vratu ter tonzil), in cepiva proti virusu hepatitisa B (HBV), ki lahko prepreči raka na jetrih.

12. Genska terapija

Genska terapija raka doslej ni bila uspešna, razen pri razvoju CAR-T-celic. Obstaja upanje, da bi bilo lahko urejanje genov CRISPR (skupaj z rednimi presledki kratkih palindromnih ponovitev)/Cas9 (protein 9, povezan s CRISPR) koristno pri nekaterih vrstah raka samega ali v kombinaciji z drugimi terapijami proti raku. Primer v sintetični biologiji je spreminjanje izražanja antigena na normalnih celicah, tako da jih ne ubijejo CAR-T-celice ali bi-specifična monoklonska protitelesa.

Ciljno usmerjena terapija se nanaša na terapije, usmerjene proti specifičnemu genu ali genskemu produktu, za katerega se domneva, da je pomemben pri vzroku ali napredovanju raka in ne anatomskemu mestu (npr. dojka) ali celo vrsti celice. Na primer, bolniki z mutacijo BRAF lahko prejmejo zaviralec BRAF ne glede na to, ali imajo melanom ali levkemijo. Cilji terapije so običajno identificirani z genetsko analizo bolnikovega raka. Primer ciljne terapije je uporaba zaviralcev tirozin kinaze (npr. imatinib, dasatinib, nilotinib) pri kronični mieloični levkemiji, raku, ki ga povzroča ena mutacija (BCRABL1). Vendar pa je večina rakov posledica 10-ih ali celo 100-ih mutacij, zaradi česar je pristop bistveno bolj zapleten.

Nedavno so postala na voljo zdravila, usmerjena proti mutaciji FLT3 (midostaurin) in mutaciji izocitrat dehidrogenaze-2 (IDH2) (enasidenib), za zdravljenje nekaterih oblik akutne mieloične levkemije in sistemske mastocitoze (midostaurin). Druga zdravila, ki ciljajo na receptorje za VEGF in EGFR, so večinoma zaviralci kinaze majhnih molekul (npr. sorafenib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, regorafenib). Pri nekaterih hematoloških stanjih, kot sta policitemija vera in mielofibroza, povezana z mieloproliferativno neoplazmo, se uporabljajo zaviralci JAK2 (ruxolitinib, fedratinib, pakritinib).

Zdravila, usmerjena proti poli ADP ribozni polimerazi (PARP), so na voljo za rak jajčnikov z mutiranim BRCA, rak jajcevodov in rak peritoneja. Ta zdravila vključujejo olaparib, rukaparib in niraparib. Neželeni učinki vključujejo toksičnost kostnega mozga (npr. okužba, krvavitev), utrujenost, drisko, glavobole, omotico ter nepravilnosti v delovanju jeter in ledvic.

Najnaprednejša oblika genske terapije vključuje gensko spreminjanje T celic bolnika z rakom z vstavljanjem receptorja za antigen v njihove rakave celice. Na primer, pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo ali limfomom se uporabljajo antigeni CD19 ali CD20 skupaj s stimulativnim signalom za spodbujanje proliferacije T-celic. Te modificirane T celice so označene kot himerni antigenski receptor ali CAR-T-celice. Te celice lahko povzročijo remisije pri bolnikih z napredovalo boleznijo. Pred kratkim sta postali na voljo dve terapiji s celicami CAR-T, tisagenlecleucel za mlade bolnike z napredovalo akutno limfoblastno levkemijo in axicabtagene ciloleucel za napredne limfome.

13. Onkolitični virusi

Zdi se, da nekateri virusi, imenovani onkolitični virusi, selektivno ali relativno selektivno ubijajo rakave celice, spodbujajo imunski sistem, da cilja na rakave celice, ali oboje. Edini razpoložljivi onkolitični virus je talimogen laherparepvec, ki se injicira v rak pri bolnikih z melanomom. Ta virus, modificiran herpesvirus, je zasnovan tako, da proizvaja beljakovino, ki spodbuja imunsko posredovani odziv proti raku in izraža beljakovino, ki ima podobne učinke. Ker je virus gensko spremenjen, bi ga lahko obravnavali kot posredno obliko genske terapije.

14. Adjuvantna in neoadjuvantna terapija

Pri nekaterih vrstah raka z veliko verjetnostjo ponovitve po operaciji in/ali radioterapiji se dajejo zdravila za kemoterapijo, hormoni in/ali zdravila za ciljno zdravljenje (tarčna terapija, imunoterapija), da se zmanjša tveganje ponovitve, tudi če ni dokazov o preostalem raku. Ta strategija je učinkovita pri številnih vrstah raka in se imenuje adjuvantna terapija. Radiacijska terapija se lahko izvaja tudi po operaciji ali kemoterapiji in se imenuje adjuvantno obsevanje.

Včasih se zdravljenje s kemoterapijo, hormoni in/ali zdravili za ciljno zdravljenje daje pred dokončno operacijo ali radioterapijo, v tem primeru se imenuje neoadjuvantna terapija. Neoadjuvantna terapija ima več ciljev. Ena je zmanjšati velikost raka, kar omogoča manj obsežno operacijo in/ali manjše polje obsevanja. Drug cilj je lahko merjenje odziva na neoadjuvantno terapijo in/ali ocena raka, ko ga kirurško odstranimo, kar omogoča natančnejšo napoved potencialne vrednosti adjuvantne terapije. Neoadjuvantna terapija se vse pogosteje uporablja pri raku dojke, jajčnikov, debelega črevesa in danke, pljuč, želodca in drugih rakavih obolenj. Včasih je rak, ki ga drugače ne bi bilo mogoče odstraniti s kirurškim posegom, operabilen po neoadjuvantni terapiji

Sistemsko zdravljenje je najbolj raznoliko in sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora v zadnjem obdobju pa tudi iz imunoterapije. Citostatiki delujejo na sintezo DKN, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo in zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamus-hipofizne osi. Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v malignih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih, so zato bolj selektivni in imajo manj neželenih učinkov. Imunoterapija spodbuja imunski sistem v prepoznavanju in uničevanju rakastih celic. Zdravljenja so se razvijala skozi čas. Nekaj citostatikov smo upostili in jih ne uporabljamo več. Razvoj je prinesel tarčna zdravila, katera so lahko učinkovita sama ali pa jih moramo kombinirati s kemoterapijo. Možne je tudi kombinacija tarčnih zdravil med seboj. Imunoterapijo uporabljamo običajno samo, nekatero izmed njih pa lahko tudi kombiniramo, ker je to področje, ki se še razvija, bo tu še veliko novosti v smislu novih zdravil in kombinacij. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo in so torej obvladljivi.

Literatura:

1. <https://www.uptodate.com/>
2. <http://eudrasmpc.eudra.org/>
3. <http://www.ema.europa.eu>

Obravnava bolnika s sumom na rakavo bolezen v ambulanti družinskega zdravnika

Treatment of a patient with suspected cancer in Primary Care

Mateja Kokalj Kokot

Povzetek

Za družinskega zdravnika rakave bolezni predstavljajo diagnostični izziv, saj smo pogosto prvi, ki pomislimo na rakavo bolezen in kasneje spremljamo bolnika skozi diagnostiko ter ga podpiramo med zdravljenjem in okrevanjem. Ko se pri bolniku pojavi neki simptom ali znak, je on sam tisti, ki presodi, ali je potrebno poiskati zdravniško pomoč, zato je pomembno osveščanje javnosti o simptomih in znakih malignih bolezni. Simptomi zgodnjih oblik raka so praviloma blagi in neznačilni, zato jih pogosto pripišemo kakšni drugi, manj nevarni bolezni. Diferencialno diagnozo rakave bolezni lažje postavimo ob prisotnosti znakov alarma, anamnezi raka v preteklosti, pozitivni družinski anamnezi za rakave bolezni ter dobrem splošnem poznavanju bolnika. Že sama organiziranost zdravstvenega sistema pa vpliva na zdravnikovo odločitev o zgodnje izvedeni diagnostiki ali napotitvi bolnika. Za skrajšanje tega procesa je veliko držav že uvedlo smernice in posebne napotitvene poti.

Ključne besede: rak (Neoplasms), diagnostika (Early Detection of Cancer), družinska medicina (General Practice)

1. Uvod

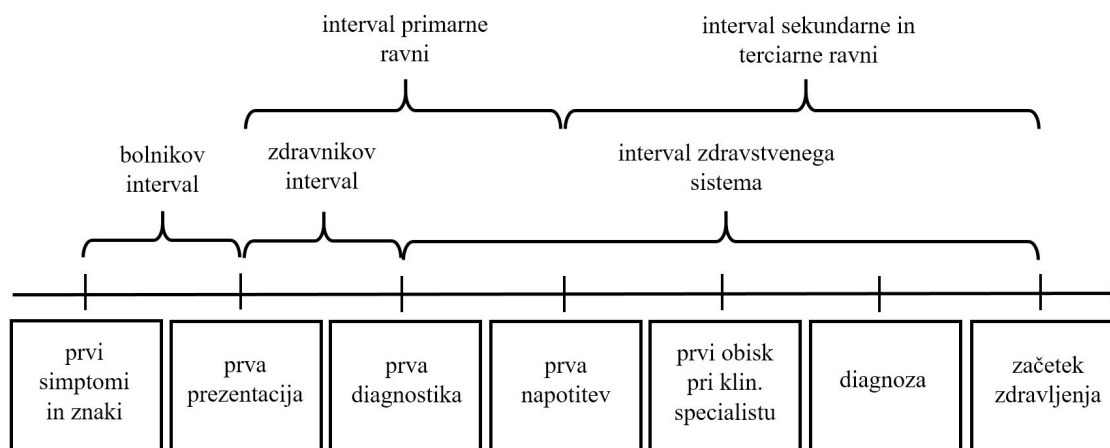
V družinski medicini se dnevno srečujemo z velikim številom bolnikov, ki k nam prihajajo zaradi raznovrstnih težav in pogosto se srečamo tudi z bolniki, ki imajo raka. Izziv nam predstavlja diagnostična negotovost - dilema kako ravnati, da bi pravočasno pomislili na določeno bolezensko stanje, ga pravočasno odkrili (in se hkrati izognili prediagnosticiranju), bolnika usmerili na pravočasne, pravilne in smiselne preiskave ter ga tudi pravilno zdravili. Sprejemanje hitrih odločitev o slabo diferenciranih težavah bolnika in toleranca do negotovosti in dvomnosti predstavljajo jedro dela v družinski medicini. Z drugimi besedami, družinski zdravniki morajo ločiti manjšino bolnikov, ki potrebujejo nujno obravnavo, od večine, ki ima verjetno samoomejevalne težave, za katere se lahko čas uporablja kot diagnostično in terapevtsko orodje.

2. Obdobje diagnostike raka

Da bi lahko določili, kje pri diagnostiki raka prihaja do največje zamude in nato poiščemo rešitve, moramo to obdobje najprej definirati. Čas od pojava prvih simptomov in znakov do začetka zdravljenja je razdeljen na več intervalov, ki jih določajo naslednji trenutki v času: datum pojava prvih simptomov, datum prve prezentacije, datum napotitve, datum postavitve diagnoze in datum začetka zdravljenja.

Obdobje od prvega pojava simptomov do bolnikovega prvega obiska pri osebnem zdravniku zaradi njih, se imenuje bolnikov interval (včasih imenovano zamuda (angl. *patient delay*)). Gre za čas, ki ga bolnik potrebuje, da interpretira svoja opažanja in se odloči poiskati pomoč. Datum prve prezentacije se smatra kot trenutek, ko bi zdravnik, glede na znake, simptome, anamnezo in druge dejavnike tveganja, lahko začel preiskovati ali bolnika napotil k specialistu zaradi možne pomembne patologije, vključno z rakom. Čas od prve prezentacije do napotitve bolnika na sekundarni ali terciarni nivo je interval primarne

ravni. Čas od izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze raka je interval sekundarne in terciarne ravni. Interval zdravstvenega sistema traja od trenutka izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze, nanj pa pomembno vpliva organiziranost zdravstvenega sistema. Mejnike in časovne intervale v diagnostiki raka prikazuje slika 1.



Slika 1: Shema mejnikov in časovnih intervalov v diagnostiki raka. (klin.– klinični)

2.1. Bolnikov interval

Obdobje presoje in iskanja pomoči pri večini vrst raka lahko predstavlja največji delež celotnega časa do diagnoze. To obdobje se seveda precej razlikuje med različnimi vrstami raka. Daljši bolnikov interval je povezan z nižjim socio-ekonomskim statusom, po raziskavah pa ni vezan na spol ali starost. Težave ali spremembe pri odvajanju urina in blata, sistemski simptomi (utrujenost, izguba teže in izguba apetita) in kožni simptomi so pogosti ter povezani z zamudo pri iskanju pomoči. Pri krvavitvi je zelo pomembno mesto krvavitve – tisti, ki so kri opazili v urinu, so hitro poiskali zdravniško pomoč, tisti, ki so jo opazili v blatu, pa bistveno kasneje. Če bolniki ne prepoznajo resnosti svojih težav, to podvoji čas do iskanja pomoči. Pomembni razlogi za zamudo so tudi sram, strah pred resno boleznijo, pomanjkanje časa za obisk zdravnika in skrb, da bodo zdravnika po nepotrebnem obremenjevali, vendar pa so redkeje prisotni.

Da bi bolnikov interval čim bolj skrajšali, je zelo pomembna zdravstvena vzgoja javnosti. To redno izvajamo zdravstveni delavci in javne zdravstvene kampanje, usmerjene v pravilno ter pravočasno prepoznavo opozorilnih znakov. Priporočila Evropskega kodeksa ljudem svetujejo, na katere simptome in znake morajo biti še posebno pozorni, npr. če opazijo bulo ali ranico, ki se ne zaceli, kjer koli na telesu, tudi v ustih; materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo; če opazijo neobičajno krvavitev; če imajo dolgotrajne težave, npr. trdovraten kašelj, hripavost, spremembe pri mali ali veliki potrebi ali nepojasnjeno hujšanje. Spodbuja se udeležba v preventivnih presejalnih programih DORA, ZORA in SVIT. Javnost poskušamo opozoriti tudi na pomembnost družinske anamneze rakavih obolenj. Različne promocije ozaveščanja o simptomih raka dokazano skrajšajo čas do diagnoze ali celo odkritja raka v manj napredovali obliki, posebej če so bile kampanje za širšo javnost povezane s ciljanim izobraževanjem zdravnikov družinske medicine o obravnavi tega raka.

2.2. Zdravnikov interval

Znotraj intervala primarne ravni je zdravnikov interval, ki traja od prve prezentacije do prvih diagnostičnih postopkov. Na odločitev družinskega zdravnika, ali bo bolniku odredil dodatno diagnostiko

in/ali preglede pri kliničnih specialistih, vpliva veliko dejavnikov: prisotnost več sumljivih simptomov ali znakov, osebna anamneza (rakava bolezen v preteklosti), družinska anamneza, naše splošno poznavanje bolnika (vključno z intuitivnim občutkom, kako resna je situacija) in tudi čas pojava teh simptomov in znakov. Ugotovili so, da je večja verjetnost, da bodo družinski zdravniki pravilno diagnosticirali težke primere, če bodo zbrali več kritičnih informacij. Te so bile opredeljene kot informacije z diagnostično vrednostjo za vsako diferencialno diagnozo, ki je bila pomembna za obravnavano težavo. Zato se zdi pomembno oblikovati ustrezen nabor diagnostičnih hipotez in izbrati prava vprašanja za njihovo preizkušanje. Poglobljene analize napačno diagnosticiranih primerov kažejo, da je ustvarjanje hipotez ključnega pomena. V večini napačno diagnosticiranih primerov pravilna hipoteza sploh ni bila upoštevana. V odsotnosti pravilne hipoteze se ustrezni podatki niso zbirali ali pa so bili zavrjeni. Enotni najpogostejši razlog za diagnostično napako je preprosto: Nisem pomislil na to.

Rak se najpogosteje spregleda, če gre za redko vrsto raka (npr. rak jezika, retinoblastom, rak v otroštvu, maligna kompresija hrbtenjače) ali če se rak kaže z netipično klinično sliko (npr. rak dojke brez tipnega tumorja) ali značilnostmi, ki se pojavljajo tudi pri drugih, manj resnih stanjih (npr. rak zgornjih prebavil, ki se kaže z dispepsijo). Poleg znakov alarma verjetnost za diagnozo raka večajo tudi dejavniki tveganja. Identificirani so bili številni, med drugim starost, spol (pri določenih vrstah raka), družinska anamneza raka pri mlajših družinskih članih, debelost, kajenje, poklicna izpostavljenost, etnična pripadnost in povečano uživanje alkohola, ki so med bolj znanimi. Pokazalo se je, da se tveganje za nastanek raka pri osebi z določenim simptomom spreminja pri treh dejavnikih tveganja - starosti, spolu in kajenju. Za druge dejavnike so dokazi o povezanosti povečane verjetnosti raka z določenim simptomom zelo šibki ali odsotni.

2.3. Interval zdravstvenega sistema

Čas od prvih diagnostičnih postopkov, praviloma še na primarnem nivoju, do začetka zdravljenja imenujemo interval zdravstvenega sistema. Raziskovalci so poročali o obratnem razmerju med preživetjem bolnikov z rakavimi obolenji in stopnjo ločitve primarne ravni od sekundarne in terciarne v sistemih zdravstvenega varstva – t. i. vlogo vratarja, ko je dostop do kliničnega specialista pogojen z napotitvijo iz primarne ravni. Vloga vratarja lahko spodbuja družinske zdravnike, da prekomerno uporabljajo druge diagnostične strategije, kot je npr. pazljivo čakanje, ki lahko prispeva k daljšim diagnostičnim intervalom. Mednarodna raziskava vinjet med zdravniki primarnega zdravstvenega varstva, v katerih so raziskovalci s pomočjo kliničnih scenarijev spraševali zdravnike o njihovem ravnanju s fiktivnimi bolniki, ki so imeli majhno tveganje za raka, je pokazala, da so se zdravniki iz držav z boljšim preživetjem raka odločili za diagnostiko ali napotitev že v prvi fazi vinjete, medtem ko so zdravniki iz držav s slabšim preživetjem raka to odločitev sprejeli kasneje.

