

# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



Uvodnik 5 Uvodnik / *Editorial*

Pregledini  
strokovni  
članki 6 **Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka / *Role of immunotherapy in cancer treatment***  
Cvetka Grašič

12 **Sistemsko zdravljenje z interferoni v onkologiji / *Systemic treatment with interferons in oncology***  
Martina Reberšek

16 **Imunoterapija prvič tudi za zdravljenje lokalno napredovalega nedrobnoceličnega raka pljučnega raka / *Immunotherapy for the first time in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer***  
Karmen Stanič, Martina Vrankar

22 **Anti PD-1 protitelesa: uporaba, delovanje, neželjeni učinki / *Anti PD-1 antibodies: use, action, side effects***  
Janja Ocvirk

## Smernice

26 **Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke / *Reccomandations for the treatment of patients with colorectal cancer***  
Vaneja Velenik, Irena Oblak, Erik Brecelj, Janja Ocvirk, Ibrahim Edhemović, Ana Jeromen, Franc Anderluh, Mirko Omejc, Stojan Potrč, Borut Štabuc, Maja Mušič, Peter Popovič, Martina Reberšek, Vesna Zadnik, Jasna But Hadžić, Blaž Trotošek, Mateja Krajc, Maja Ebert Moltara, Jernej Benedik, Neva Volk, Rok Petrič, Matej Bračko, Snježana Frković Grazio, Nada Kozjek

**ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE**

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997.

Revija objavlja izvorne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja v vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme.

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema vseh 10.100 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije.

V skladu z licenco Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 so vsi objavljeni članki na voljo tudi v odprto dostopni elektronski različici revije.

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Ulrichweb (ProQuest), Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) in WorldCat (OCLC).

**ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL**

*Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis.*

*The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.*

*With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems.*

*By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,100 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.*

*Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website.*

*Pursuant to the Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 license, all the articles published are also available in the open access version of the journal.*

*Onkologija is indexed and abstracted by COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), Ulrichweb (ProQuest), Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) and WorldCat (OCLC).*

**Izdajatelj / Publisher**

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

**Naslov uredništva / Editorial office**

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

**Glavna urednica / Editor-in-Chief**

Vaneja Velenik

**Uredniki / Editors**

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

**Uredniški odbor / Editorial board**

Tanja Čufer, Nikola Bešić, Janja Ocvirk, Nena Guček Kopčaver, Gordana Lokajner, David Ožura, Maja Čemažar, Veronika Kloboves Prevodnik, Tanja Marinko, Margareta Strojjan Fležar, Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar, Viljem Kovač, Mirjana Rajer, Elizabeta Radelj Pepevnik

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

Zan-Storritve d.o.o.

**Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress**

Rogač RMV, d.o.o.

**Tisk / Printing**

Grafika Gracer d.o.o

**Recenzija / Review**

Članki so recenzirani z zunanjo recenzijo.  
Articles are peer reviewed by external review.

**Spletno mesto / Website**

www.onko-i.si/onkologija/  
www.onko-i.si/eng/onkologija/  
Revija je prosto dostopna.  
The journal is freely accessible.

**Skrbnik spletne izdaje / Online edition administrator**

Elizabeta Radelj Pepevnik

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.230 izvodov.  
The journal is published twice a year in 10,230 copies.

ISSN 1408-1741 (Print)

ISSN 1581-3215 (Online)

CODEN ONKOCZ

UDC 616-006

DDC 616.99

© *Ilustracija na naslovnici in ilustracija št. 2 v članku Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka objavljena z dovoljenjem založnika Elsevier iz publikacije*

© *Cover illustration and illustration no. 2 in the article Role of immunotherapy in cancer treatment reprinted with permission from Elsevier from publication:*

*Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.*

# Uvodnik / Editorial

Vaneja Velenik, glavna urednica

Prebirate drugo številko revije Onkologija, izdane v letu 2017. Opazne spremembe na področju uredniške politike so se izkazale za koristne in učinkovite. Število prispevkov, prispelih v uredništvo, je namreč močno naraslo. Nekateri znanstveni, drugi strokovni z obravnavo zelo aktualnih tem so nas spravili v zadrego, saj vseh v tokratni izdaji sploh nismo mogli objaviti.

Vsebina številke, ki je pred vami, je namenjena dvema temama. V sklopu preglednih strokovnih člankov smo zbrali štiri različne prispevke s področja imunološkega zdravljenja solidnih rakov. Rakave celice se namreč lahko izognejo naravnim sposobnostim imunskega sistema, da jih prepozna in uniči, bodisi z zmanjšanim izražanjem tumorskih antigenov (tj. postane neprepoznava za imunsko celico), bodisi z ekspresijo beljakovin na svoji površini, ki povzročajo inaktivacijo imunske celice (tj. supresijo imunskega odgovora). Dolgoročna vlaganja v temeljne raziskave imunskega sistema ter medsebojnega delovanja imunskega sistema in raka so omogočila dodatni pristop v zdravljenju te bolezni, imenovan imunoterapija. Z njim poskušamo spodbuditi delovanje specifičnih komponent imunskega sistema ali pa zavreti tiste signale rakave celice, ki zavirajo imunski odziv. V potekajočih raziskavah poskušajo tudi ugotoviti, zakaj je imunoterapija pri nekaterih bolnikih z istim rakom učinkovita, pri drugih pa ne; želijo razširiti uporabo imunoterapije na več vrst rakov in povečati njeno učinkovitost z združevanjem z drugimi kemoterapevtiki, tarčnimi zdravili ter obsevanjem.