3. Rak v Sloveniji

Za rakom zboli letno okrog 15.000 Slovencev, skoraj 8.000 moških in več kot 7.000 žensk. Vodilni vzroki za smrt prebivalcev Slovenije so še vedno bolezni obtočil (med najpogostejše sodijo srčni infarkt, možganska kap, odpoved srca in drugo) ter rakave bolezni (rak prebavil, prostate, dojke in pljuč), ki so bile v letu 2019 vzrok 69 % vseh smrti.

Najpogostejši raki pri nas (kože, prostate, pljuč, dojke ter debelega črevesa in danke) so leta 2018 predstavljali 61 % vseh ugotovljenih rakov. Pri moških predstavljata nemelanomski kožni rak in rak prostate vsak petino vseh rakov, sledita pljučni rak ter rak debelega črevesa in danke. Pri ženskah je najpogostejši nemelanomski kožni rak, sledi rak dojke, ki predstavlja petino vseh rakov, nato pa še pljučni rak ter rak debelega črevesa in danke. Najpogostejši raki se v raznih življenjskih obdobjih pojavljajo različno. Pri otrocih in mladostnikih do 20. leta starosti so najpogostejše levkemije, sledijo jim tumorji

osrednjega in avtonomnega živčevja. Mlajši odrasli moški največ zbolevalo za rakom mod, pri ženskah v tej starosti pa je na prvem mestu že rak dojke.

3.1. Kožni rak

Kožni rak je najpogostejši rak pri ljudeh. Delimo ga na melanomskega in nemelanomskega. V Sloveniji je leta 2018 za kožnim rakom (nemelanomskim) zbolelo 3.604 ljudi. Melanom predstavlja približno 15 % vseh kožnih rakov, odgovoren pa je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Melanom ne spada med najpogostejše vrste raka, se pa njegova incidenca povečuje najhitreje med vsemi raki. Za kožnim melanomom letno v Sloveniji zbolijo približno 600 ljudi. Diagnoza se najpogosteje postavi glede na anamnezo o spreminjanju pigmentnih znamenj, novonastalih znamenjih, izpostavljenosti soncu in opeklinah.

Pri kliničnem pregledu pogledamo celotno kožo in pigmentna znamenja ocenjujemo po sistemu ABCDE. A pomeni asimetrija (angl. asymmetry), B robovi (angl. borders), C barva (angl. colour), D premer (angl. diameter), E spreminjanje (angl. evolution) in dvig nad nivo kože (angl. elevation).

3.2. Rak prostate

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji in tudi v Evropi. Obolevnost za rakom prostate pri nas in v svetu raste. V Sloveniji je bilo leta 2018 na novo odkritih 1.681 bolnikov z rakom prostate. Nevarnostni dejavniki za nastanek raka prostate so starost, rasa in dednost. Petina bolnikov ima družinsko obremenitev (1). Za razliko od velike večine drugih rakov rak prostate raste in napreduje počasi. Po 10 letih nizkomaligni rak prostate preide v metastatsko fazo pri okoli 10 % bolnikov, za rak prostate specifična smrtnost pa je v tem času približno 5 %. Zgodnje odkrivanje raka prostate temelji na posameznikovem tveganju prilagojenem postopku zgodnjega odkrivanja in zahteva individualni pristop k bolniku. Pri zgodnjem odkrivanju uporabljamo tako merjenje PSA kot digitorektalni pregled prostate.

3.3. Pljučni rak

Rak pljuč je drugo najpogostejše rakavo obolenje na svetu glede pojavnosti in vodilni vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji je po pogostnosti na tretjem mestu in za to boleznijo zbolijo več kot 1.500 ljudi letno. V zadnjih letih incidenca tega raka pri moških rahlo narašča, medtem ko pri ženskah močno narašča. To razliko si razlagamo z epidemijo kajenja pri ženskah, ki se je začela nekaj desetletij pozneje kot epidemija kajenja pri moških, pri slednjih se pojavnost kajenja zmanjšuje. Glavni vzrok nastanka pljučnega raka je aktivno kajenje, ki poveča verjetnost za nastanek pljučnega raka do 30-krat. Ob prenehanju kajenja se začne verjetnost nastanka raka zmanjševati, vendar se tudi 30 let po prenehanju kajenja ne izenači popolnoma z verjetnostjo pri nekadilcih. Na nastanek raka pljuč vpliva tudi pasivno kajenje, kar pomeni vdihovanje cigaretne dima drugih kadilcev in ta poveča verjetnost za nastanek raka pljuč za 20 %. Ostali vzroki za nastanek pljučnega raka so izpostavljenost azbestu, radonu (plin, ki prihaja iz zemeljske skorje in nastane ob razpadu radioaktivnega radija) ter težkim kovinam in njihovim spojinam. Diagnostiko pljučnega raka začnemo z anamnezo in kliničnim pregledom. Nadaljujemo s slikovnimi preiskavami, RTG in CT prsnih organov. Normalna rentgenska slika še ne izključuje možnosti pljučnega raka, toliko bolj, če je opravljena le v eni projekciji.

3.4. Rak dojke

Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je za rakom dojke v letu 2018 zbolelo 1.527 oseb, pri čemer se približno 1 % primerov raka dojk pojavi pri moških. Pojavnost v zadnjih desetletjih narašča. Dejavniki tveganja za pojav raka dojke so demografski dejavniki (starost, spol,

poklicna etiologija – nočno delo), dejavniki materinstva (zgodnja menarha, pozna menopavza, starost več kot 30 let ob prvem porodu, nič ali malo otrok ter opustitev dojenja), hormoni (oralna kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje), alkohol, debelost, ionizirajoče sevanje, mamografska nepreglednost dojk in dednost. Dedne oblike raka dojk so najpogosteje posledica mutacij v genih BRCA1 ali BRCA2. V anamnezi smo pozorni predvsem na ginekološko anamnezo, uporabo kontracepcije, poklicne dejavnike ter družinsko anamnezo. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na vidne in tipne spremembe dojk. Neinvazivni rak dojk večinoma nima kliničnih simptomov ali znakov in skoraj vedno ga odkrijemo s slikovno diagnostiko, predvsem z mamografijo.

3.5. Rak debelega črevesa in danke

Pojavnost raka debelega črevesa in danke je v zadnjih letih v stalnem porastu, v Sloveniji v povprečju zbolijo 1.390 ljudi letno. Najpogosteje se pojavlja po 60. letu. Predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Dejavniki tveganja za nastanek raka debelega črevesa in danke so starost, alkohol, kajenje, mesna, z živalskimi maščobami bogata prehrana, malo vlaknin v prehrani, premalo gibanja, kronična vnetna črevesna bolezen in polipi. Pojavlja se v dednih oblikah v sklopu družinske adenomatozne polipoze in dednega nepolipoznega raka, poleg tega je tudi povečano tveganje za nastanek raka debelega črevesa in danke ob pojavljanju v ožjem sorodstvu. Osnovne diagnostične preiskave so digitorektalni pregled, endoskopske preiskave debelega črevesa in danke ter slikovne preiskave - UZ, CT in MRI, s katerimi opredelimo področno razširjenost bolezni. Najpogosteje zaseva v jetra, pljuča in kosti.

4. Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka

Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka so naštetih v tabeli 1.

Vrsta raka	Bolezenski znaki
Melanom	<ul style="list-style-type: none"> - sprememba velikosti, oblike ali barve kožnega znamenja - sumljiva znamenja so nesimetrična in nepravilne oblike, z nepravilnimi, zabrisanimi robovi, neenakomerno obarvana ali večbarvna, večja od 6 mm in nad nivojem kože
Rak prostate	<ul style="list-style-type: none"> - pri začetni obliki raka so bolniki navadno brez težav - težave z uriniranjem so pri začetnih tumorjih praviloma posledica povečanja prostate - znaki razsoja bolezni so večinoma bolečine v kosteh, lahko tudi hematurija, retenca urina, hidronefroza, pareza
Rak pljuč	<ul style="list-style-type: none"> - kašelj (novonastali ali sprememba kroničnega kadilskega kašlja) - hripavost, občutek težkega dihanja, izkašljevanje krvi, bolečina v prsih, vratu ali v ramah - hujšanje, težko požiranje
Rak dojke	<ul style="list-style-type: none"> - trda, grčasta in praviloma neboleča zatrdlina v dojki - vdrta koža nad tumorjem - uvlečena ali vdrta bradavica, izcedek iz bradavice, zlasti krvav ali bister, če je iz enega voda ene dojke - povečane bezgavke v pazduhi in nadključnični kotanji
Rak debelega črevesa in danke	<ul style="list-style-type: none"> - tumorji na levi strani debelega črevesa: krči, bolečine v trebuhu, kri v blatu (črno blato), izmenjevanje zaprtij z drisko - tumorji na desni strani debelega črevesa: krči, izguba telesne teže, kri v blatu, spremembe pogostosti odvajanja blata - tumorji v danki: krvavitve, občutek nepopolne izpraznitve črevesa pri odvajanju blata, sprememba oblike in trdnosti blata

Rak glave in vratu	<ul style="list-style-type: none"> - motnje pri žvečenju, požiranje je lahko oteženo ali boleče, razjede, spremenjen okus, slinjenje - sprememba barve glasu oziroma hripavost, manj razumljiv govor - motnje pri dihanju, občutek tujka v grlu, obrazna bolečina - motnje sluha, izcedek iz nosu ali ušesa, prenešana bolečina v ušesu - solzenje, dvojni vid, Hornerjev sindrom - v primeru zasevkov povečane, ponavadi neboleče bezgavke
Rak ledvice	<ul style="list-style-type: none"> - dokler je rak omejen na ledvico, večinoma ne povzroča težav in je navadno odkrit naključno pri kateri od slikovnih diagnostičnih preiskav (npr. pri UZ) - kri v urinu, ledvena bolečina in tipna tumorska masa v trebuhu - pri napredovali bolezni še splošno slabo počutje s hujšanjem, porast telesne temperature in slabokrvnost
Rak želodca	<ul style="list-style-type: none"> - znaki so neznačilni ali se pojavijo razmeroma pozno - tiščanje v predelu žličke, občutek zgodnje sitosti, odpor do mesa, motnje požiranja, bruhanje, bruhanje krvi iz želodca ali požiralnika
Rak trebušne slinavke	<ul style="list-style-type: none"> - sprva tihi simptomi, ki so neznačilni; slabost, hujšanje, bolečina v trebuhu, sprememba izločanja blata (driska, steatoreja) - rak glave pankreasa: zaporna zlatenica - rak trupa pankreasa: hude bolečine v hrbtu

Tabela 1: Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka

5. Znaki alarma

Pri večini rakov se bolezenski znaki ali simptomi navadno pojavijo šele takrat, ko je bolezen že precej napredovala. Simptomi zgodnjega raka so praviloma blagi in neznačilni, zato jih pogosto pripišemo kakšni drugi, manj nevarni bolezni. Splošni simptomi, ki jih bolniki pogosto navajajo, so nenamerna izguba telesne teže, povečana utrujenost in bolečina. Na možnost rakave bolezni je treba pomisliti ob pojavu katerega od naslednjih znakov:

- spremembe pri odvajanju vode in blata,
- rana, ki se ne celi,
- neobičajna krvavitev (hematurija, hemoptiza, rektalna in zunajciklična krvavitev),
- zatrdlina v dojki ali katerem koli drugem delu telesa,
- težave pri požiranju,
- opazna sprememba kožne bradavice ali pigmentnega znamenja ali
- dražeč kašelj ali hripavost.

Iz prakse in raziskav vemo, da so t. i. znaki alarma pomemben pobudnik diagnostičnega postopka iskanja rakave bolezni. Žal večkrat sami po sebi niso dovolj značilni (pozitivna napovedna vrednost hematurije za raka prostate v populaciji angleških moških, starejših od 40 let, je znašala samo 1 %, medtem ko je kombinacija nokturije in sumljivega digitorektalnega pregleda znašala 15 %), se pa napovedna vrednost seveda poveča, ko jih združimo z ostalimi, splošnimi znaki in simptomi ter dodamo osnovne diagnostične preiskave, ki so nam na voljo v ambulanti družinske medicine (hemogram, SR, CRP, preiskava blata na kri, PSA, jetrni testi, RTG prsnega koša).

6. Zaključek

Zgodnja diagnostika raka je pereča težava v ambulanti družinskega zdravnika. V pomoč pri pravilni postavitvi diagnoze rakave bolezni (oziroma pravilni ugotovitvi, da je v ozadju težav druga bolezen) so nam naše poznavanje bolnika, za raka značilni simptomi in znaki, prisotnost drugih splošnih znakov,

dobro izveden pregled in osnovna, pravilno izbrana diagnostika. Za uspešno diagnosticiranje je potrebno veliko znanja in izkušenj, hkrati pa se družinski zdravniki čutimo v primežu pričakovanj bolnika, zahtev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, pričakovanj kliničnih specialistov in grožnje morebitne tožbe ob »prepočasni« diagnostiki.

Literatura

1. Onkološki inštitut. Osnovna dejstva o raku [internet]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/osnovna_dejstva_o_raku
2. Zadnik V, Žagar T. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2021.
3. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012; 106 (7): 1262–7.
4. Hamilton W, Walter FM, Rubin G, et al. Improving early diagnosis of symptomatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13 (12): 740–9.
5. Forbes LJ, Warburton F, Richards MA, et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. *Br J Cancer*. 2014; 111 (3). 581–8.
6. Scheel BI, Høltedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33 (3): 170–7.
7. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015; 112 Suppl 1: S92–107.

Obravnava bolnika na Onkološkem Inštitutu Ljubljana

Patient treatment at the Institute of Oncology Ljubljana

Tanja Mesti

Povzetek

Onkološki bolnik je v osredju odnosa med družinskim zdravnikom, kot nosilcem primarne dejavnosti in onkologom, kot nosilcem onkološke dejavnosti. V sami obravnavi je vpleteno veliko dodatnih dejavnikov in razen samega bolnika, aktivno vlogo igrajo njegova družina, okolica, zdravstveni centri primarne in onkološke obravnave ter sekundarni centri, kjer se diagnostika izvaja, organizacija in logistika izvedbe oziroma obravnave takih bolnikov je bistvenega pomena in ne nazadnje dostopnost do zdravil. Vendarle, je odnos družinskega zdravnika in onkologa v obravnavi onkološkega bolnika bistvenega pomena, ki lahko vpliva na preživetje in kvaliteto življenja bolnika. Čas, ki ga bolnik zapravi in pot, ki jo prestane od začetka težav do onkološkega zdravljenja, je odločilna za samo preživetje. Iz tega kompleksnega viharja družinski zdravnik z ustreznim usmerjanjem in napotitvami lahko varno pripelje bolnika do onkološke obravnave. V tem prispevku je opisana pot obravnave onkološkega bolnika na Onkološkem Inštitutu Ljubljana.

Ključne besede: od družinskega zdravnika do onkologa, klinična pot multidisciplinarne obravnave onkološkega bolnika, smernice multidisciplinarne obravnave onkološkega bolnika.

1. Uvod

Visokokakovostna oskrba od diagnoze raka do preživetja zahteva postopke zagotavljanja oskrbe, ki vključujejo različne sklope ponudnikov in negovalnih skupin. Slabi prehodi iz primarne oskrbe v onkologijo po diagnozi raka so povezani s slabšimi rezultati in nižjim preživetjem. Sub-optimalna koordinacija oskrbe vključno s slabim prenosom informacij in pogajanjem o vlogah med udeleženi v zdravstveni obravnavi onkološkega bolnika diagnoze do onkološke in med onkološko obravnavo prav tako ostaja norma. Skupna oskrba ali oskrba, ki temelji na timu, kjer zdravniki sodelujejo bolj soodvisno in prilagodljivo za doseganje skupnih ciljev, zagotavlja bolj celovito in usmerjevalno usklajeno oskrbo za onkološke bolnike.

Onkološki bolnik je v osredju odnosa med družinskim zdravnikom, kot nosilcem primarne dejavnosti in onkologom, kot nosilcem onkološke dejavnosti. V sami obravnavi je vpleteno veliko dodatnih dejavnikov in razen samega bolnika, aktivno vlogo igrajo njegova družina, okolica, zdravstveni centri primarne in onkološke obravnave ter sekundarni centri, kjer se diagnostika izvaja, organizacija in logistika izvedbe oziroma obravnave takih bolnikov je bistvenega pomena in ne nazadnje dostopnost do zdravil. Vendarle, je odnos družinskega zdravnika in onkologa v obravnavi onkološkega bolnika bistvenega pomena, ki lahko vpliva na preživetje in kvaliteto življenja bolnika. Čas, ki ga bolnik zapravi in pot, ki jo prestane od začetka težav do onkološkega zdravljenja, je odločilna za samo preživetje. Iz tega kompleksnega viharja družinski zdravnik z ustreznim usmerjanjem in napotitvami lahko varno pripelje bolnika do onkološke obravnave.

2. Obravnava bolnika na Onkološkem Inštitutu Ljubljana

Obravnava bolnika na Onkološkem Inštitutu Ljubljana se začne z ustrežno napotitvijo, kar pomeni da bolnik mora imeti napotnico. Napotnico izda družinski zdravnik, vendar lahko bolnika napoti tudi specialist

druge specialnosti, ki ugotovi da je potrebna nadaljnja onkološka obravnava. Naročanje poteka elektronsko preko portala e-Napotnice.

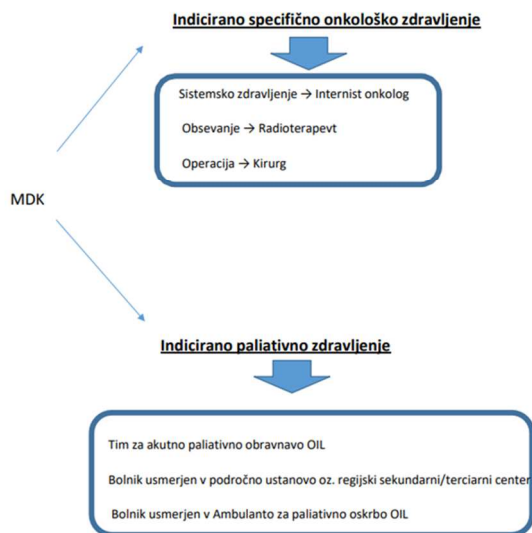
Bolnika se lahko napoti v triažno ambulanto ali na multidisciplinarni konzilij (MDK). Za obravnavo bolnik mora imeti s seboj ustrezno celokupno dokumentacijo povezano z indikacijo za napotitvijo na OI Ljubljana. Celokupno dokumentacijo napotni zdravnik lahko tudi pošlje na OI Ljubljana fizično po pošti ali elektronsko. Sprejeta dokumentacij se nato na podlagi vrste napotitve triažira v triažni ambulanti in se bolniki obvestijo po pošti ali elektronsko oziroma po telefonu naslednji dan od prejema napotitve, če gre za prvi pregled oziroma v petih dneh, če gre za drugo vrsto napotitve, kot je na pr. Sprememba datuma kontrole.

Bolniki lahko tudi sami se naročijo oziroma kontaktirajo OI Ljubljana in se naročijo na pregled ob tem pa morajo imeti ustrezno napotitev s strani napotnega zdravnika.

Multidisciplinarni konzilij

Multidisciplinarna obravnava je »zlati standard« obravnave onkoloških bolnikov. Multidisciplinarni onkološki konzilij (MDK) sestavljajo specialisti različnih področij, kot so internist onkolog, radioterapevt, kirurg in radiolog, nato pa odvisno od narave MDT in narave raka MDK sestavljajo še nevrolog, dermatolog, patolog itd. Na Multidisciplinarnih konzilijih je obravnavana dokumentacija (vključno z uvozom slik v IMPAX OIL), izjemoma, na željo članov MDK, je na konzilij povabljen tudi bolnik. Bolnik je lahko pristen na MDK tudi na željo zdravnika, ki ga na konzilij napoti, vendar le v primeru, da bolnika napotni zdravnik spremlja in predstavi. Odločitve MDK bazira na osnovi kliničnih podatkov, opravljenih preiskav, smernic in priporočil zdravljenja (angl. evidence-based decision) prilagojenih bolnikovim potrebam.

Shema 2: Obravnava bolnikove dokumentacije na MDT in odločitev o zdravljenju



Slika 1: Obravnava bolnikove dokumentacije na MDT in odločitev o zdravljenju. Prevzeto iz Klinična pot za obravnavo bolnikov na multidisciplinarnih konzilijih (MDK) Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL).

MDT konzilij lahko poda strokovno mnenje samo na podlagi ustrezne in popolne medicinske dokumentacije. Priloženi morajo biti vsi pisni izvidi opravljenih preiskav in hematološki in biokemični laboratorijski izvidi s tumorskimi markerji. Za molekularno diagnostiko je potrebna kopijo originalnega histološkega izvida s številko histološkega preparata.

Slikovno gradivo (CT, MRI, PET-CT), ki je potrebno za odločitev konzilija, mora biti prenešene v bazo Onkološkega inštituta. Za prenos se lahko kontaktira PACS službo na OIL na e-mail **PACSpodpora@onko-i.si** z navedbo podatkov, potrebnih za uvoz slikovnega gradiva preko radiološkega portala (ime in priimek bolnice/ka, datum rojstva, vrsta in datum preiskave ter ime ustanove, kjer je bila preiskava opravljena, ter naslovnika (Konzilij za gastrointestinalne tumorje). Sporočilo se pošlje s službenega-e-maila napotne zdravstvene ustanove. V primeru težav so v PACS službi dosegljivi tudi na številki 01-5879-670.

V primeru, da prenos slikovnega gradiva na OI ni možen, se pošlje skupaj z dokumentacijo CD z opravljenimi slikovnimi preiskavami ali ustrezno povezavo z geslom za dostop do preiskave v zdravstveni ustanovi, kjer je bila preiskava opravljena.

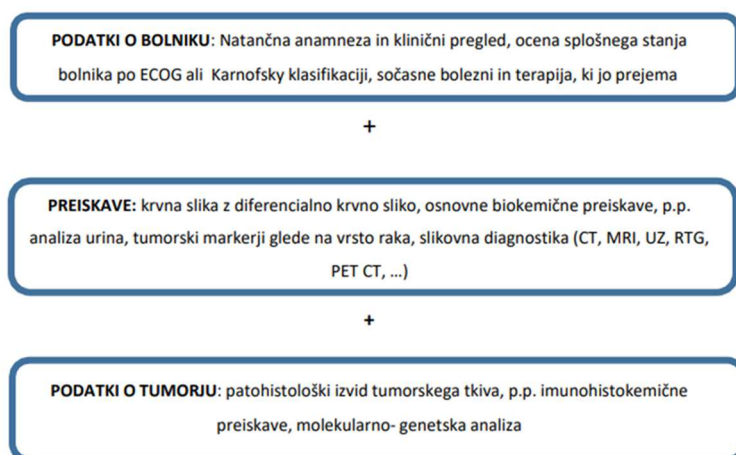
Dokumentacijo bolnikov za konzilij iz drugih zdravstvenih ustanov skupaj z e-napotnico se lahko pošlje najkasneje 48h pred terminom MDK do 15h:

- **Po pošti:** Triažna ambulanta, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
- **Po e-pošti:** triaza@onko-i.si, konzilij.narocanje@onko-i.si,
- **Preko faksa** 5879809 (konziljarna soba) ali 5879188 (Triažna ambulanta)
- **Prinese osebno v triažo**

Za dodatne informacije se lahko pokliče v Triažno ambulanto (tel. 015879163) ali konzilarno sobo 20 (tel. 015879809) ali se piše na e mail triaza@onko-i.si, konzilij.narocanje@onko-i.si.

Centralna oseba triažiranja in obdelave dokumentacije poslane na MDK je koordinator MDK, katerega naloga je zbiranje in ureditev medicinske dokumentacije bolnika ter preverba, če je popolna. V primeru nepopolne dokumentacije ali nedostopnost slikovnega materiala bolnika kontaktira napotnega zdravnika ali ustanovo in jo pridobi.

Shema 1: Napotitev bolnikove dokumentacije na MDT



Slika 2: Napotitev bolnikove dokumentacije na MDT. Prevezto iz Klinična pot za obravnavo bolnikov na multidisciplinarnih konzilijih (MDK) Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL).

Zaključek

Visokokakovostna oskrba od diagnoze raka do preživetja zahteva postopke zagotavljanja oskrbe, ki vključujejo različne sklope ponudnikov in negovalnih skupin. Slabi prehodi iz primarne oskrbe v

onkologijo po diagnozi raka so povezani s slabšimi rezultati zdravljenja in krajšim preživetjem. Pravilne informacije in hitri dostop onkoloških bolnikov v onkološki center je bistvenega pomena. Napotni zdravniki imajo vse potrebne informacije glede ustrezne napotitve in onkološke obravnave svojih bolnikov na Onkološkem Inštitutu Ljubljana na spletni strani OI Ljubljana: https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/napotki_za_bolnike/narocanje_in_sprejem

Literatura

1. Taplin SH, Rodgers AB. Toward improving the quality of cancer care: addressing the interfaces of primary and oncology-related subspecialty care. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):3-10. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq006.
2. Tsui J, Howard J, O'Malley D, Miller WL, Hudson SV, Rubinstein EB, Ferrante JM, Bator A, Crabtree BF. Understanding primary care-oncology relationships within a changing healthcare environment. *BMC Fam Pract.* 2019 Nov 28;20(1):164. doi: 10.1186/s12875-019-1056-y.
3. Thorne SE, Stajduhar KI. Patient perceptions of communications on the threshold of cancer survivorship: implications for provider responses. *J Cancer Surviv.* 2012 Jun;6(2):229-37. doi: 10.1007/s11764-012-0216-z.
4. Reberšek, M., Perić, B., Oblak, I., & Handukić, H. (2021). Klinična pot za obravnavo bolnikov na multidisciplinarnih konzilijih (MDK) Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Ljubljana: Onkološki inštitut. Pridobljeno s <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=14792>.
5. Kosty MP, Hanley A, Chollette V, Bruinooge SS, Taplin SH. National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology teams in cancer care project. *J Oncol Pract.* 2016;12(11):955-8.
6. Anhang Price R, Zapka J, Edwards H, Taplin SH. Organizational factors and the cancer screening process. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):38-57.
7. Taplin SH, Clauser S, Rodgers AB, Breslau E, Rayson D. Interfaces across the cancer continuum offer opportunities to improve the process of care. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):104-10.
8. Kosty MP, Hanley A, Chollette V, Bruinooge SS, Taplin SH. National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology teams in cancer care project. *J Oncol Pract.* 2016;12(11):955-8.
9. Anhang Price R, Zapka J, Edwards H, Taplin SH. Organizational factors and the cancer screening process. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):38-57.
10. Taplin SH, Clauser S, Rodgers AB, Breslau E, Rayson D. Interfaces across the cancer continuum offer opportunities to improve the process of care. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):104-10.
11. Guassora AD, Jarlbaek L, Thorsen T. Preparing general practitioners to receive cancer patients following treatment in secondary care: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:202.
12. Snyder CF, Earle CC, Herbert RJ, Neville BA, Blackford AL, Frick KD. Trends in follow-up and preventive care for colorectal cancer survivors. *J Gen InternMed.* 2008;23(3):254-9.

13. Tremblay D, Latreille J, Bilodeau K, Samson A, Roy L, L'Italien MF, et al. Improving the transition from oncology to primary care teams: a case for shared leadership. *J Oncol Pract.* 2016;12(11):1012–9.
14. Nekhlyudov L, Latosinsky S. The interface of primary and oncology specialty care: from symptoms to diagnosis. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):11–7.

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk in obvladovanje z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov zdravljenja pri bolnikih z rakom

Treatment with immune checkpoint inhibitors and management of immune-related adverse events in cancer patients

Tomaž Milanez, Janja Ocvirk, Miha Arnol

1. Uvod

Zmožnost natančnega razlikovanja med organizmu lastnimi in tujimi molekulami je osnovna značilnost imunskega sistema. Celice imunskega sistema in imunski odzivi se med seboj razlikujejo predvsem po efektivnih mehanizmih, s katerimi sprožijo odstranitev tujkov. Ključnega pomena za organizem je, da se vzpostavi ravnovesje med učinkovitim odstranjevanjem tujkov (npr. tumorskih celic) in sočasnim vnetjem, ki je neizogiben del imunskega odziva.

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) postaja temeljno pri bolnikih z razsejanim rakom in bolnikih z lokaliziranim rakom, kadar lahko pričakujemo da bo zdravljenje z ZINT zmanjšalo tveganje za ponovitev oz. napredovanje bolezni. Osnovni mehanizem delovanja ZINT je zavora signalov, ki zavirajo aktivacijo efektivskih limfocitov T. Kolateralna škoda zdravljenja z ZINT lahko nastane zaradi neravnovesja med zavoro tolerančnih mehanizmov imunskega sistema, ki so nujno potrebni pri zamejitvi vnetnega odziva, in aktivacijo imunskega sistema, potrebno za učinkovito odstranitev tumorskih celic.

Če se ob zdravljenju z ZINT pojavijo znaki in simptomi (npr. driska, težko dihanje, srčno popuščanje, mehurjaste spremembe kože, povišana raven transaminaz in bilirubina), ki so združljivi s poškodbo tkiva in jih povezujemo z vnetnim ali/in avtoimunskim odzivom imunskega sistema (npr. kolitisom, pnevmonitisom, dermatitisom, hepatitisom), govorimo o neželenih dogodkih, povezanih z imunskim odzivom. Če se pojavijo neželeni učinki hujše stopnje (3/4), je poleg prekinitve zdravljenja z ZINT (začasne ali trajne), velikokrat potrebno tudi zdravljenje z imunosupresivi. Kot prvi red imunosupresivnega zdravljenja se v takšnih primerih največkrat priporoča sistemska uporaba kortikosteroidov. Sočasno zdravljenje z imunosupresivi lahko negativno vpliva na učinkovitost protirakavega zdravljenja.

2. Imunski sistem in mehanizmi njegovega delovanja

Organizem se na tuje molekule, ki niso proizvod njegovega lastnega genoma, odzove takoj z že vnaprej pripravljenimi, evolucijsko starejšimi obrambnimi mehanizmi prirojene naravne odpornosti. Sopomenke za prirojeni imunski odgovor so še neadaptivni, nespecifični oz. konstitucionalni imunski odziv. Nevtrofilci, makrofagi, dendritične celice, eozinofilci, bazofilci ter naravne celice ubijalke so nosilci prirojenih imunskih odzivov.

Limfociti so imunske celice, ki so del pridobljenega, adaptivnega, imunskega specifičnega odziva na tuje molekule. Pomembna značilnost adaptivnega imunskega odziva je ta, da se ob prvem stiku s tujim antigenom poveča število klonov limfocitov, ki so specifični za tujek (primarni imunski odziv). Po ponovnem stiku z enakim antigenom pa se pojavi specifičen in močnejši odziv le v nekaj dneh (sekundarni, anamnestični imunski odziv).

Antigen predstavitvene celice (APC) imajo poleg fagocitoze in uničevanja tujkov ključno vlogo pri predstavitvi predelanih antigenov (znotrajceličnih in zunajceličnih) ter pri aktivaciji specifičnega imunskega odziva. APC (npr. makrofagi, dendritične celice) preko receptorjev poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (MCH I, MCH II) fagocitirane antigene predstavijo naivnim celicam pomagalkam. Predstavitve za organizem tujih antigenov (npr. rakasto spremenjenih celic), vezanih na receptor MCH I, preko receptorjev TCR omogoča diferenciacijo limfocitov T in aktivacijo citotoksičnih limfocitov T (CD8)

ter posledično neposredno in specifično uničenje celic (celični odgovor). Ker je vezava med TCR in MHC razmeroma šibka, jo na citotoksičnih limfocitih T dodatno utrjuje protein CD8.

Tuje proteine, ki so vključeni v receptor MCH II, naivnim celicam pomagalkam (limfocitom T CD4) predstavljajo predvsem APC.

Dendritične celice so zaradi svoje strukture in izjemne zmogljivost predstavljanja predvsem zunajceličnih tujkov (značilnost MCH II) najučinkovitejše APC. Potem ko tujek fagocitirajo in ga v celici razgradijo, se preko MCH II povežejo s TCR in sprožijo aktivacijo naivnih celic pomagalk. Za učinkovito aktivacijo limfocitov T CD4 (klonsko ekspanzijo in diferenciacijo) je nujno potrebno, da APC izrazijo kostimulacijske molekule B7 (CD80/86), ki se vežejo z molekulo CD28 limfocitov T CD4. Naivne celice T CD4 za aktivacijo nujno potrebujejo signal CD28, v nasprotnem primeru gre celica v proces apoptoze. Za učinkovito aktivacijo efektorskih citotoksičnih limfocitov T ali limfocitov B (humoralni odgovor) je nujno potrebno še izločanje citokinov (IL-2), ki okrepijo tako celični kot tudi humoralni odziv. Limfociti T ob aktivaciji izrazijo tudi različne apoptotske molekule, ki sodelujejo kot varnostni signali v primeru, da imunski odziv ni primeren in bi lahko povzročil škodljive vnetne ali avtoimunske odzive. Izražanje receptorja programirane celične smrti (angl. programmed death receptor, PD-1) na aktiviranih limfocitih ter njegova stimulacija z ligandom (PD-L1) lahko povzroči anergijo. Antigen CTLA-4 (angl. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) ima na površini limfocitov T CD8 in limfocitov T CD4 bistveno večjo afiniteto za vezavo na kostimulacijske molekule B7 na APC kot kostimulacijski receptor CD28. Z vezavo na receptorje B7 deluje APC zaviralno na aktivacijo efektorskih limfocitov T. Anergija je eden izmed treh pglavitnih mehanizmov periferne tolerance, ki preprečujejo nastanek avtoimunosti in prekomernega imunskega odziva.

Če je tujek prepoznan kot znotrajcelična molekula, se celice T pomagalka diferencirajo v celice Th1, ki s pomočjo mediatorjev (npr. IL-2) aktivirajo celični odgovor. Če pa je tujek prepoznan kot zunajcelični antigen, se naivne celice T CD4 s pomočjo citokinov (IL-3, IL-4, IL-10, IL-5) diferencirajo v celice Th1, ki s pomočjo citokinov (IL-3, IL-4, IL-10, IL-5) spodbujajo limfocite B k tvorbi protiteles in dodatno vplivajo na stimulacijo celic (eozinofilcev, bazofilcev), ki sodelujejo pri učinkovanju protiteles.

V primerih da dendritične celice celicam T CD4 predstavljajo preko MCH receptorjev organizmu lastne antigene, se te diferencirajo v regulatorne limfocite T (Treg), ki izločajo tolerogene citokine (IL-10, TGF-beta – angl. transforming growth factor beta). Celice Treg imajo pomembno vlogo pri zaviranju imunskega sistema in vzdrževanju tolerance.

3. Zdravljenje raka z zaviralci imunskih nadzornih točk in obvladovanje neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo

Temeljni mehanizem delovanja ZINT je zaviranje zaviralnih kostimulacijskih signalov v imunski sinapsi. Monoklonska protitelesa proti receptorjem (PD-1/CTLA-4; npr. pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab/ ipilimumab), ligandu (PD-L1; npr. atezolizumab, avelumab, durvalumab) v imunski sinapsi delujejo zaviralno in povzročajo inhibicijo tolerančnih mehanizmov ter preko receptorjev MCH I neposredno povečajo citotoksično aktivnost limfocitov. Novejša dognanja kažejo, da imajo nekateri malignomi, ki izražajo na svoji membrani proteine MCH II, boljše prognozo.