Zadnji prispevek, pri katerem lahko poudarimo njegov interdisciplinarni in multicentrični pristop, so slovenska Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (RDČD). Ta so bile prvič objavljena leta 2010. Nujno jih je bilo treba posodobiti, ker se je od takrat marsikaj spremenilo. Objavljamo jih v celoti, omenila pa bom le nekaj sprememb. Zahvaljujoč preventivnemu programu SVIT se je spremenila epidemiologija te bolezni. V slikovne preiskave (MRI medenice) za zamejitev bolezni

raka danke smo dodali obrazec z vsemi podatki, ki jih kliniki potrebujemo za pravilno izbiro zdravljenja. Pri poplavi le-teh, je to edini način, da tudi vse dobimo. Poleg totalne mezorektalne ekscije danke je tudi pri operaciji debelega črevesa novi standard, totalna mezokolična ekscija. Podatki, ki jih posreduje patolog po pregledu kirurškega resektata, vsebujejo oceno kirurškega posega, ovrednotijo učinek predoperativnega zdravljenja in opredelijo dejavnike tveganja za ponovitev bolezni. Zbrani so v novo zasnovanem obrazcu in so del dokumentacije za oceno potrebe po pooperativnem zdravljenju. Posodobili smo sheme in nabor zdravil v sistemskem zdravljenju razsejanega RDČD ter opredelili možna zaporedja modalitet zdravljenja pri oligometastatskem raku danke. Interventni radiologi in kirurgi so opredelili njihove načine zdravljenja bolnikov z razsejano boleznijo. Dodali smo tudi zelo pomembno poglavje »Onkološko genetsko svetovanje in testiranje«. Upamo, da bo napisano pripomoglo k večjemu napotovanju bolnikov na posvet s strani zdravnikov na primarni in sekundarni ravni (o tej problematiki smo pisali v prispevku »Onkološko genetsko svetovanje in testiranje: odnos, poznavanje in praksa zdravnikov na primarni ravni - povzetek Prešernove naloge«, ki je izšel v lanskoletni številki revije). Večina bolnikov z RDČD ima posebno prehransko obravnavo, ki je natančno opredeljena v predzadnjem poglavju smernic. Priporočila smo zaokrožili s poglavjem o paliativni oskrbi neozdravljivih bolnikov.

Zahvaljujem se avtorjem, lektorjem, vodji strokovne knjižnice OI, obema urednicama, oblikovalcu, tiskarju in vsem, ki dajete reviji profesionalno podobo. Hvala vodstvu Onkološkega inštituta Ljubljana, službi za stike z javnostjo in finančnim podpornikom, ki ohranjate Onkologijo v papirni in elektronski obliki široko dostopno za strokovno javnost.

Želim vam vse dobro v Novem letu in vas vabim k dejavnemu soustvarjanju revije Onkologija tudi v prihodnje.

# Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka

## Role of immunotherapy in cancer treatment

**Grašič Kuhar Cvetka**

Korespondenca: doc.dr. Cvetka Grašič Kuhar,  
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana,  
E-mail: cgrasic@onko-i.si  
Poslano / Recieved: 05.11.2017  
Sprejeto / Accepted: 23.11.2017

### IZVLEČEK

Začetni poskusi zdravljenja z imunoterapijo segajo v leto 1893. Skoraj stoletje kasneje pa so bila odobrena prva zdravila, ki jih štejemo med imunoterapijo, kot sta interferon in interleukin. Vlogo imunskega sistema pri raku znanstveniki v zadnjih letih razlagajo s pomočjo protitumorskega imunskega cikla. V prvem koraku tega cikla pride do sproščanja tumorskih antigenov (neoantigenov), ki jih antigen predstavljene celice spoznajo in ujamejo. V drugem koraku jih v bezgavkah predstavijo celicam T. Za aktivacijo in determinacijo celic T v smeri citotoksičnih T-celic je potreben še dodaten stimulacijski signal. Morebitni inhibični signali pa aktivacijo celic T zavirajo oz. preprečujejo čezmerno aktivacijo in avtoimunost. Aktivirane celice T po krvi potujejo v tumor. Tumorsko celico prepoznajo prek T-celičnega receptorja. S tem preide do uničenja tumorske celice. V sami tumorski stromi pa so lahko različni inhibični signali, ki delovanje citotoksičnih celic T onemogočijo. V prispevku so predstavljeni možni načini vplivanja na protitumorski imunski cikel in trenutno registrirana zdravila s področja imunoterapije.