Pri bolnikih z razsejano rakavo boleznijo lahko zdravljenje z ZINT podaljša preživetje, pri nekaj odstotkih bolnikov pa privede celo do popolne remisije bolezni. Zdravljenje z ZINT se je izkazalo tudi pri nekaterih lokaliziranih rakih kot dopolnilno zdravljenje, katerega cilj je zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni.

Posledica zavore tolerančnih mehanizmov imunskega sistema so neželeni učinki zdravljenja z ZINT, ki se klinično kažejo podobno kot avtoimunske oz. vnetne bolezni. Spekter prizadetosti organov, ki jih vzročno povezujemo z neželenimi učinki imunoterapije, je širok in različnih stopenj. Najpogosteje so prizadeti koža, prebavila, endokrine žleze (ščitnica, hipofiza), pljuča. Neželeni učinki se lahko pokažejo tudi kot revmatske bolezni. Neželeni učinki, povezani z imunskim odzivom, se pojavijo pri 70-90 % bolnikov; 10-15 % bolnikov ima neželene učinke hujše stopnje in do 1,3 % bolnikov zaradi njih umre.

Pojavnost kardiotoksičnosti, ki jo povezujemo z ZINT, je do 1 %. Okoli 25 % bolnikov z miokarditisom ima sočasno še znake prizadetosti mišic in pri 10 % lahko pričakujemo znake miastenije gravis. Neželeni učinki imunoterapije se lahko pojavijo še leta po zaključenem zdravljenju z ZINT.

Ukrepanje pri zdravljenju neželenih učinkov, povezanih z imunskim odzivom, temelji na priporočilih strokovnjakov, ki niso podprta z dokazi visoke ravni. Pristop k zdravljenju neželenih učinkov temelji na oceni njihove stopnje, pri nižjih stopnjah zdravljenje z ZINT velikokrat začasno prekinemo, pri višjih stopnjah pa zdravimo simptome in uvedemo imunosupresivno zdravljenje.

Glukokortikoidi (metilprednizolon, prednizon, deksametazon) so s svojim imunosupresivnim učinkom temeljna zdravila, priporočena v prvem redu zdravljenja večine z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov višje stopnje. Zelo pomemben je njihov genomski učinek, pri katerem preko zavrtja prepisovanja gena za IL-2 (tudi IL-1, IL-2, IL-6 in anti TNF- α) vplivajo na zaviranje aktivacije limfocitov T in B. Glukortikoidi imajo preko zavore različnih kemokinov tudi vpliv na zmanjšanje vnetja. Pulzni odmerki glukortikoidov, ki jih uporabljamo pri zdravljenju neželenih učinkov imunoterapije, kot so npr. kardiotoksičnost in prizadetost centralnega živčnega sistema, delujejo preko ne-genomskega vpliva na celice in imajo hiter imunosupresijski in protivnetni učinek. Zaradi široke imunosupresije je pri zdravljenju z glukortikoidi potrebno upoštevati tudi širok spekter možnih neželenih učinkov zdravila. Pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi (več kot tri tedne) nastopi močno zaviranje aktivacije spominskih citotoksičnih limfocitov T. Dolgotrajno zdravljenje z glukortikoidi poveča tveganje za zdravljenje bolnišničnih okužb, zato bolnikom predpisujemo preventivne odmerke antimikrobnih zdravil. Prednizon v odmerku 10 mg dnevno (ali ekvivalent drugih glukortikoidov) naj ne bi vplival na učinkovitost zdravljenja z ZINT.

V drugem redu zdravljenja nekaterih z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov (npr. prizadetosti centralnega živčnega sistema, trombocitopenije) uporabljamo za imunosupresijo tudi intravenske imunoglobuline (IVIg). Večji odmerki protiteles preko različnih imunoloških regulatornih mehanizmov zavrejo tvorbo protiteles in s tem zaviralno vplivajo na tvorbo in učinkovanje avtoprotiteles ter tako neposredno ne vplivajo na celični odziv in ne povečajo tveganja za oportunistične okužbe. IVIg znižajo tudi raven citokinov (TNF- α , IL-1) in metaloproteaz. Pri življenjsko ogrožajočih neželenih dogodkih imunosupresivnemu zdravljenju z glukokortikoidi dodamo tudi invazivne oblike imunosupresivnega zdravljenja, kot je npr. plazmafereza.

Če prvi red zdravljenja z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov višje stopnje ni učinkovit, lahko uporabimo tudi imunosupresive, ki zaviralno delujejo na različne vrste citokinov (protitelo proti TNF- α – infliksimab), protitelo za receptor IL-6 – tocilizumab). Pri nekaterih oblikah zdravljenja neželenih učinkov se priporoča tudi imunosupresivno zdravljenje s monoklonskimi protitelesi proti receptorjem CD20 na limfocitih B (rituksimabom), z alemtuzomambom (monoklonskim protitelesom proti CD52 na limfocitih T in B, ki močno poveča občutljivost za oportunistične okužbe) in z mišjim monoklonskim protitelesom OKT3, ki se veže na T-celični receptorski kompleks CD3 (ta močno poveča občutljivost za oportunistične okužbe). Pri zdravljenju neželenih učinkov, povezanih z imunoterapijo, se priporoča tudi uporaba nekaterih citostatikov (antimetabolitov, kot so metotreksat, azatioprin/merkapturin, mikofenolat mofetil itd.), ki uničujejo limfocite T in B med klonsko ekspanzijo in tudi v mirovanju. Posebna skupina imunosupresivov so kalcinevrinski inhibitorji (ciklosporin, tacrolimus) in sirolimus, ki delujejo zaviralno na prvo fazo aktivacije limfocitov T CD4 (ciklosporin, tacrolimus) in klonsko ekspanzijo limfocitov T ter preprečujejo prehod limfocitov B v plazmatke (sirolimus). Mnogokrat se omenjene skupine zdravil uporabljajo sočasno (pri presaditvi organov). Zaradi sočasnega zaviralnega vpliva na celični in humoralni odgovor bolnike zelo ogrožajo oportunistične okužbe.

Bolniki s presajenim organom imajo zaradi imunosupresivnega zdravljenja večje tveganje za nastanek malignih obolenj kot splošna populacija. Pri bolnikih s presajenim organom, ki imajo maligno obolenje, zdravljenje z ZINT ni kontraindicirano, vendar predstavlja potencialno tveganje za zavrnitev presadka. Cilji zdravljenja so onkološki (npr. podaljšanje življenja) in ne-onkološki (zmanjšanje tveganja za odpoved presajenega organa), izzivi pri zdravljenju takšnih bolnikov so tudi obvladovanje neželenih učinkov imunosupresije ob zdravljenju z ZINT ter prilagajanje zdravljenja. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic so

na voljo že rezultati raziskave faze I (o varnosti) sočasnega zdravljenja z imunosupresivi in ZINT. Ob tem je ključen multidisciplinarni pristop k zdravljenju.

Uvedba zdravljenja z ZINT pri bolnikih z rakom, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje zaradi sistemskih vnetih ali avtoimunskih bolezni, ni kontraindicirano. Pri vodenju in prilagajanju sistemskega zdravljenja takšnih bolnikov je nujen multidisciplinarni pristop.

Literatura

1. Ihan A. Osnove medicinske imunologije, druga posodobljena izdaja 2022. Medicinska fakulteta. Univerza v Ljubljani.
2. Milanez T, Ocvirk J, Arnol M. Onko-nefrologija – Pristop k obravnavi bolnikov. *Onkologija* 2021; 25 (1).
3. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schultze-Koops H, Choy EH, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 36-43.
4. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5218.
5. Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, Balko JM. Biological Consequence of MHC-II Expression by Tumor Cells in Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2392-2402.
6. Carroll RP, Boyer M, GebSKI V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, Tan H, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1078-1086.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk in imunsko pogojeni neželeni učinki

Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events

Nežka Hribernik

Povzetek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki prejemajo to vrsto imunoterapije, strmo narašča tudi v Sloveniji. Zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povzročijo neželene učinke, imenovane imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema. Večinoma so blage do zmerne stopnje, lahko pa privedejo tudi do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov. Prizadet je lahko kateri koli organ. Ključno pri njihovi obravnavi ostaja večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci, delitev kliničnih izkušenj in nove, dobro zasnovane klinične študije.

Ključne besede: sistemsko zdravljenje, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki.

1. Uvod

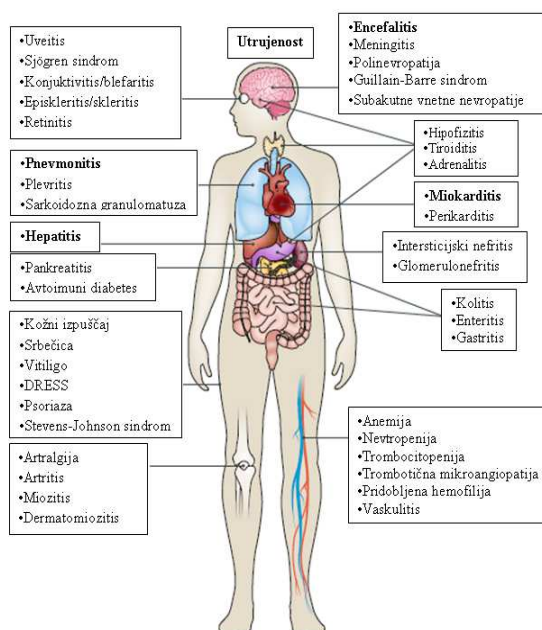
Eno izmed prelomnih odkritij na področju sistema onkološkega zdravljenja v zadnjih letih so zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Način delovanja je bistveno drugačen od delovanja citostatskega zdravljenja (kemoterapija), saj učinek dosežejo preko reaktivacije imunskega sistema, ki je zavrt zaradi raka. Tovrstno zdravljenje se je prvo izkazalo za učinkovito pri bolnikih z metastatskim melanomom, kjer je dokazano podaljšalo celokupno preživetje. Prva registracija za uporabo v klinični praksi je bila tako leta 2011 z anti-CTLA-4 protitelesom ipilimumabom v zdravljenju metastatskega malignega melanoma. Od takrat so se zvrstile številne klinične raziskave, ki so vodile v registracijo zdravljenja z imunoterapijo z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTL-4 protitelesi ali kombinacijo anti-PD-1 in anti-CTL-4 protiteles tudi pri napredovanih metastatskih rakah drugih področij. V letu 2018 je bila imunoterapija z anti PD-1 protitelesi prvič registrirana tudi v dopolnilnem zdravljenju, in sicer za kožni melanom stadija III. Z uvedbo imunoterapije se internisti onkologi v klinični praksi srečujemo z novo skupino neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU).

2. Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov

Tekom zdravljenja z ZIKT se poveča število T limfocitov (CD8+ celice), tako tumor-specifičnih, ki povzročijo proti-tumorski učinek, kot tudi avtoaktivnih T celic, ki lahko povzročijo avtoimunski odgovor. Ta avtoimunski odgovor imenujemo imunsko pogojen neželen učinek (ipNU). IpNU se bistveno razlikujejo od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistema zdravljenja kot je kemoterapija, saj ob uporabi ZIKT običajno ne pričakujemo alopecije, slabosti in bruhanja, mielotoksičnosti, bolnik prav tako ni ogrožen zaradi možne febrilne nevtropenije.

Avtoreaktivne T celice lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogosteje so prizadeti organi, ki so najbolj infiltrirani s T limfociti, kot sta koža in prebavni trakt. Drugi pogosteje prizadeti organi so še endokrine žleze, pljuča in jetra. Ostali so redkejši, vendar lahko zelo

resni in življenje ogrožujoči, kot na primer miokarditis in nevrolški ipNU. Slika 1 prikazuje najpogostejše ipNU.



Slika 1: Prikaz imunsko pogojenih neželenih učinkov po organskih sistemih. (povzeto po Martins F, et al. Nature Clinical Oncology Reviews, 2019)

3. Incidenca in kinetika imunsko pogojenih neželenih učinkov

V primerjavi s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili imajo bolniki ob imunoterapiji manj neželenih učinkov. Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav strogega pravila ni in jih lahko pričakujemo kadarkoli. Lahko se razvijejo že nekaj dni po prvi infuziji, tekom mesecev prejemanja zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi po že zaključenem zdravljenju.

Imunotoksičnost je različna glede na vrsto protitelesa. Ob anti-CTLA-4 mono-imunoterapiji so ipNU načeloma pogostejši in višje stopnje v primerjavi z PD-(L)1 zaviralcem, predvsem pogostejša sta kolitis in hipofizitis. Najvišja pojavnost ipNU je prisotna pri kombinaciji ZIKT z anti-CTLA-4 in anti-PD-1, kjer je incidenca resnih ipNU stopnje 3 in 4 od 40% do 50%. Pojavnost ipNU ni odvisna le od vrste ZIKT, časa in režima prejemanja zdravljenja, ampak tudi od lastnosti posameznega bolnika ter vrste raka. Kadilci in bolniki s pridruženimi pljučnimi boleznimi so tako bolj ogroženi za pojav pnevmonitisa. Pri bolnikih z melanomom se pogosteje razvije vitiligo kot pri drugih rakih. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen so lahko bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno. Avtoimuna bolezen ni več absolutna kontraindikacija za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo, vendar mora biti pred uvedbo ZIKT v stabilni fazi. Zdravljenje teh bolnikov je potrebno voditi v sodelovanju s subspecialisti drugih strok.

Čeprav je večina ipNU blage do zmerne stopnje, so možni tudi resni in občasno življenje ogrožajoči ipNU. V literaturi poročajo o 0,3% do 2% smrtnosti ob tej vrsti zdravljenja. Življenje ogrožujoči ipNU se ponavadi razvijejo zelo zgodaj tekom zdravljenja, običajno v prvih 40 dneh od uvedbe. Najvišja smrtnost je bila opisana pri bolnikih, ki so ob ZIKT razvili miokarditis, ki je sicer izjemno redek ipNU, smrtnost je bila kar 40%.

4. Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale natančna priporočila za obvladovanje ipNU, ki so prosto dostopna na njihovih internetnih straneh. Smernice podajajo

jasna navodila glede možnih diferencialnih diagnoz (npr. okužba, progres raka, pljučna embolija,...), vrste priporočenih imunosupresivnih zdravil in trajanja zdravljenja.

Za učinkovito obvladovanje ipNU je v prvi vrsti potrebna zgodnja prepoznavna in čim prejšnje ustrezno zdravljenje. Pred odločitvijo o nadaljnji obravnavi določimo stopnjo neželenega učinka po CTCAE kriterijih. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od resnosti ipNU. Če je predvideno dolgotrajnejše zdravljenje s kortikosteroidi, je svetovana protimikrobna profilaksa proti pnevmocisti ter nadomeščanje kalcija in vitamina D. V primeru ipNU, ki so odporni na kortikosteroide, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so infliksimab, mikofenolat... Za uspešno obvladovanje resnejših ipNU je potrebno sodelovanje s sub-specialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi.

V primeru blagih in zmernih ipNU (stopnje 1 in 2) se v večini primerov z ZIKT lahko nadaljuje, pri resnih in življenje ogrožujočih (stopnje 3 in 4) pa je praviloma treba zdravljenje trajno prekiniti. Tabela 1 prikazuje osnovne principe obravnave ipNU glede na stopnjo NU.

St.	Obravnava	ZIKT	Vodenje
1	Podporna terapija Previdnost!	Nadaljujemo z ZIKT (izjeme: pnevmonitis/ nevo/ hemato/ kardio ipNU)	Ambulatno
2	KS Tako ali odloženo	Prekinemo z ZIKT (nadaljujemo, ko ipNU ≤ st.1)	Ambulantno Previdnost!
3	GK takoj +/- IMA p.p.	Prekinemo ali zaključimo z ZIKT	Hospitalno (izjeme: kožni irAE/ hepatitis)
4	GK takoj + IMA zgodaj tekom zdravljenja	Zaključimo z ZIKT	Hospitalno

Tabela 1: Splošni principi obravnave imunsko pogojenih neželenih učinkov. (povzeto po Puzanov I, et al. J Immunother Canc, 2017; L Spain. ESMO 2018)

5. Zaključek

Pri obravnavi onkoloških bolnikov se je v zadnjih letih odprlo novo področje systemskega zdravljenja z imunoterapijo, in sicer z ZIKT. Za doseganje koristi tega zdravljenja je izjemnega pomena pravočasna prepoznavna in uspešno obvladovanje ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Več ozaveščenosti glede ipNU je potrebno s strani vseh nivojev medicinskih strok.

Literatura

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 36:1714-1768.
2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, on behalf of the ESMO Guidelines Committee* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017.

3. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
4. Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
5. Teufel A, Zhan T, Härtel N, Bornschein J, Ebert MP, Schulte N. Management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibition. *Cancer Lett*. 2019 Aug 1;456:80 -87.

Kemoterapija- neželčnosti in kako ukrepati

Chemotherapy-adverse events and management

Tanja Ovčariček

Povzetek

V sistemskem zdravljenju raka je v zadnjem desetletju prišlo do pomembnega napredka, vendar zdravljenje s kemoterapijo še vedno ostaja pomemben del onkološkega zdravljenja. Zdravljenje s kemoterapijo pa ima tudi pomembne neželene učinke. Prepoznavanje, preprečevanje in zdravljenje le-teh je ključno za uspešno zdravljenje raka. Kemoterapija povzroča največ neželenih učinkov na organih, katerih celice se najhitreje razmnožujejo (krvne, sluznične in kožne celice). Citostatiki imajo različen mehanizem delovanja, zato se neželeni učinki med posameznimi citostatiki delno razlikujejo. Večina neželenih učinkov je blage do srednje stopnje in dobro obvladljivih z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Ključne besede: kemoterapija, neželeni učinki, podporno zdravljenje

1. Uvod

Na področju sistema zdravljenja raka smo v zadnjem desetletju pričali o skokovitemu napredku. Poleg kemoterapije rutinsko uporabljamo še tarčna zdravila, še novejša pridobitev pa je široka uporaba imunoterapije. Ne glede na to, pa kemoterapija še vedno ohranja pomembno vlogo tako v dopolnilnem sistemskem zdravljenju omejene rakave bolezni, kakor tudi v zdravljenju napredovale rakave bolezni. Zato je poleg učinkovitosti, izjemnega pomena tudi prepoznavanje, preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov kemoterapije. Na tak način lahko dosežemo ustrezno sodelovanje bolnika pri zdravljenju ter s tem večjo učinkovitost kemoterapije tako pri podaljšanju preživetja kot pri izboljšanju kvalitete življenja.

2. Uporaba kemoterapije v sistemskem zdravljenju raka

Danes uporabljamo različne vrste citostatikov, ki se med seboj razlikujejo po mehanizmu delovanja, načinu aplikacije in neželenih učinkih. Vsi citostatiki vplivajo na celično delovanje, vendar v različnih fazah celične delitve. Uporabljamo jih v monoterapiji ali še pogosteje kot kombinirane kemoterapevtske sheme sestavljene iz več vrst citostatikov. Značilno je, da zdravljenje poteka v časovnih intervalih, največkrat v tritedenskih. Razlog je v dejstvu, da se morajo okvarjene zdrave celice do naslednje aplikacije citostatika obnoviti. Zdravljenje s kemoterapijo lahko poteka kot dopolnilno zdravljenje v primeru omejene bolezni s ciljem zmanjšanja verjetnosti ponovitve bolezni. V zdravljenju metastatske bolezni pa s citostatiki želimo doseči predvsem dobro kontrolo sicer neozdravljive bolezni.

3. Neželeni učinki kemoterapije

Dejavniki, ki vplivajo na neželene učinke zdravljenja s citostatiki so različni. Neželeni učinki so odvisni od vrste in odmerka citostatikov oziroma citostatskih shem in od lastnosti bolnika (starost, stanje zmogljivosti, spremljajoča obolenja, idr.) ter razširjenosti maligne bolezni.

3.1. Čas pojava neželenih učinkov

Neželeni učinki kemoterapije se lahko pojavijo v nekaj minutah do urah po aplikaciji kemoterapije, govorimo o akutnih neželenih učinkih. Subakutni neželeni učinki se pojavijo po nekaj dneh in kasni po nekaj tednih, mesecih ali letih. (Tabela 1)

AKUTNI NEŽELENI UČINKI	SUBAKUTNI NEŽELENI UČINKI	KASNI NEŽELENI UČINKI
Med aplikacijo KT: <ul style="list-style-type: none">- alergijske/infuzijske reakcije- motnje srčnega ritma- ekstrapazacija Zgodnji (ure/dnevi): <ul style="list-style-type: none">- slabost/bruhanje- utrujenost/mialgije- flebitis- cistitis	Po več dneh: <ul style="list-style-type: none">- stomatitis, gastroenteritis-vpliv na kostni mozeg/febrilna nevtropenija- nefrotoksičnost- utrujenost	Tedni, meseci: <ul style="list-style-type: none">- alopecija- spremembe nohtov- srčno popuščanje- periferna nevropatija

Tabela 1: Čas pojava neželenih učinkov

3.2. Vrsta neželenih učinkov

Kemoterapija povzroča največ neželenih učinkov na organih, katerih celice se najhitreje razmnožujejo, najpogostejši neželeni učinek je zato pričakovano mielosupresija in vpliv na sluznice prebavnega trakta. Neželeni učinki zdravljenja pa se lahko izrazijo na kateremkoli organu. V nadaljevanju bodo obravnavani najpogostejši.

3.2.a. Gastrointestinalni neželeni učinki

Gastrointestinalni neželeni učinki so najpogostejši: okvara sluznic, inapetenca, slabost, bruhanje. Okvara sluznic (mukozitis) je vnetno dogajanje v sluznicah vseh prebavil (v ustih, žrelu, požiralniku, želodcu in črevesju). Stomatitis je najpogostejši. Ponavadi nastopi do 7 dni po zdravljenju s citostatiki in lahko traja do 14 dni. Lahko se pojavi le vneta in pordela sluznica ali pa se razvijejo boleče razjede, ki se pogosto okužijo z bakterijami in glivicami, kar je vidno kot bele obloge v ustih. Če sta prizadeti tudi požiralnikova in želodčna sluznica je prisotna še pekoča bolečina v predelu poteka požiralnika ter v žlički. Prizadetost črevesne sluznice se kaže z drisko. Že pred začetkom zdravljenja s kemoterapijo, priporočamo popravilo morebitnih obolelih zob, v obdobju zdravljenja s kemoterapijo pa skrbno izvajajne ustne nege. Če se v ustih pojavijo razjede, je potrebna še intenzivnejša ustna nega, včasih uporabljamo ustne vode s kortikosteroidi, v primeru znakov okužbe pa antimikotične/antibiotične raztopine ali mazila. Včasih je potrebno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki.

Slabost in bruhanje sta neželena učinka, ki se jih bolniki najbolj bojijo. Stopnja je odvisna od emetogenega potenciala kemoterapevtske sheme kakor od individualnih značilnosti bolnika. Ob upoštevanju emetogenega potenciala kemoterapevtske sheme predpišemo antiemetike kot redno terapijo, ki jo bolnik po natančnih navodilih onkologa običajno prejema od 48-72 ur po kemoterapiji. Onkolog bolniku predpiše tudi antiemetike, ki jih bolnik prejema ob t.i. prebijajoči slabosti/bruhanju, torej če se le-ta pojavita kljub predpisanim antiemetikom. Za zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljamo naslednja zdravila: antagonisti serotoninских receptorjev-setroni (npr. ondansetron, granisetron, dolasetron), glukokortikoidi deksametazon,

metilprednizolon), antagonisti receptorjev NK1 (npr. aprepitant), dopaminski antagonisti (metoklopramid), butirofenoni (haloperidol), benzodiazepini (npr. lorazepam, diazepam).

3.2.b. Vpliv kemoterapije na kostni mozeg

Citostatiki lahko zavirajo kostni mozeg in motijo dozorevanje rdečih, belih krvničk ali trombocitov. Najpogostejše je zmanjšano število belih krvničk (levkopenija) in nevtrofilnih granulocitov (nevtropenija). Ta učinek je prehodni in je najbolj izražen od 7. do 14. dne po aplikaciji kemoterapije. Posledica tega je zmanjšana odpornost proti okužbam. Zlasti pogoste so okužbe pri ogrožujoči nevtropeniji (absolutno število nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9 /l$). Febrilna nevtropenija je nevarno stanje ogrožujoče nevtropenije in povišane telesne temperature. Pomembno je hitro ukrepanje, zlasti hitra uvedba ustrezne antibiotične terapije. Bolnike pred uvedbo kemoterapije poučimo o ukrepih v primeru febrilne nevtropenije, prejmejo pa tudi pisna navodila za izbranega družinskega zdravnika. Včasih je možno ambulantno zdravljenje z dvotirno antibiotično terapijo (amoksicilin/klavulanska kislina ali klindamicin in ciprofloksacin), nekateri bolniki pa potrebujejo hospitalizacijo. Pri odločitvi o potrebi po hospitalizaciji nam pomaga ocena tveganja za zaplete, t.i. MASCC index, ki upošteva različne prognostične dejavnike kot so simptomi, prisotnost hipotenzije, kroničnih bolezni, predhodne glivične okužbe, znaki dehidracije, starost, izven vs bolnišnična okužba.

3.2.c. Kožna toksičnost

Zdravljenje s citostatiki lahko spremljajo suha in občutljiva koža, izpuščaj z urtiko, alopecija, sindrom roka - noga, hiperpigmentacija kože, lokalni neželeni učinki pa se lahko pojavijo tudi v poteku žile kamor je bil citostatik apliciran (ekstravazacija, flebitis).

Ob zdravljenju s citostatiki priporočamo predvsem nego kože z nežnimi sredstvi, vlažilna mazila in zaščito kože pred soncem. V primeru izpuščajev s srbečico se včasih odločimo za lokalni/sistemični antihistaminik ali kortikosteroid. Nekateri citostatiki lahko povzročijo pordelost dlani in stopal, ki ju lahko spremljata tudi pekoča bolečina in otekanje kože na dlaneh ter podplatih, redko se pojavijo celo mehurji in razpoke, pogosteje pa luščenje, to je sindrom roka-noga. Bolnike pred zdravljenjem opozorimo na skrbno nego dlani in stopal, učinkovita so vlažilna mazila in krema, ki vsebuje ureo.

3.2.d. Ostali neželeni učinki

Ostali neželeni učinki kemoterapije so nekoliko manj pogosti, a je njihovo preprečevanje in zdravljenje pomembno: nevrotoksičnost (npr. periferna nevropatija, kognitivna disfunkcija), kardiotoksičnost, nefrotoksičnost, vpliv na jetra in pljuča.

4. Zaključek

Neželeni učinki kemoterapije so dobro poznani zato jih v veliki meri lahko preprečimo ali omilimo oziroma zdravimo. Najpogosteje se neželeni učinki kemoterapije izrazijo na prebavnem traktu, kostnem mozgu in koži, lahko pa je prizadet katerikoli organ.

Literatura

1. Klastersky J, Naurois J, Rolston K, *et al.* Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016,(27).

2. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: 139-151.
3. Jordan K., Aapro M., Kaasa S. et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018; 29: 36-43.
4. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*.2020; 32, 157-170.
5. Navari RM, Aapro M, et al. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*,2016; 374: 1356-1367.

Tarčna terapija – nevšečnosti in kako ukrepati

Targeted therapy – toxicity and its management

Urška Bokal

Povzetek

Tarčna zdravila delujejo na določeno(e) tarčo(e) – proteine v rakastih celicah in njihovem mikrookolju in tako direktno ali posredno preprečujejo rast in razmnoževanje rakastih celic. Gre za zelo raznovrstna zdravila s posledično tudi zelo različnimi neželenimi učinki, ki lahko tako rekoč vplivajo na vse organe v telesu. Najpomembnejše informacije o določenem tarčnem zdravilu in ukrepanju ob toksičnosti najdemo v povzetku temeljnih značilnosti zdravila. Zdravnikom družinske medicine so informacije na voljo v izvidu obravnave pri internistu onkologu in v knjižicah o nekaterih tarčnih zdravilih, ki jih prejme bolnik ob začetku zdravljenja. Ob pojavu neželenih učinkov je pomembno zgodnje ukrepanje, saj le-to ohranja ustrežno kvaliteto življenja bolnikov. Glede na obsežnost teme so v pričujočem članku natančneje predstavljena področja hormonskega zdravljenja, zaviralcev signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik in diferencialna diagnoza vročine pri onkološkem bolniku na tarčnem zdravljenju.

Ključne besede: toksičnost, tarčna terapija, vodenje terapije, antineoplastična zdravila (hormonska), inhibitorji angiogeneze, vročina

1. Uvod

Tarčno zdravljenje vedno bolj prodira na vsa področja onkološke sistemske terapije. Tarčno zdravilo je tisto, ki deluje na določeno(e) tarčo(e) – proteine v rakasti celici ali njenem mikrookolju in tako direktno ali posredno preprečuje rast in razmnoževanje rakastih celic. V nasprotju s tarčnimi zdravili kemoterapevtiki zavirajo mehanizme razmnoževanja in rasti v celicah neselekcijirano in delujejo na vse hitro deleče se celice v telesu, rakasto transformirane in tudi zdrave.

Pojem »biološko zdravilo« opisuje način, kako je zdravilo proizvedeno – to je s pomočjo živih organizmov (naravno ali v laboratoriju). Tako proizvajajo imunoterapevtska zdravila (npr. citokine, vakcine, nekatera protitelesa) in tudi druga tarčna zdravila.

Tarčna zdravila so po svoji sestavi male molekule (npr. tamoksifen), monoklonska protitelesa (npr. rituksimab) ali konjugirana zdravila (kombinacija monoklonskega protitelesa in npr. citostatika).

2. Raznolikost tarčne terapije in njene toksičnosti

Mehanizmi delovanja tarčnih zdravil v rakastih celicah so različni:

- preprečevanje rasti in delitve rakastih celic/povzročanje njihove apoptoze (npr. zaviralci Her2 signalne poti, kot sta trastuzumab, pertuzumab),
- preprečevanje angiogeneze v tumorju (npr. zaviralci receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik, kot sta sunitinib, pazopanib),
- aktivacija imunskega sistema, ki uničuje rakaste celice (npr. zaviralci imunskih nadzornih točk, kot sta nivolumab, ipilimumab),
- vnašanje protitumorskih zdravil v rakasto celico (npr. konjugirana zdravila, kot je transtuzumab emtanzin),
- onemogočanje učinkovanja hormonov, ki spodbujajo rast rakastih celic (npr. antiestrogeni, kot sta tamoksifen in fulvestrant, aromatazni inhibitorji, antiandrogeni).

Neželene učinke tarčnih zdravil delimo v dve skupini. Tisti, ki so povezani z delovanjem na specifično tarčo (»on target« neželeni učinki), so enaki pri vseh zdravilih, ki zavirajo določeno tarčo. To sta npr. arterijska hipertenzija pri zaviralcih receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik in kožni izpuščaj pri zaviralcih receptorja za epidermalni rastni dejavnik. Ugotovili so, da je pojav nekaterih specifičnih neželenih učinkov povezan z boljšim izidom zdravljenja, npr. pojav arterijske hipertenzije in hipotiroze ob zdravljenju metastatskega svetloceličnega karcinoma ledvice s sunitinibom ali pojav kožnega izpuščaja ob zdravljenju metastatskega raka pljuč z erlotinibom.

V drugo skupino spadajo neželeni učinki zaradi delovanja na druge, netarčne molekule, ki imajo do določene mere podobno strukturo kot izbrana tarča (»off target« neželeni učinki). Zaradi interakcij signalnih poti se lahko neželeni učinki teh dveh skupin med seboj tudi prekrivajo.

3. Osnovni viri informacij o ukrepanju ob toksičnosti tarčnih zdravil

Izrazita raznovrstnost delovanja tarčnih zdravil vodi do številnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo praktično v vseh organih telesa. Ukrepanje ob neželenih učinkih temelji na definiciji in gradaciji le-teh po mednarodni klasifikaciji (Splošna terminološka merila za neželene dogodke, verzija 5) ter povzetku temeljnih značilnosti zdravil. Najbolj natančna navodila o ukrepanju ob neželenih učinkih izbranega tarčnega zdravila dobimo v protokolu raziskave, katere rezultati so privedli do registracije zdravila. Seveda pri odločitvah upoštevamo tudi individualne značilnosti bolnikov in naše klinične izkušnje. Zdravniki družinske medicine prejmejo osnovna navodila za vodenje bolnikov na tarčni terapiji v izvidu obravnave pri internistu onkologu; le-ta je sedaj dostopen v Centralnem registru podatkov o pacientih. Koristne informacije so tudi v knjižici o zdravilu, ki jo prejmejo pacienti ob začetku zdravljenja z določenimi tarčnimi zdravili.

4. Izbrana področja tarčnih zdravil in njihova toksičnost

Glede na obsežnost predstavljene teme v nadaljevanju sledijo tri izbrana področja onkoloških tarčnih zdravil ter navodila, kako ukrepati ob določeni toksičnosti le-teh.

4.1. Zdravila, ki zmanjšujejo delovanje spolnih hormonov v telesu

T. i. hormonska terapija pri onkoloških bolnikih ne pomeni zdravljenja s hormoni, ampak nasprotno – z zdravili, ki zavirajo učinek spolnih hormonov v telesu in tako preprečujejo rast tistih rakastih celic, ki so od njih odvisne. Najpogosteje se uporablja pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke (blokada ovarijev, antiestrogeni, aromatazni inhibitorji in drugo) in pri raku prostate (kirurška kastracija ali androgena deprivacijska terapija, antiandrogeni prve in druge generacije in drugo).

Večino neželenih učinkov hormonskega zdravljenja je podobnih pri ženskah in pri moških; kažejo se s simptomi prezgodnje meno/andropavze, kot so vazomotorni simptomi, motnje spolnosti, motnje psihičnega počutja, utrudljivost, nespečnost, redčenje kostne mase, večje tveganje za kardiovaskularna obolenja. Podrobneje bomo obravnavali ukrepanje ob vazomotornih simptomih in mišičnoskeletne simptome, ki jih povzročajo aromatazni inhibitorji.

4.1.1. Terapija vazomotornih simptomov

Zdravilo izbora za zdravljenje vazomotornih simptomov so nižji odmerki antidepressiva. Učinek antidepressivov pri vročinskih oblivih se kaže hitreje (dnevi) kot pri depresiji (tedni). Začnemo z najnižjim

odmerkom, ki ga postopno višamo in tudi postopno ukinjamo. Izbiramo med inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin 37,5 mg/dan do 75 mg/dan, duloksetin 30 mg/dan do 60 mg/dan) ali selektivnimi inhibitorji privzema serotonina (sertralin 25 mg/dan do 50 mg/dan, paroksetin, fluoksetin, citalopram in escitalopram, vsi v odmerkih 10 mg/dan do 20 mg/dan). Direktnih primerjav ni bilo narejenih, indirektne primerjave pa kažejo, da naj bi imeli venlafaksin, paroksetin, citalopram in escitalopram podobno učinkovitost. Pozorni moramo biti na morebitne interakcije: paroksetina, sertralina, fluoksetina in duloksetina ne smemo predpisovati skupaj s tamoksifenom, ker lahko zmanjšamo njegovo učinkovitost. Sčasoma se intenziteta vročinskih oblivov zmanjša, zato lahko čez eno do dve leti razmislimo o ukinitvi predpisane terapije. Če antidepresiv, ki je bil uveden najprej, ni učinkovit, se pri ženskah svetuje uvedbo antidepresiva druge vrste in kot tretje zdravilo antikonvulziv.