**Ključne besede:** imunoterapija, protitumorski imunski cikel, stimulacijski signali, inhibični signali.

### ABSTRACT

*The immunotherapy era began in 1893. Nearly a hundred years later, the first immunotherapy drugs were approved, for instance interferon and interleukin. The role of the immune system in cancer is best represented by the cancer-immunity cycle. In the first step of the cycle, tumor neo-antigens are released and, subsequently, captured by the antigen-presenting cells. In the second step, neo-antigens are presented to the T-cells in the lymph nodes. But additional co-stimulatory signals are needed for the priming and the activation of T cells. At that level, the potential inhibitory signals inhibit or prevent the hyperactivation of T cells and auto-immunity. The activated T cells migrate through circulation into the tumor tissue. A tumor cell is detected by a T-cell receptor. The result of this process is the so-called T-cell killing. A tumor stroma, however, can present different inhibitory signals that inhibit the function of cytotoxic T cells. The article presents the different ways of influencing the cancer-immunity cycle and the readily-approved immunotherapy drugs.*

**Keywords:** immunotherapy, cancer-immunity cycle, co-stimulatory signals, co-inhibitory signals.

### ZGODOVINA IMUNOTERAPIJE

Uporaba imunoterapije pri zdravljenju raka je dosegla razmah v zadnjih letih. Leto 2013 so razglasili kot prodorno leto za imunoterapijo. Prvi poskusi zdravljenja z imunoterapijo pa segajo daleč nazaj v leto 1893. Takrat je ameriški kirurg dr. William B. Coley pri bolniku z inoperabilnim recidivnim rakom na vratu opazil popoln regres tumorja po lokalni okužbi (erizipelu). Po retrospektivni analizi primerov raka v svoji ustanovi je našel še več takšnih bolnikov. Na podlagi tega je pripravil mešanico mrtvih toksinov iz *Streptococcus pyogenes* in *Serratia marcescens* (Coleyev toksin ali mešana bakterijska vakcina) ter ga uporabljal za zdravljenje različnih inoperabilnih rakov (predvsem rakov glave in vratu ter sarkomov) (1). To zdravljenje se je nadaljevalo v različnih centrih v Evropi in Ameriki, vendar so bili uspehi nekonsistentni. Z razvojem radioterapije so leta 1915 ukinili uporabo Coleyevoga toksina pri zdravljenju raka, ker rezultati zdravljenja niso bili vedno ponovljivi, poleg tega pa niso poznali mehanizmov delovanja imunoterapije. Med drugo svetovno vojno (1943) so za zdravljenje raka začeli uporabljati tudi kemoterapijo,

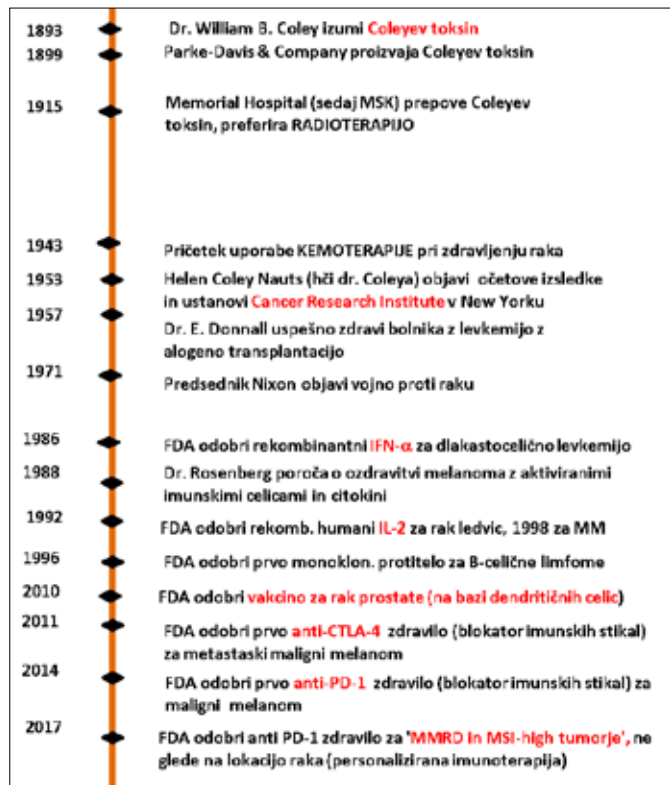
ki je doživela pravi razcvet šele po letu 1970. Ves ta čas je bila imunoterapija v zatonu (2). Leta 1953 je Coleyeva hči (Helen Coley Nauts) objavila rezultate zdravljenja očetovih bolnikov, ki so bili zavirljivi (1200 bolnikov, spremljanje do 45 let, 270 kompletna remisija po zdravljenju z mešano bakterijsko vakcino), vendar vseeno ni uspela vzbuditi zanimanja za imunoterapijo pri zdravnikih (1). Leta 1953 je v New Yorku ustanovila neprofitno organizacijo Cancer Research Institute, ki deluje še danes in podpira financiranje raziskav z imunoterapijo. Raziskovanje imunosti pri raku je bilo dolga desetletja prepovedano področje. Kljub blokadi se je zanimanje za imunoterapijo vrnilo leta 1957, ko sta Thomas in Burnet prvič predstavila teorijo imunskega nadzora, vendar tehnično znanje takrat ni moglo manipulirati z limfociti in vitro ter ponuditi dokazov o obstoju tumor specifičnih antigenov in zato je razvoj kar nekaj let zastal (3).

Leta 1976 so odobrili uporabo liofiliziranega bacila BCG (*Mycobacterium bovis*) pri raku mehurja in se še danes uporablja za karcinom in situ ter stadij T1 po transuretralni resekciji (intra-vezikalna aplikacija) (4). Leta 1986 je bil odobren interferon alfa

za zdravljenje dlakastocelične levkemije, kasneje pa še za druge indikacije (maligni melanom, folikularni limfom, Kaposijev sarkom pri AIDS-u, kronični hepatitis B in C ...).

Nato so poročali o vlogi imunskega sistema pri raku ledvic in malignem melanomu (5, 6). Leta 1992 in leta 1998 je bilo za navedena raka odobreno zdravljenje z interleukinom-2, ki je sicer precej toksično, vendar v 20 odstotkih lahko inducira trajne remisije. V letu 2010 je bila odobrena prva vakcina z dendritičnimi celicami za zdravljenje hormonsko rezistentnega raka prostate, leta 2011 pa prvi inhibitor kontrolnih točk (ipilimumab); slika 1 (7, 8).

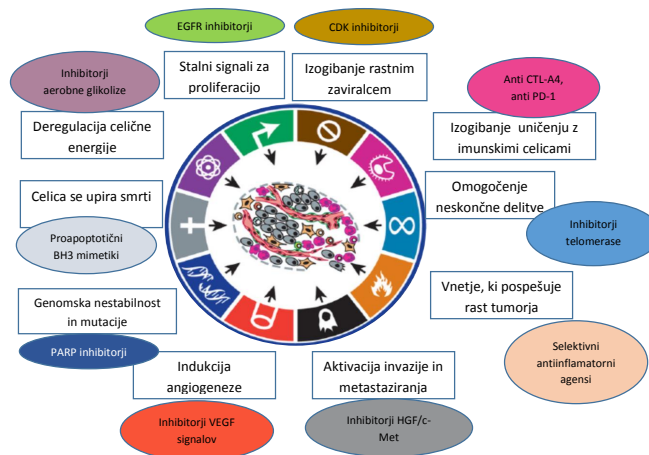
Šele z razjasnitvijo delovanja imunskega sistema in posameznih imunskih celic pri zdravem človeku je bilo možno razumevanje njegove vloge pri raku. Pri raku so pomembne celice naravne imunosti (dendritične celice) in celice pridobljene imunosti (celice T). Pomembno je, da se morajo celice T potem, ko zaključijo imunski odziv, izklopiti, da preprečijo avtoimunost. To dosežejo tako, da izražajo večje število inhibitorjev kontrolnih točk in inducirajo nastanek regulatornih T-celic (Treg), ki izklopijo proliferativno fazo aktiviranega T-celičnega odgovora.



Slika 1. Mejniki v razvoju imunoterapije pri raku. Povzeto po Ventola in sod. (2).