Antikonvulziva za zdravljenje vročinskih oblivov sta gabapentin (3-krat 100 mg/dan do 3 krat 300 mg/dan), ki se lahko uporablja tudi za moteče nočne vročinske oblive (eno uro pred spanjem 100 mg, odmerek lahko vsake tri dni zvišamo po 100 mg do učinka, pojava neželenih učinkov ali maksimalnega odmerka 900 mg zvečer) ter pregabalin (25 mg/dan do 2-krat 150 mg/dan).

Pri moških se za lajšanje vročinskih oblivov priporočajo venlafaksin, gabapentin ter v refraktarnih primerih ciproteron acetat (100 mg/dan).

Nemedikamentozna terapija vazomotornih simptomov vključuje akupunkturo, katere učinkovitost je z dokazi najbolj podprta, redno telesno aktivnost, jogo, spremembo življenjskega sloga.

4.1.2. Terapija mišičnoskeletnih simptomov, ki jih povzročajo aromatazni inhibitorji

Aromatazni inhibitorji povzročajo mišičnoskeletne simptome, kot so boleči sklepi z jutranjo okorelostjo (najpogosteje manjši sklepi rok), mišične bolečine in šibkost, kar lahko povzroči zmanjšano moč prijema. Pride lahko tudi do vnetja tetiv in kitnih ovojnic, pogosteje se pojavi sindrom karpalnega kanala ali uskočen prst (tendosinovitis stenozans). Simptomi so lahko stalni ali začasni. Za njihovo ublažitev se priporočajo nefarmakološki ukrepi, kot so redna telesna aerobna fizična aktivnost in tudi vaje za moč, redukcija telesne teže, akupunktura. Od analgetikov priporočamo nesteroidne antirevmatike, inhibitorje ciklooksigenaze 2 ali paracetamol, pri bolj izrazitih bolečinah tudi duloksetin. Predpisovanje opioidov se odsvetuje.

4.2. Zaviralci signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik

Zaviralci signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik delujejo na rastne dejavnike za žilni endotelij (VEGF) ali njihove receptorje (VEGFR). Lahko so monoklonska protitelesa (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) ali male molekule – zaviralci tirozinskih kinaz, kot so, na primer, sunitinib, pazopanib, kabozantinib. Učinkujejo na dobro prekrvljene tumorje, na primer na metastatski rak ledvice, ščitnice, hepatocelularni karcinom. Njihova specifična toksičnost je povezana z vplivom na kardiovaskularni sistem (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, arterijski in venski trombolizmi, diskecije in anevrizme arterij). Povzročajo slabše celjenje ran, utrujenost, motnje delovanja ščitnice, krvavitve, perforacije ali fistule gastrointestinalnega trakta, proteinurijo, palmoplantarno eritrodizesteziyo in druge kožne reakcije, stomatitis, motnje okusa, disfonijo. Lahko so hepatotoksična.

4.2.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija se lahko razvije že po nekaj urah od pričetka zdravljenja z zaviralcem receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik, plato pa doseže povprečno po 6–10 dneh zdravljenja. Dejavniki tveganja za razvoj ali poslabšanje arterijske hipertenzije so starost 60 let ali več, indeks telesne mase 25 kg/m² ali več, predhodna hipertenzija. Pred uvedbo zdravljenja mora imeti bolnik urejen krvni pritisk, vsaj na začetku naj si dnevno meri krvni pritisk in vodi dnevnik meritev.

Med antihipertenzivnimi zdravili pri zdravljenju raka ledvic dajemo prednost zaviralcem angiotenzinske konvertaze ali angiotenzina II, saj zmanjšujejo proteinurijo in imajo po nekaterih retrospektivnih analizah tudi protitumorski učinek. Priporočajo se tudi nedihidropirimidinski kalcijevi blokatorji (nifedipin, amlodipin), ki delujejo direktno vazodilatatorno, medtem ko so dihidropirimidinski kalcijevi blokatorji (verapamil, diltiazem) kontraindicirani, saj se presnavljajo preko citokroma 3A4 in zato interagirajo s tarčnimi zdravili.

4.2.2. Srčno popuščanje

Če ima bolnik dejavnike tveganja za razvoj srčnega popuščanja, je treba pred uvedbo zaviralcev VEGFR opraviti izhodiščni UZ srca in ga občasno ponoviti. Zdravljenje prekinemo, če se razvije simptomatsko srčno popuščanje ali pride do upada iztisnega deleža levega ventrikla pod 50 % ali za 20 % ali več od izhodiščne vrednosti.

4.2.3. Palmoplantarna eritrodizesteziya

Palmoplantarna eritrodizesteziya se v začetnih oblikah kaže kot rdečina, otekanje in hiperkeratoza kože brez bolečine, kar pa se lahko stopnjuje do luščenja kože, velikih mehurjev, razpok s krvavitvami. Najpomembnejša je preventiva: odstranitev otiščancev, mehka, udobna obutev, izogibanje mehanskim pritiskom (vključno z dolgotrajno hojo), direktni izpostavitvi soncu, kožnim iritantom, daljšemu stiku z vodo. Bolnikom svetujemo, da si preventivno mažejo dlani in podplate s kremo, ki vsebuje linolo ureo. Če se kljub temu razvije sindrom palmoplantarne eritrodizesteziye, naj uporabljajo negovalne in vlažilne kreme vsakih nekaj ur. Na vnete kožne predele lahko apliciramo kortikosteroidno mazilo. Ob hudih težavah zdravljenje začasno prekinemo in ob ponovni uvedbi znižamo odmerek zdravila.

4.2.4. Drugi neželeni učinki

Utujenost je pogost in lahko zelo moteč neželeni učinek zdravljenja z zaviralci VEGFR. Bolnikom svetujemo prilagoditev dnevnih aktivnosti s časom za počitek, redno dnevno telesno aktivnost, če jo zmorejo. Jemanje zdravila zvečer naj bi zmanjšalo utujenost. Treba je izključiti druge vzroke, npr. anemijo, hipotirozo, depresijo, motnje spanja.

Zaradi slabšega celjenja ran moramo pred načrtovanim kirurškim posegom zdravljenje z zaviralci VEGFR prekiniti. Bevacizumab ima daljšo razpolovno dobo kot male molekule, zato se ukine vsaj 4 tedne (zaželeno 6 tednov) pred večjo operacijo, zaviralci tirozinskih kinaz pa vsaj 1 teden prej. Previdni moramo biti ob poškodbah, saj se lahko rane, če bolnik zdravljenja ne prekine, poglobijo. Zaradi večjega tveganja za osteonekrozo čeljusti svetujemo pred uvedbo zdravljenja sanacijo zobovja.

4.3. Povišana telesna temperatura pri onkoloških bolnikih na tarčnem zdravljenju

Ob povišani temperaturi pri onkološkem bolniku na tarčnem zdravljenju diferencialno diagnostično izstopajo trije možni vzroki: okužba, neželeni učinek apliciranega zdravila ali sama napredovala onkološka bolezen (najpogosteje pri hematoblastozah, lahko tudi pri obsežnih zasevkih jeter, raku ledvic, tumorjih centralnega živčnega sistema). Redkeje je vročina posledica globoke venske tromboze, pljučne embolije, sistemskih boleznih veziva, tiroiditisa. Zelo pomembna je natančna anamneza. Prekontroliramo vsaj osnovne laboratorijske preiskave, odvzamemo kužnine in, če so ob vročini izkazani lokalizirani znaki okužbe ali je bolnik prizadet, uvedemo empirično antibiotično terapijo.

Z zdravili povzročena vročina se pojavi kot izoliran neželeni učinek pri 3– 5 % vseh reakcij na zdravilo. Verjetnost zanjo se zveča z večjim številom zdravil in s starostjo bolnika. Povzročajo jo številna neonkološka zdravila, npr. alopurinol, kaptopril, fenitoin, zoledronska kislina. Pri intravenozni ali subkutani aplikaciji monoklonskih protiteles se vročina ob aplikaciji zdravila ali kmalu po njej (lahko skupaj z drugimi neželenimi učinki) pojavi najpogosteje zaradi sproščanja citokinov. Apliciramo antipiretik, antihistaminik in po potrebi kortikosteroid.

Ob zdravljenju z BRAF inhibitorji samimi ali v kombinaciji z MEK inhibitorji je vročina znan neželeni učinek. Najpogosteje se pojavlja pri kombinaciji dabrafeniba in trametiniba – v 40 do 60 %. Ob vročini 38 stopinj Celzija ali več je treba ukiniti tako dabrafenib in tudi trametinib, svetuje se jemanje antipiretikov (npr. paracetamol, ibuprofen) ter ponovno uvedba tarčne terapije, ko je bolnik brez vročine 24 ur ali več. Seveda tudi v tem primeru izključujemo okužbo oz. druge možne vzroke vročine.

5. Zaključek

Tarčno sistemsko zdravljenje je v onkologiji eno od najbolj hitro se razvijajočih področij. Glede na obsežnost teme in stalne novosti je najpomembnejše, da vemo, kje najti ustrezne informacije o zdravilu in ukrepanju v primeru toksičnosti. Ustrezno zgodnje ukrepanje ohranja kvaliteto življenja med sistemskim zdravljenjem, kar je poleg podaljševanja preživetja bolnikov prav tako pomemben cilj zdravljenja.

Literatura

1. Dy GK, Adjei AA. Understanding, Recognising and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63: 249-79.
2. Bešić N, Borštnar S, Homar V, Mlakar Mastnak D, Mavrič Z, Mozetič A et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke, elektronska izdaja, verzija 4.0, OI Ljubljana, 2021: 14-16.
3. Gupta A, Henry NL, Loprinzi CL. Management of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms. *JCO Oncol Pract.* 2020;16: 733-9.
4. Side effects of androgen deprivation therapy. Pridobljeno 8.6.2022 s spletne strani: <https://www.uptodate.com/contents/side-effects-of-androgen-deprivation-therapy>.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2): 171-90.
6. Videčnik Zorman J. Obravnava odraslega bolnika s klasično vročino nejasnega izvora. *Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja* 2018. Pridobljeno 8.6.2022 s spletne strani <https://szi.si/docs/2019/Algoritmi/Vide%C4%8Dnik.%20FUO,%2008.11.2202.pdf>.
7. Schadendorf D, Robert C, Dummer R, Flaherty KT, Tawbi HA, Menzies AM et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. *Eur J Cancer.* 2021;153: 234-41

Družinska anamneza kot del celostne obravnave bolnika

Family history as part of a holistic patient care

Barbara Perić, Ana Blatnik

Povzetek

Nastanek raka je posledica delovanja številnih dejavnikov. Vzroke lahko iščemo tako v okolju, kot v genetiki. Rak je poligenska bolezen. Za razvoj tumorske celice so pomembne tako somatske, kot zarodne mutacije. Ločimo sporadične oblike raka, ki nastanejo kot posledica somatskih mutacij ter dedne oblike raka, kjer tveganje za nastanek zvečajo mutacije v zarodnih celicah. Za nosilce dednih mutacij povezanih z nastankom raka je značilno večje tveganje za pojav bolezni. Posameznikom in družinam s pozitivno družinsko anamnezo tako na Onkološkem inštitutu Ljubljana v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje ponudimo oceno verjetnosti prisotnosti mutacije in po potrebi genetsko testiranje. Na podlagi tega predlagamo tudi ukrepe, ki omogočajo zgodnje odkrivanje ali celo preprečitev nastanka raka pri zdravih nosilcih mutacije.

Ključne besede:

družinska ogroženost, dedni raki, genetsko svetovanje, genetsko testiranje

1. Uvod

Od sedemdesetih let dalje so raziskovalci preučevali dedovanje genov odgovornih za nastanek raka. Zanimale so jih družine, kjer je za rakom zbolelo več posameznikov, kot bi to pričakovali. V primeru takih družin govorimo o družinski obremenitvi za pojav raka ali celo o družinski obliki raka. V nekaterih družinah je to posledica izpostavljenosti skupnim zunanjim dejavnikom, katerim so družinski člani izpostavljeni, v drugih pa odraz genetsko pogojene izpostavljenosti za razvoj raka. Ta je lahko posledica enega močno ogrožajočega dejavnika – visoko penetrantni geni, ali več različnih, manj ogrožajočih genetskih dejavnikov – nizko penetrantni geni. Večina teh genov je vključenih v uravnavanje delitve celic ali popravljanja napak v dednem zapisu celice, ki se kopičijo z leti ali nastanejo pod vplivom dejavnikov okolja. Okvara teh genov vodi v moteno delovanje beljakovinskih produktov in posledično v nenadzorovano rast in razmnoževanje tumorskih celic. Da bi se celica iz zdrave spremenila v tumorsko, je običajno potrebno veliko število mutacij. To so t.i. somatske mutacije, ki se prenesejo na vse hčerinske celice in botrujejo nastanku in rasti tumorskega tkiva. Te mutacije se ne prenašajo na potomce bolnika.

Redki posamezniki pa so nosilci t.i. zarodne mutacije, ki je prisotna na spolnih celicah. Tako prisotna mutacija olajša nastanek tumorske celice pod vplivom zunanjih dejavnikov ali staranja, osebe pa zbolijo mlajše in pogosteje kot preostala populacija. V tem primeru govorimo o dedni obliki raka, saj se te mutacije prenesejo tudi na potomce.

Med vsemi bolniki z rakom jih zgolj 5-10% zbolijo zaradi zarodne okvare DNK. Ti posamezniki so v večini primerov ogroženi dedovali od staršev, redke so »*de novo*« zarodne mutacije. Pri teh osebah je določena mutacija prisotna v vseh celicah, ne zgolj v tumorskih, člani družin pa praviloma obolevajo za točno določeno vrsto raka vezano na zarodno mutacijo. Kljub temu moramo vedeti, da se deduje ogroženost za nastanek raka, ne pa sama bolezen, saj penetranca zarodnih mutacij nikoli ni popolna.

Večina znanih zarodnih mutacij se deduje avtosomno dominantno, saj mutacija leži na nespolnih (avtosomnih) kromosomih. To pomeni, da je verjetnost za prenos mutacije na potomca vsakič 50%.

2. Družinska anamneza

Da je posameznik, ki je zbolel za rakom član družine z dedno obliko raka posumimo na podlagi družinske anamneze. Med pogovorom z bolnikom moramo biti pozorni na naslednje značilnosti:

- pojav raka, ki je med prebivalstvom sicer pogost, v zgodnji življenjski dobi (npr. rak dojke pred 45. letom)
- bolnik, ki večkrat zboli za istim rakom
- rak obeh parnih organov
- več različnih rakov pri enem bolniku
- rak v otroštvu, sploh če se v družini ponavlja
- ponavljanje istega raka ali značilne kombinacije različnih rakov v družini; verjetnost dednega raka je povečana predvsem v primerih, ko zbolevalo sorodniki po eni strani družine (bolj ogrožajoče je, če sta za rakom debelega črevesa zbolela dva očetova brata, kot če je zbolel tako mamin kot očetov brat)
- določeni raki so pogosto dedno pogojeni (npr. rak jajčnikov), nekateri pa le redko (npr. rak pljuč); pri slednjih je tudi ponavljanje diagnoze v družini bolj verjetno odraz skupnih zunanjih dejavnikov tveganja kot dedne nagnjenosti
- točno določeni, praviloma redki, histološki podtipi raka (npr. medularni karcinom ščitnice)
- pojav sicer benignih ali predrakavih sprememb, ki pa so značilne za nosilce dednih predispozicij za razvoj raka (npr. veliko število polipov debelega črevesa pri bolnikih z družinsko adenomatozno polipozo, kožne spremembe pri bolnikih z neurofibromatozo).

3. Najpogostejši dedni sindromi povezani z nagnjenostjo k razvoju raka

Posameznikom in družinam s pozitivno družinsko anamnezo na Onkološkem inštitutu Ljubljana v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje ponudimo oceno verjetnosti prisotnosti mutacije na podlagi te pa tudi genetsko testiranje. V nadaljevanju navajamo nekatere najpogostejše dedne sindrome.

3.1.

Dedni sindrom raka dojke/jajčnikov je posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2*. Ženske nosilke teh okvar v velikem odstotku ($\approx 70\%$) zbolevalo za rakom dojke, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom. Predvsem nosilke okvar gena *BRCA1* so močno ogrožene tudi za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov ($\approx 40\%$). Ogroženost za razvoj te bolezni je v primerjavi s splošno populacijo povečana tudi pri nosilkah okvar gena *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav raka dojke, ki je pri moških sicer zelo redek. Pogosteje zbolevalo za rakom prostate, ta bolezen pa pri njih dostikrat poteka bolj agresivno kot pri drugih bolnikih. Okvare gena *BRCA2* so povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava raka trebušne slinavke in melanoma.

3.2.

Sindrom Lynch danes povezujemo predvsem z okvarami genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Zanj je značilna velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom. Ženske nosilke občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolevalo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnika. Pogosteje se pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov. Bolnikova ogroženost je v veliki meri odvisna od tega, kateri gen je pri njem okvarjen. Tumorji bolnikov s sindromom Lynch se glede na rezultate specifičnih preiskav (t. i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih) značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida teh preiskav.

3.3.