## TEMELJNE ZNAČILNOSTI RAKA

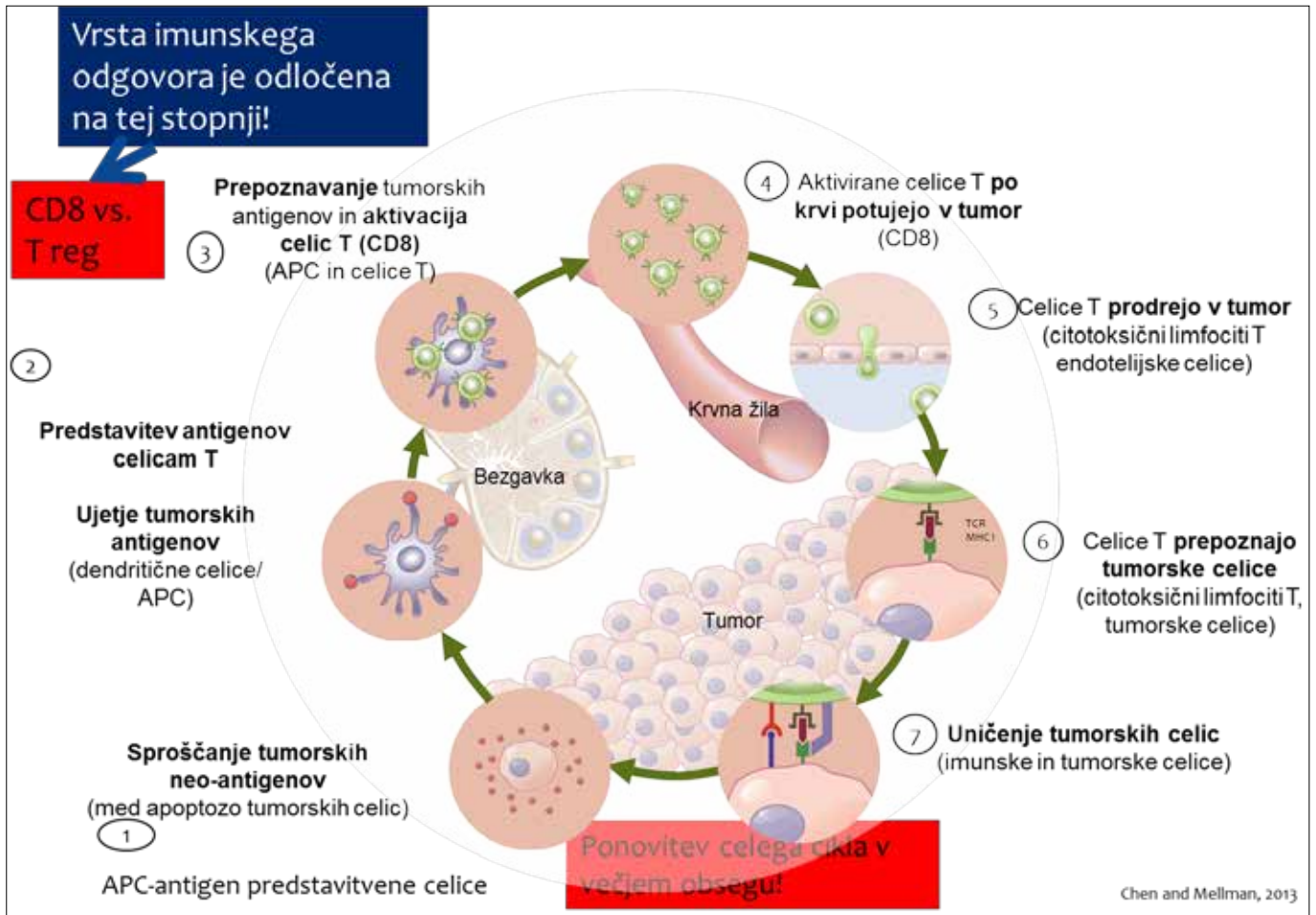
Rak nastane v večstopenjskem procesu, vendar je vsem vrstam raka skupno, da je to zelo kompleksna bolezen, ki ima določene značilnosti. Znanje o tem, katere so temeljne značilnosti raka, je z leti naraščalo. Tako Hanahan in sod. navajajo, da ima rak 10 temeljnih značilnosti (slika 2) in ena od njih je tudi, da se rak izogne uničenju z imunskimi celicami (9).



Slika 2. Novejši koncept potrebnih mehanizmov nastanka raka (oglati okvirčki) in možna tarčna terapija (ovalni okvirčki). Prirejeno po Hanahan in sod. (9).

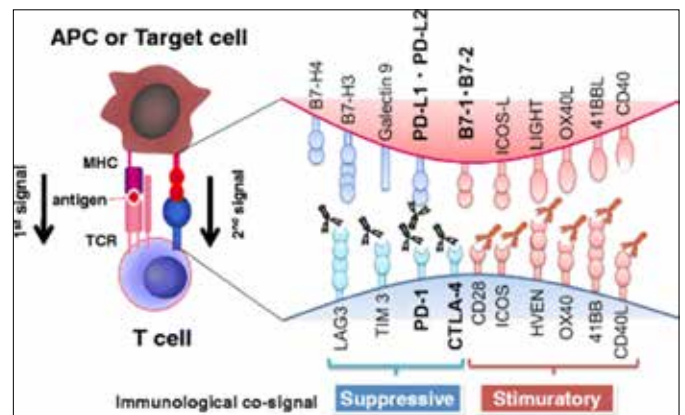
## PROTITUMORSKI IMUNSKI CIKEL

Vlogo in razumevanje imunskega sistema pri nastanku raka lahko ponazorimo s t. i. protitumorskim imunskim ciklom (slika 3). Pri raku pride do akumulacije genetskih sprememb in izgube normalnih regulatornih procesov. To povzroči izražanje neoantigenov ali diferenciacijskih genov, ki se izrazijo kot peptidi, vezani na molekule glavnega histokompatibilnega sistema I (MHC I), na površini rakavih celic. S tem se ločijo od normalnih celic in jih prepoznajo CD8<sup>+</sup> celice T, ki nastajajo spontano pri bolnikih z rakom. Desetletja so raziskovalci skušali doseči, da bi povzročili nastanek celic T, specifičnih proti rakavemu antigenu. Šele nekaj let je znano, kako imunski sistem učinkovito prepozna in uniči rakave celice. Vse mora potekati učinkovito in natančno regulirano v sosedstvu, kot je predstavljeno v protitumorskem imunskem ciklu (10, 11).



Slika 3. Protitumorski imunski cikel se dogaja na poti med tumorjem, bezgavko in krvožiljem. Pri vsaki točki je opisano, katere celice so udeležene. Cikel se ponavlja. Povzeto po Chen in sod. (11).

Neoantigene iz odmirajočih rakavih celic ali iz črevesnih mikroorganizmov ujamejo dendritične celice in jih preko MHC I in MHC II v bezgavkah predstavijo celicam T. Pri tej predstavitvi sodelujejo še različni spodbujevalni ali zaviralni dejavniki (slika 4). Za aktivacijo celic T sta potrebna dva aktivirajoča signala. Če je aktivacija celic T uspešna, nastanejo specifične efektorske (citotoksične) celice T, ki po krvi potujejo do tumorja in infiltrirajo tumorsko stromo. Prek T-celičnega receptorja in antigena se vežejo na MHC I in nato ubijejo rakavo celico. Tudi tu sodelujejo številni modulatorji, večina je inhibitornih, ki preprečujejo efektorsko delovanje citotoksičnih celic T (slika 4). Če je aktivacija citotoksičnih celic T uspešna, tumorske celice nekrotizirajo in se ob tem sproščajo dodatni tumorski neoantigeni, tako da se lahko poglobi in razširi imunski odgovor na tumor. Pri bolnikih, ki razvijejo klinično zaznaven rak, ta cikel žal ne deluje optimalno. Vzroki so lahko: imunske celice ne zaznajo tumorskih antigenov (tumorske celice postanejo neimunogene), dendritične celice in T-celice obravnavajo tumorske gene kot lastne (ne kot tuje), tako da se tvorijo Treg celice, T-celice neustrezno ali sploh ne infiltrirajo tumorske strome ali pa (najpogostejši vzrok) mikrookolje v tumorju inhibira celice T (10, 11).



Slika 4. Spodbujevalni (stimulatory) ali zaviralni (suppressive) dejavniki (co-signals), ki soodločajo o nadaljnji aktivaciji ali zavori na nivoju antigen predstavitvena celica (APC) - celica T (T-cell), ki poteka v bezgavki oz. na nivoju celica T-tumorska celica (target cell), ki se odvija v tumorskem tkivu. Vir: Slike (12).

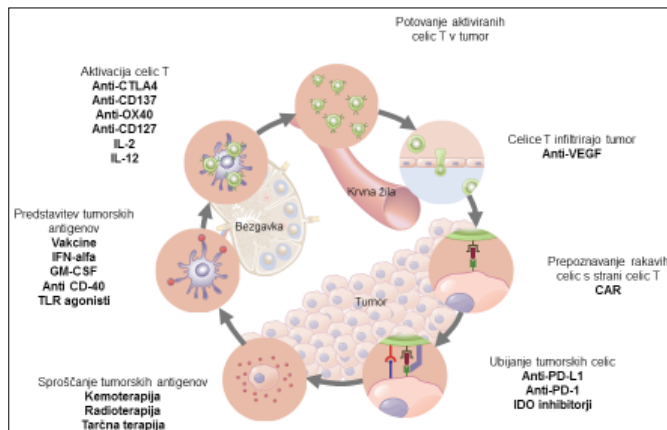


## CILJI IMUNOTERAPIJE PRI RAKU

Cilj imunoterapije je zagnati ali ponovno zagnati samodejno delujoč protitumorski imunski cikel, vendar v takšni meri, da ne povzroča avtoimunosti. Ker ima cikel več kontrolnih točk in zaviralcev na vsaki od teh, je najučinkovitejši pristop selektivno tarčno delovanje na tisti člen, ki je najpočasnejši. Najpogosteje se je izkazalo, da je ta člen imunosupresija v sami tumorski stromi. Če bi pomnožili delovanje celotnega protitumorskega cikla, bi to povzročilo resne neželene učinke na normalna tkiva.

## MOŽNI NAČINI VPLIVANJA NA PROTITUMORSKI IMUNSKI CIKEL

Možni načini vplivanja na imunski cikel na vsaki izmed kontrolnih točk so predstavljeni na sliki 5. Tudi zdravljenje s kemoterapijo, radioterapijo in tarčno terapijo, ki uniči rakave celice, privede do sproščanja tumorskih antigenov in s tem aktivacije imunskega cikla.



Slika 5. Protitumorski imunski cikel in način vplivanja nanj. Vir: Chen in sod. (11).