Dedne oblike polipoz so posledica okvar več različnih genov, daleč najbolj prepoznavna pa je družinska oz. familiarna adenomatozna polipoza (s kratico FAP). Ta je posledica okvare gena *APC*, ki se pri bolnikih kaže s prisotnostjo 100 in več polipov (adenomov) debelega črevesa. Verjetnost, da se bo izmed katerega od polipov razvil rak, je zelo velika. Bolniki brez ustreznih preventivnih ukrepov pogosto zbolevajo že pred 40. letom. Pri nekaterih bolnikih se pojavljajo tudi tumorji mehkih tkiv ali kosti, nekateri razvijejo raka ščitnice ali možganske tumorje, pogoste so spremembe v področju očesne mrežnice. Nekateri bolniki imajo blažjo (t. i. atenuirano) obliko FAP – pri njih je število polipov manjše (med 10 in 100) ter ogroženost za razvoj raka debelega črevesa manjša.

3.4.

Sindrom Li Fraumeni povzročajo okvare gena *TP53*. Zanj je značilno pojavljanje rakavih bolezni že v zelo zgodnji življenjski dobi. Nosilci pogosto razvijejo maligne tumorje (sarkome) mehkih tkiv in kosti, raka dojke, raka nadledvičnice in možganske tumorje. Pri bolnikih se pogosteje pojavljajo tudi limfomi in levkemije, raki prebavil ter številni drugi raki. Ker so zelo dovzetni za škodljive učinke ionizirajočega sevanja, so po zdravljenju z obsevanjem bolj ogroženi za pojav novih rakov v obsevalnem polju, kot to velja za druge bolnike. Pri zdravljenju teh bolnikov je zato nujna previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj raka je za moške ocenjena na 70 %, za ženske pa na 90 %, a je glede na rezultate novejših raziskav verjetno nekoliko precenjena.

3.5.

Melanom v večini primerov ni dedno pogojena bolezen. O **dedni obliki kožnega melanoma** govorimo kadar se v družini bolezen ponavlja pri 3 ali več družinskih članih ali za invazivnim kožnim melanomom bolnik zboli večkrat. Najbolje opredeljena dedna predispozicija za razvoj melanoma je posledica okvar gena *CDKN2A*. Pri nosilcih teh okvar so pogosto, a ne vedno, prisotna številna kožna znamenja (nevusi). Praviloma jih ima posameznik več kot 50. Nekatera izmed teh znamenj so nenavadnega videza, so torej atipična. Kožni melanom lahko pri bolnikih vznikne iz omenjenih kožnih znamenj ali na novo, ogroženost za pojav bolezni pa je odvisna tudi od tipa kože in izpostavljenosti sončnim žarkom. V nekaterih družinah se občutno pogosteje kot sicer pojavlja rak trebušne slinavke.

4. Onkološko genetsko svetovanje

Ob sumu na zvečano družinsko tveganje za nastanek raka posameznika napotimo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. S pomočjo dipl.med.sester, genomskih svetovalcev posamezniku predstavimo možnost posveta, pridobimo ustrezne podatke o pojavu rakov v družini in te preverimo s pomočjo Registra raka RS. Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov ocenimo ali pa s pomočjo ustreznih napovednih orodij izračunamo verjetnost, da je v družini prisoten dedno pogojen rak. Obenem izračunamo tudi posameznikovo ogroženost za razvoj določenega raka. Nato posameznika na pogovor povabimo k kliničnemu genetiku. Primeri posameznikov ali družin, kjer dobrobit genetskega testiranja ni nedvoumno potrjena, so obravnavani na multidisciplinarnem konziliju. Tako svetovanje kot testiranje sta prostovoljna in mogoča le ob soglasju posameznika.

Na podlagi izračuna tveganja in družinskega drevesa klinični genetiki ocenijo, katerega izmed družinskih članov je smiselno najprej testirati. Če je le mogoče, se sprva testira tistega, ki je v družini zbolel najmlajši oz. je verjetnost prisotnosti mutacije največja. To omogoča bolj ciljan pristop k preostalim družinskim članom. Včasih se zgodi, da je najbolj smiselno pričeti z iskanjem prisotnosti mutacije pri pokojnem svojcu. Sodobne metode genetskega testiranja nam omogočajo namreč tudi določanje prisotnosti mutacij na tkivu, ki ga hranijo patohistološki laboratoriji. Prednost pri genetskem testiranju imajo bolniki, pri katerih bi podatek o morebitni prisotnosti mutacije lahko vplival na izbiro zdravljenja - *BRCA* nosilke in rak dojke ali jajčnikov.

Genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravlja Oddelek za molekularno diagnostiko. Praviloma poteka na podlagi vzorca krvi (DNK izoliramo iz belih krvničk). Najpogosteje uporabljena metoda testiranja je sekvenciranje druge generacije, ki omogoča sočasni pregled zapisa za številne različne gene. V družinah, kjer je že dokazana dedna okvara, povezana z razvojem raka, se pri testiranju pogosto omejimo samo na to okvaro. Pri izbiri metode testiranja in nabora genov, ki jih pregledamo, vedno upoštevamo pojavnost in značilnosti rakov v družini. Izvid testiranja izdamo samo za testirane gene in na podlagi podatkov, s katerimi trenutno razpolagamo. S testiranjem ne moremo izključiti prisotnosti okvar v genih, za katere danes ni dokazano, da bi bili povezani z dednimi raki. S testom ne moremo izključiti morebitnih drugih genetskih bolezni, za katere nismo opravili genetskih testov. Če je izvid pozitiven ali če opravljamo genetski test za znano družinsko mutacijo, testiranju vedno sledi ponovni genetski posvet.

5. Obravnava genetsko ogroženih posameznikov

Nosilec mutacij povezanih z dednimi oblikami raka ponudimo vključitev v program svetovanja in preprečevanja nastanka raka. Če je mogoče v sklopu specialističnih ambulant OIL, sicer pa tudi s pomočjo drugih ustanov osebam ponudimo organizirane preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka in kirurške posege namenjene preprečevanju pojava bolezni. Ker se lahko priporočila za spremljanje z leti spreminjajo, svetujemo, da ostanejo tisti, ki so se udeležili genetskega posveta in testiranja, v stiku s kliničnim genetikom. Tako jih lahko obveščamo o posodobitvah programa preventivnih pregledov.

6. Negativne posledice genetskega testiranja

Potrjena prisotnost z rakom povezane mutacije je lahko za posameznika veliko breme. Rezultat genetskega testiranja lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Še posebej obremenjujoče je, če za nosilce ni na voljo ustreznih ukrepov za preprečevanje razvoja raka. Tudi osebe, ki niso podedovale družinske obremenitve, se pogosto soočajo z občutkom krivde (še posebej, če so njihovi sorojenci podedovali okvaro). V vseh omenjenih primerih se na OIL osebam ponudi obravnavo pri psihologu.

7. Zaključek

Ob nenehnem razvoju spoznanj o možnostih zdravljenja raka, kjer na izbor zdravil nemalokrat vplivajo rezultati molekularno genetskih preiskav, si je sodobno multidisciplinarno obravnavo bolnikov nemogoče predstavljati brez onkološkega genetskega svetovanja. Specialisti klinične genetike v sodelovanju z genomskimi svetovalkami olajšajo posameznikom odločitev o genetskem testiranju, omogočijo vključitev v program preventivnih pregledov ali kirurških posegov, v zadnjih letih pa tudi pravi izbor zdravljenja raka.

Literatura

1. Blatnik A. et al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana : Onkološki inštitut, 2020
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Guidelines Version 2.2022. Odprto 19.6.2022
3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Guidelines Version 2.2022. Odprto 19.6.2022

4. Heald B, Marquard J, Funchain P. Strategies for clinical implementation of screening for hereditary cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2016 Oct;43(5):609-614. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.008. Epub 2016 Sep 21.

Paliativna oskrba v onkologiji

Palliative care in oncology

Maja Ebert Moltara

Povzetek

Paliativna oskrba zagotavlja celostno in neprekinjeno podporo bolniku skozi celotno obdobje zdravljenja neozdravljivega raka ter hkrati nudi podporo njegovim bližnjim. V središču obravnave so potrebe bolnika (in njegovih bližnjih). Cilj je zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja bolnika in ohranjanje njegovega dostojanstva. S tem namenom je potrebno paliativno oskrbo izvajati celostno z oskrbo telesnih, psiholoških, socialnih, duhovnih težav in zagotoviti njeno neprekinjeno podporo, ne glede na kraj oziroma čas, ko se pri bolniku težave poslabšajo. Izvajanje paliativne oskrbe v našem okolju je dvo-nivojsko – osnovna in specializirana paliativna oskrba. Izvajalci osnovne paliativne oskrbe so družinski zdravniki s svojimi timi in zdravniki v zdravstvenih inštitucijah z osnovnimi znanji iz paliativne oskrbe. Specializirano paliativno oskrbo zagotavljajo za to delo dodatno izobraženi timi. Za kakovostno izvajanje posamezniku prilagojene paliativne oskrbe je pomembno dobro povezovanje obstoječih struktur s področja zagotavljanja paliativne oskrbe v posamezni regiji. Pri tem ima ključno povezovalno vlogo koordinator paliativne oskrbe.

Ključne besede: paliativna oskrba, celostna, koordinirana, osnovna paliativna oskrba, specializirana paliativna oskrba

1. Uvod

Paliativna oskrba je obravnava bolnika in njegovih bližnjih bolniku skozi celotno obdobje zdravljenja napredujoče neozdravljive bolezni. Najpogosteje uporabljeno definicijo paliativne oskrbe Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) povzemata tudi Državni program paliativne oskrbe Slovenije in Državni program za obvladovanje raka (DPOR), ki njene značilnosti podrobneje opredeljujeta kot:

- celostno obravnavo bolnika z resnimi, življenje ogrožajočimi stanji in oskrbo njegovih simptomov in težav (telesnih, psiholoških, socialnih, duhovnih);
- zagotavljanje podpornega sistema, ki omogoča bolniku čim bolj aktivno in polno življenje vse do smrti;
- podporo bližnjim, med bolnikovo boleznijo ter v obdobju žalovanja;
- timski pristop pri obravnavi;
- sprejemanje življenja in smrti kot del naravnega procesa, ki se ga ne skrajšuje, niti po nepotrebnem ne podaljšuje, in
- skrb za čim boljšo kakovost življenja.

V letu 2018 je IAHP (International Association for hospice and palliative care) objavila najsodobnejšo definicijo paliativne oskrbe, ki je v strokovnih krogih dobila širok konsenz številnih držav. Definicija v ospredje postavlja koncept lajšanja trpljenja zaradi resnega bolezenskega stanja. Posledično omogoča spremembo koncepta paliativne oskrbe usmerjene v bolezen, na paliativno oskrbo usmerjeno v človeka. Zagovarja zagotavljanje oskrbe »v vseh starostnih obdobjih in stanjih glede na potrebo«, s ciljem pravočasne vključenosti, osredotočenosti na lajšanje trpljenja in velja za vse, ne glede na diagnozo, prognozo, geografsko okolje in finančno stanje. Definicija je razdeljena v tri dele: kratek, jednat opis definicije, podrobnejša razlaga in priporočila vladam za implementacijo paliativne oskrbe v zdravstvene sisteme za doseg trajnostnih razvojnih ciljev do leta 2030.

1. del: jedrnat opis definicije

Paliativna oskrba je aktivna celostna oskrba posameznikov vseh starosti, katerih trpljenje je posledica resnega bolezenskega stanja, še zlasti ob koncu življenja. Njen cilj je izboljšati kakovost življenja bolnikov, njihovih bližnjih in negovalcev, IAHPC, 2017.

2. del: podrobnejša razlaga paliativne oskrbe

- vključuje preventivo, zgodnje prepoznavanje, celostno oceno in obravnavo telesnih simptomov, vključno z bolečino in drugimi obremenjujočimi simptomi, psihičnimi stiskami, duhovnimi težavami in socialnimi potrebami. Kadar je le mogoče, morajo ukrepi temeljiti na dokazih;
 - zagotavlja podporo bolnikom, da živijo kar se da polno življenje do smrti, tako da jim olajša učinkovito komunikacijo in jim pomaga pri določanju ter doseganju ciljev oskrbe;
 - uporablja se med celotnim potekom bolezni, prilagojeno glede na bolnikove potrebe;
 - zagotavlja se skupaj s specifičnim zdravljenjem bolezni, kadar je to potrebno;
 - lahko pozitivno vpliva na potek bolezni;
 - ne pospešuje niti ne zavlačuje smrti, spoštuje življenje in prepozna umiranje kot naraven proces;
 - nudi podporo bolnikovim bližnjim in negovalcem, tako med bolnikovo boleznijo kot tudi v procesu žalovanja;
 - izvaja se s prepoznavanjem in spoštovanjem kulturnih vrednot in prepričanj iz katerih izhaja bolnik in njegovi bližnji;
 - uporablja se v vseh okoljih, kjer se bolnik nahaja (na bolnikovem domu, v zdravstvenih ustanovah), in na vseh nivojih zdravstvenega varstva (od primarnega do terciarnega nivoja);
 - izvajajo jo strokovnjaki z osnovnimi znanji paliativne oskrbe;
- zapleteni primeri zahtevajo obravnavo specializirane paliativne oskrbe, ki jo izvajajo člani multiprofesionalnega tima.

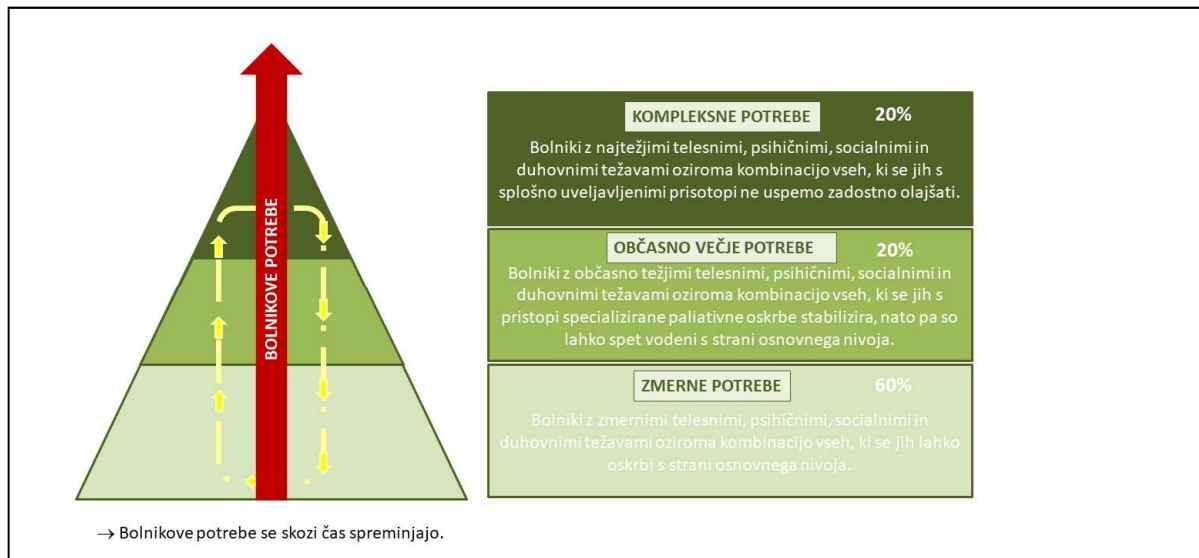
3. del: Priporočila vladam za implementacijo paliativne oskrbe v zdravstvene sisteme za doseg trajnostnih razvojnih ciljev do leta 2030

1. sprejeti ustrezno politiko in normative, ki vključujejo paliativno oskrbo, v zdravstvene zakone, državne zdravstvene programe in državne zdravstvene proračune;
2. zagotoviti, da je paliativna oskrba vključena v programe zdravstvenih zavarovanj;
3. zagotoviti dostop do osnovnih zdravil in pripomočkov za lajšanje bolečine in ostalih simptomov paliativni oskrbi, skupaj z oblikami prilagojenimi obravnavi otrok;
4. zagotoviti, da paliativna oskrba predstavlja sestavni del vseh zdravstvenih storitev (na primarnem, sekundarnem in terciarnem nivoju), da je dostopna vsem in da lahko vso zdravstveno osebje zagotavlja osnovno paliativno oskrbo ter ima na voljo specializirane time za možnosti nadaljnje napotitve in posvetovanja;
5. zagotoviti dostop do ustrezne paliativne oskrbe za ranljive skupine, vključno z otroki in starejšimi;
6. sodelovati z univerzami, fakultetami, akademskimi krogi in učnimi bazami, ki izvajajo raziskovalno delo v paliativni oskrbi ter zagotoviti kontinuirano izobraževanje iz paliativne oskrbe, tako na osnovnem kot na specializiranem nivoju.

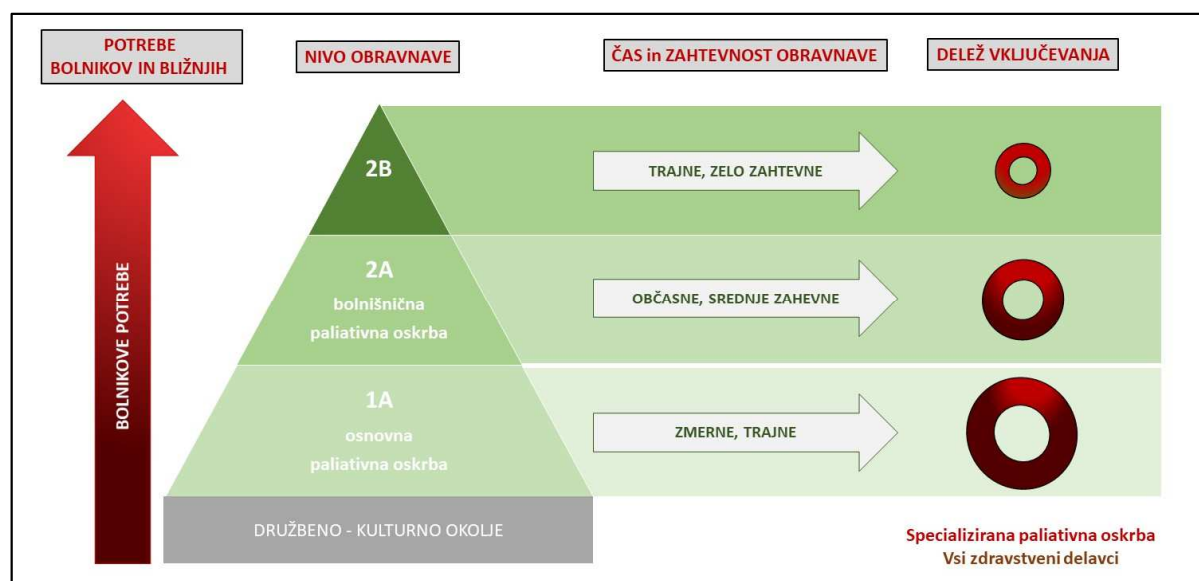
2. Paliativna oskrba pri bolniku z rakom

Paliativna oskrba bolnika z rakom se aktivno prepleta s specifičnim zdravljenjem in ga dopolnjuje. Bolnikom s takim pristopom omogočimo kakovostno in dostojno življenje v vseh obdobjih bolezni, tudi v zadnjih tednih in dnevih življenja, vse do smrti. Temelji na individualnem pristopu kar pomeni, da ob izvajanju nismo usmerjeni v diagnozo bolezni, marveč v oskrbo bolnikov in njihovih bližnjih, v celostnem

pogledu zadovoljevanja njihovih potreb. Potrebe se skozi čas spreminjajo, zato se tudi vključevanje različnih ravni paliativne oskrbe temu prilagaja (Slika 1, Slika 2).