Na nivoju antigen predstavitev celic delujeta citokin interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) in vakcina iz dendritičnih celic (sipuleucel-T). Na splošno pridobijo tovrstne vakcine tako, da dendritične celice (najmočnejše antigen predstavitvene celice) pridobijo iz človeka (bolnika), centrifugirajo, prenesejo na kulturo, kjer jih namnožijo in aktivirajo s tumorskimi antigeni (prek avtolognega ali alogena tumorskega lizata, sintetičnih peptidov, mRNK ali celo prek virusnega vektorja) ter nato vrnejo bolniku z vakcino. S tem močno stimulirajo T-celični imunski odgovor. Pri sipuleucelu je imunski sistem stimuliran proti antigenu kislina prostatična fosfataza, ki je močno izražena na večini rakastih celic raka prostate (7). Vakcina kot samostojno zdravljenje po navadi ni dovolj uspešna, saj ji nasprotuje delovanje imunosupresornih molekul, ki nastajajo v tumorski stromi (10–13).

Na naslednji kontrolni točki v imunskem ciklu, to je na nivoju aktivacije celic T, delujeta citokin interlevkin 2 in ipilimumab. Ipilimumab je monoklonsko protitelo proti CTLA-4 (common T lymphocyte antigen 4) in ta blokada preprečuje vezavo CTLA-4 z njegovimi ligandi (B7.1 in B7.2). S tem ni več regulatorne vloge CTLA-4, zaradi česar pride do nenadzorovanega in prekomer-

nega T-celičnega odgovora in nastanejo proti tumorju specifične celice T, poleg teh pa še specifične autoreaktivne celice T (kar pa povzroča znatne avtoimunske neželene učinke ipilimumaba) (8, 10, 11). Ipilimumab tako odstrani zavoro za nastanek citotoksičnih celic T in pri določenem deležu bolnikov (20–30 %) povzroči trajne klinične odgovore (8). Predvideva se, da tudi pospeši odstranjevanje Treg (ki preprečujejo avtoimunost).

Na nivoju prepoznavanja tumorskih celic v tumorski stromi je pomemben T-celični receptor. Za tumorske celice je značilno, da znižajo ekspresijo MHC peptidov na svoji površini (proces se imenuje tudi 'immune editing') in s tem uidejo napadu imunskih celic. V septembru 2017 je bila odobrena prva CAR (chimeric antigen receptor) T-celična terapija. Gre za imunoterapijo z gensko modificiranimi T-celicami (vektor za vnos gena je lenti-virus), ki je usmerjena proti tarčnim celicam, ki izražajo antigen, povezan z rakom. Pri B-celičnih levkemijah je takšen antigen CD19. Zunanji del CAR-proteina je enoverižni fragment mišjega protitelesa, znotrajcelični del CAR-proteina pa ima domeno za signaliziranje T-celic (CD3-z) in kostimulatorni domeni (CB28, 4-1BB). Posledica je, da pride do ekspanzije CAR T-celic in do sproščanja citokinov. Terapija je zelo toksična (sindrom sproščanja citokinov, odpoved ledvic, nevrotoksičnost, koagulopatije, možganski edem). Bolniki potrebujejo intenzivno nego, pogosto umetno ventilacijo in hemodializo. Tisagenlecleucel je prva takšna terapija za ponovljeno ali refraktarno B-celično akutno limfatično levkemijo pri otrocih med tretjim in 25. letom starosti (14, 15). Zaradi inkorporacije lentivirusa (ali retrovirusa pri drugih CAR celicah T) v genom, obstaja tveganje, da bo vstavljen virus pridobil sposobnost replikacije, da bo povzročil insercijsko mutagenost (sekundarni raki) in genotoksičnost (povzročitev genskih okvar in prenos le teh na potomce).

Na nivoju tumorske strome delujejo monoklonska protitelesa proti receptorju za programirano smrt (PD-1, izraženem na celicah T) in ligandu za receptor za programirano smrt (PD-L1). PD-L1 je distalni negativni imunski regulator, ki je izražen v stromi 20 do 50 odstotkov tumorjev in povzroča, da se v citotoksičnih celicah T ne tvorijo in ne sproščajo citotoksične snovi. Protitumorski cikel je lahko intakten do te zadnje točke ubijanja tumorskih celic. Če to blokado preprečimo, vidimo lahko odgovor tumorja na terapijo v nekaj dneh. Pri zdravljenju z anti PD-L1 in anti PD-1 protitelesi opažamo veliko manj imunsko pogojenih neželenih učinkov kot anti CTLA-4. Pri 20 do 50 odstotkih bolnikov so možni dolgotrajni odgovori na terapijo (8).

## KLINIČNA UPORABA IMUNOTERAPIJE PRI RAKU

Najdlje v razvoju in klinični uporabi so zdravila, ki vplivajo na aktivacijo celic T v bezgavkah (protitelesa proti CTLA-4). Njim so sledila protitelesa proti receptorjem na celicah T (PD-1) ali ligandom v tumorski stromi, ki preprečujejo delovanje celic T (PD-L1). Paleta odobrenih zdravil se veča in je prikazana v tabeli 1. Nekatera od teh zdravil v Evropi še niso odobrena. Od odobrenih zdravil večina v Sloveniji še ni dostopna ali pa ni dostopna za vse registrirane indikacije (16).