Slika 1: Bolnikove potrebe skozi čas.

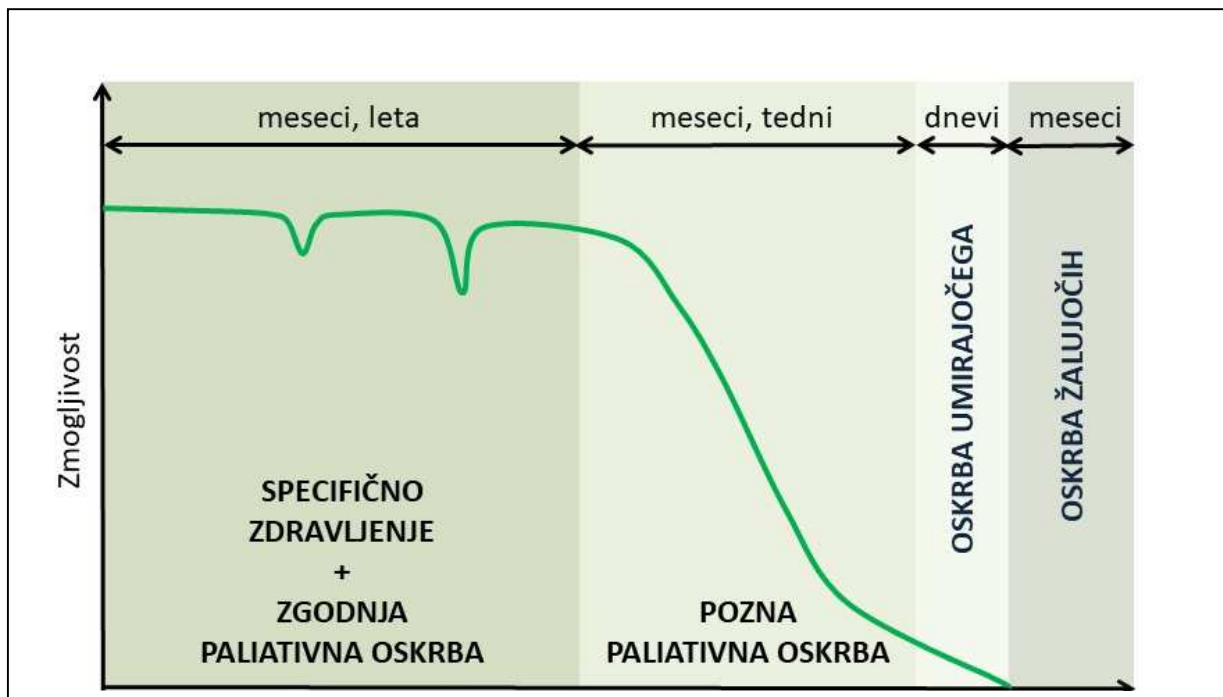


Slika 2: Vključevanje različnih ravni glede na potrebe

3. Obdobja paliativne oskrbe

V paliativni oskrbi imamo štiri obdobja. Vsako obdobje ima svoje značilnosti in prilagojeno obravnavo:

- zgodnja paliativna oskrba,
- pozna paliativna oskrba,
- oskrba umirajočega,
- oskrba žalujočih.



Slika 3: Obdobja paliativna oskrbe.

Obdobje zgodnje paliativne oskrbe je obdobje, ko se specifično zdravljenje in paliativna oskrba med seboj prepletata in sinergistično vplivata na izboljšano kakovost življenja bolnikov, učinkovitost zdravljenja in tudi na dolžino preživetja. V **obdobju pozne paliativne oskrbe** s specifičnim zdravljenjem ni več možno vplivati na kakovosti življenja ali na preživetje zato ne predstavlja več del obravnave. Obdobje je različno dolgo, odvisno od vrste osnovne bolezni. Breme bolezni se postopoma stopnjuje in v ospredje stopi aktivno vključevanje bolnikovih bližnjih. **Obdobje oskrbe umirajočega (obdobje umiranja)** časovno opredelimo kot zadnje dneve/te dni življenja. Oskrba umirajočega ni sinonim za paliativno oskrbo. To je čas, v katerem je naš glavni cilj zagotavljanje bolnikovega udobja in dostojanstva. Posebna skrb mora biti namenjena bolnikovim bližnjim. **Obdobje žalovanja** je obdobje poslavljanja od umrlega po njegovi smrti.

4. Koordinirana paliativna oskrba

Paliativna oskrba se mora zagotavljati neprekinjeno, ne glede na to kdaj in kje jo bolnik potrebuje. Poteka povsod tam, kjer se bolnik s paliativno boleznijo nahaja (doma, domovi starejših, bolnišnice,...). Za vse bolnike pri katerih ocenjujemo, da imajo potrebo po paliativni oskrbi, je treba zagotoviti učinkovito koordinirano izrabo razpoložljivih dejavnosti paliativne oskrbe, ki je razpoložljiva v njegovem lokalnem okolju. Pri tem je potrebno poskrbeti za tekoče prehajanje med različnimi ravni paliativne oskrbe glede na trenutne potrebe pri bolniku, saj različni bolniki potrebujejo različno podporo in obravnavo, odvisno od individualnih karakteristik in potreb njih samih in potreb njihovih bližnjih. Večji del pomoči lahko bolnik in bližnji pričakujejo s strani družinskega zdravnika in tima na primarnem nivoju, nekateri pa potrebujejo dodatno podporo s strani dejavnosti Specializirane paliativne oskrbe (prehodno ali stalno).

Koordinirana paliativne oskrbe je priznan način racionalizacije razpoložljivih virov, saj hkrati zagotavlja kakovostno, celostno in kontinuirano obravnavo, osredotočena na bolnika. Koordinirana oskrba se lahko začne že pred bolnišnično obravnavo, nadaljuje med bolnišnično obravnavo, vse do priprave usklajenega načrta obravnave, odpusta in naprej po odpustu, ko lahko usklajujejo tudi obravnavo na domu, če je tak dogovor s timom na primarnem nivoju.

Usklajevanje ureja koordinator v paliativni oskrbi. To je usposobljena medicinska sestra s širokim strokovnim znanjem, z dobrim poznavanjem organizacije in delovanja sistema zdravstvenega varstva in z odličnimi veščinami komunikacije.

Koordinator v paliativni oskrbi je povezovalac vseh členov: bolnika, njegove bližnje, člane paliativnega tima v bolnišnici in na domu (zdravnike, medicinske sestre ter posameznike pomembne za bolnika/bližnje). Spremljanje bolnika s strani koordinatorja ni namenjena temu, da lahko postane katerakoli raven paliativne oskrbe pasivna, temveč, da se skupaj lažje in pravočasno rešujejo predvideni zapleti in optimizirajo aktivnosti vključenih služb.

5. Organizacija paliativne oskrbe Onkološkega inštituta v Ljubljani (OIL)

Člani tima specializirane paliativne oskrbe bolnike OIL obravnavajo bolnike z neozdravljivim rakom, glede na njihove trenutne potrebe v okviru več dejavnosti:

5.1. Oddelek za akutno paliativno oskrbo

Opis dejavnosti:

- primerna za najkompleksnejše bolnike, ki potrebujejo obravnavo v bolnišničnem okolju
- oddelek ima 7 postelj,
- ležalna doba je kratka (6-7 dni),
- bolnike, ki potrebujejo le nego, se na ta oddelek ne sprejema.

NAPOTNI ZDRAVNIK: lečeči onkolog, ki izda ustrezno (interno OI) napotnico

5.2. Ambulanta za zgodnjo paliativno oskrbo

Opis dejavnosti:

- za bolnike s kompleksnimi življenjskimi situacijami, ki jim pot v bolnišnico ne predstavlja večjih obremenitev,
- za bolnike, kjer pričakujemo težje simptome.

5.3. Konziljarna služba specializirane paliativne oskrbe

Opis dejavnosti:

- za bolnike obravnavane v drugih službah OIL, kadar je zaželen posvet z zdravnikom specializiranim v paliativno oskrbo.

NAPOTNI ZDRAVNIK: lečeči onkolog, ki izda ustrezno (interno OI) napotnico

5.4. Mobilna paliativna enota OIL (za osrednjeslovensko regijo)

Opis dejavnosti:

- za bolnike z rakom v zadnjih tednih življenja,
- za bolnike, ki so slabo pokretni in jim prevoz v bolnišnico lahko povzroča dodatno breme.
- za bolnike z rakom iz osrednjeslovenske regije

NAPOTNI ZDRAVNIK: lečeči *onkolog ali družinski zdravnik*, ki izda

➤ **E-napotnico** (VZS 2022K: *paliativna oskrba - kontrolni pregled ali 2022P: paliativna oskrba- prvi pregled, svetujemo da se izda napotnica za daljše obdobje, ne le enkratna*) **IN**

- Izpolni ustrezno dodatno dokumentacijo **Napotitveni obrazec – zunanji** (obrazec je objavljen na spletni strani OI - paliativna oskrba), ki jo pošlje na narocanjePAL@onko-i.si. Vso dokumentacijo prispelo preko e-mail se pregleda in triažira enkrat tedensko.

5.5. 24-urno telefonsko svetovanje za bolnike v paliativni oskrbi in njihove bližnje

Telefonska številka: 030 662 139

POMEMBNO NAVODILO: Kličite enkrat! Telefonski klici se beležijo in vrnejo takoj, ko je to mogoče. V primeru življenjsko ogrožajočih situacij, kličite urgentno službo.

Opis dejavnosti:

- za bolnike vključene v specializirano paliativno oskrbo OIL

5.6. Koordinatorstvo specializirane paliativne oskrbe

Telefonska številka: 030 662 139 med 9:00-14:00

POMEMBNO NAVODILO: Kličite enkrat! Telefonski klici se beležijo in vrnejo takoj, ko je to mogoče. V primeru življenjsko ogrožajočih situacij, kličite urgentno službo.

Opis dejavnosti:

- za bolnike, njihove bližnje ali zdravstvene delavce, ki potrebujejo nasvet glede vključitve v paliativno oskrbo,
- za koordiniranje obravnav bolnikov, ki so že vključeni v specializirano paliativno oskrbo OIL (za zdravstvene delavce ali bolnike in njihove bližnje).

Literatura

1. Državni program paliativne oskrbe. Ministrstvo za zdravje, 2010.
2. Ebert Moltara M., Bernot M, Benedik J et al. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2022.
3. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, de Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet commission report. Lancet. 2018; 391(10128): 1391–454.
4. Maja Ebert Moltara, Marjana Bernot, Jernej Benedik, et al. Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi. Slovensko združenje za paliativno in hospic oskrbo. 2020.
5. Hočevar M, Strojman P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine. 1. izd. . Ljubljana: Onkološki inštitut: Institute of Oncology, 2018.
6. Hui D S-C, Bruera E. Supportive and Palliative Oncology - A New Paradigm for Comprehensive Cancer Care. Supportive Oncology. Oncology & Hematology Review, 2013; 9 (1): 68-74.
7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363(8): 733–42.
8. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2014; 383(9930): 1721–30.

9. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): 1438–45.
10. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (12): 979–87.
11. Hui D, Nooruddin Z, Didwaniya N, Dev R, De La Cruz M, Kim SH, et al. Concepts and definitions for "actively dying," "end of life," "terminally ill," "terminal care," and "transition of care": a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47 (1): 77–89.
12. Červek J. Bolnik ob koncu življenja. In: Novaković (ur.), Zakotnik (ur.), Žgajnar (ur.). Paliativna oskrba bolnika ob koncu življenja : zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD: Onkološki inštitut: Zveza slovenskih društev za boj proti raku. 2009; 5-13.
13. Ebert Moltara M. urednik. Na stičišču: paliativna oskrba in onkologija: zbornik. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, SZD, 2019.
14. Bernot M. Koordinirana paliativna oskrba: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Ljubljana, 2019.
15. "The Oncology Nurse Coordinator: A Navigator through the Continuum of Cancer Care". *Acta. Hachem.*, Anita Ngoma Bwanga & Georges El. *Scientific Cancer Biology*. 2018: 08-09.

SREČANJE SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

Bristol Myers Squibb/Swixx Biopharma

MSD

PharmaSwiss

Lilly

Pfizer

AstraZeneca

Teva

Lek

vsak dan
Verzenios[®]
abemaciclib
dvakrat na dan

**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 domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 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 hormonske 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 gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske 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. **Odmerjanje 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 pojava nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava 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 ALT 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 dajanje 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 dajanje 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). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno 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 nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične 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 antiidiarotiki, 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 laktoze 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 prilaganje 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 prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) 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, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevgzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, prekišja, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispnejsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 1.4.2022 **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 veljavni 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

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalnega (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 napredovalnega 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 avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalnega 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 bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – *microsatellite instability-high*) ali s pomanjkljivim popraviljem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – *mismatch repair deficient*) pri odraslih in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih; za neoperabilnim ali metastatskim kolorektalnim rakom po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. 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 pemetrekedom 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 aksamitinom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalnega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalnega 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 za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalnim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; 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 prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalnega 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; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 .

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/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **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 bolezni 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 bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je aksamitin uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksamitina nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema 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 prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabiti 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 prekinitevami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo 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 neželenega učinka 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 mediana 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 bolezni (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 3.123 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika, TNBC ali rakom materničnega vratu, 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 (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). 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 cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksamitinom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem 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 aksamitina dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-planterne eritrodizestezije (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 aksamitinom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah 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, 05/2022; SI-KEY-00470 EXP: 2024/05

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.

Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg trde kapsule

Terapevtske indikacije:

Preprečevanje navzee in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

Zdravilo Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja.



Pakiranje:

Škatla z 1 pretisnim omotom z 1 kapsulo s 125 mg aprepitanta in 1 pretisnim omotom z 2 kapsulama za posamezni odmerek z 80 mg aprepitanta.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg trde kapsule

IME ZDRAVILA: Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg trde kapsule. **KAPOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena kapsula vsebuje 125 mg saharoze (v kapsuli s 125 mg aprepitanta). Ena kapsula vsebuje 80 mg saharoze (v kapsuli s 80 mg aprepitanta). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje navzee in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja. **POVZETEK ODMERJANJA IN NAČINA UPORABE:** Odmerjanje Odrasli Aprepitant se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje kortikosteroid in antagonist serotoninskih 5-HT₃-receptorjev. Priporočeni odmerek je 125 mg peroralno enkrat na dan eno uro pred pričetkom kemoterapije 1. dan ter 80 mg peroralno enkrat na dan 2. in 3. dan zjutraj. Pediatrična populacija Mladostniki (stari od 12 do 17 let) Aprepitant se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje antagonist 5-HT₃-receptorjev. Priporočeni odmerek aprepitanta, v obliki kapsul, je 125 mg peroralno 1. dan in 80 mg peroralno 2. in 3. dan. Način uporabe Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Zdravilo Aprepitant Teva se lahko jemlje s hrano ali brez. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Sočasna uporaba s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom. **POVZETEK OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter Pri teh bolnikih je treba aprepitant uporabljati previdno. Interakcije s CYP3A4 Aprepitant je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo učinkovine, ki se dajejo peroralno in se primarno presnavljajo s CYP3A4 ter imajo ozko terapevtsko okno, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin. Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija povzroči povečanje toksičnega učinka. Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9) Pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z varfarinom, je treba internacionalno normalizirano razmerje (INR - *International Normalised Ratio*) skrbno spremljati med zdravljenjem z aprepitantom in še 14 dni po vsakem 3-dnevem ciklusu zdravljenja z aprepitantom. Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi Med jemanjem aprepitanta in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Pomožne snovi: Saharoz Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Natrij To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Aprepitant (v odmerku 125 mg in 80 mg) je substrat, zmerni zaviralec in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z aprepitantom je CYP3A4 inhibiran. Po koncu zdravljenja aprepitant povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije. Zdi se, da aprepitant ne interagira s P-glikoproteinskim prenašalcem, na kar kaže odstotnost medsebojnega delovanja z digoksinom. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Varnostne značilnosti aprepitanta so ocenili pri približno 6.500 odraslih v več kot 50 študijah ter 184 otrocih in mladostnikih v 2 ključnih pediatričnih kliničnih preskušanjih. Pogosti neželeni učinki: zmanjšan apetit, glavobol, kolcanje, zaprtje, dispepsija, utrujenost in povišanje vrednosti ALT. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA** H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 26.02.2021

Datum priprave informacije: junij 2022. Samo za strokovno javnost.

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani Centralne baze zdravil (www.cbz.si) ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k semjišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si. APR-SI-00001



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