Tabela 1. Odobrena nova zdravila s področja imunoterapije (t. i. inhibitorji kontrolnih točk) v Evropi (EMA – Evropska agencija za zdravila) ali ZDA (FDA – Ameriška agencija za zdravila) ter Sloveniji (SLO). MM: maligni melanom; NSCLC: nedrobnocelični pljučni karcinom; SCHNC: ploščatocelični rak glave in vratu; UCC: urotelni karcinom; MMR (mismatch repair) deficientni: s pomanjkljivim popravljivim mehanizmom za okvare med podvojitvijo DNK; MSI-H: z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo. Povzeto po Haanen in sod. (16).

Zdravilo	Tarča	Indikacija	Odobritev
Ipilimumab	CTLA-4	Metastatski MM Adjuvantno MM stadij III	FDA+EMA+SLO FDA
Nivolumab	PD-1	Metastatski MM 2. linija metastatski NSCLC 2. linija metastatski RCC Ponovljeni/metastatski SCHNC Napreovali rak ledvic Lokalno napreovali/metastatski UCC Klasični Hodgkinov limfom	FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA FDA+EMA+SLO FDA+EMA FDA+EMA
Pembrolizumab	PD-1	Metastatski MM 2. linija metastatski NSCLC (PD-L1 $\geq 1$ %) 1. linija metastatski NSCLC (PD-L1 $\geq 50$ %) 2. linija NSCLC v komb. pemetr+karboplatin Klasični Hodgkinov limfom Lokalno napreovali/metastatski UCC MSI-H ali MMR deficientni metastatski raki	FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA FDA+EMA+SLO FDA FDA
Atezolizumab	PD-L1	2. linija metastatski NSCLC Lokalno napreovali/metastatski UCC	FDA FDA
Avelumab	PD-L1	Lokalno napreovali/metastatski UCC Metastatski karcinom Merklvih celic	FDA FDA
Durvalumab	PD-L1	Lokalno napreovali/metastatski UCC	FDA
Ipilimumab + nivolumab	CTLA-4, PD-1	Metastatski MM	FDA+EMA

Pri pembrolizumabu je pri zadnji odobreni indikaciji treba poudariti, da se je zgodilo prvič, da je FDA odobrila zdravilo za zdravljenje raka na podlagi značilnosti raka (pomanjkljivi popravljivi mehanizmi (MMR (mismatch repair deficiency)) oz. visokega deleža mikrosatelitne nestabilnosti – (MSI-H: high microsatellite instability) in to ne glede na histološki izvor (oz. organ izvora) raka. Gre za rake, ki so hipermutirani in tako izražajo ogromno neoantigenov, zato jih imunske celice prepoznajo in je imunoterapija učinkovita. Tu gre za personalizirano imunoterapijo. Takšnih rakov je okrog 4 odstotke vseh rakov. Kar pa je zelo pomembno, gre za rake, ki so redki raki ali zanje doslej ni bilo uspešne terapije (rak endometrija, materničnega vratu, želodca, tankega črevesja, sarkom uterusa, holangiokarcinom ...) (17).

Predvidevamo lahko, da bi bilo zdravljenje z vakcinami in terapijo CAR bolj učinkovito, če bi ga kombinirali z inhibitorji

PD-1 in PD-L1. Po drugi strani pa tumorji, ki niso infiltrirani z imunskimi celicami (t. i. hladni tumorji), ne odgovorijo na inhibitorje PD-1 in PD-L1. Trenutno že vemo, da je kombinacija inhibitorjev PD-L1 in PD-1 bolj učinkovita kot monoterapija, vendar ima tudi več in huje izražene neželene učinke.

#### NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE

Neželeni učinki imunoterapije so drugačni kot pri drugih oblikah sistemske terapije. Ker imunoterapija deluje v smislu ponovnega zagona imunskega cikla in preprečevanja zavor imunskega sistema, so neželeni učinki 'imunsko pogojeni' (13, 17, 18). Gre za različne 'itise' (tabela 2). Najpogostejši neželeni učinki so splošni (utrujenost, gripozno počutje), kožni in gastrointestinalni (predvsem pri ipilimumabu, kjer lahko pride do življenjsko nevarnega kolitisa) ter motnje v delovanju endokrinih žlez.

Tabela 2. Prikaz možnih neželenih učinkov imunoterapije z inhibitorji kontrolnih točk (anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1).

Organski sistem	Vrsta neželenega učinka
KOŽA	izpuščaj, pruritus, vitiligo, psoriaza, Steven-Johnsonov sindrom, izpuščaj po zdravljenju s sistemskimi učinki
GASTROINTESTINALNI TRAKT	kolitis, ileitis, gastritis, pankreatitis, celiakija
MIŠICE, SKELET	artritis, mioopatije, dermatomiozitis
ENDOKRINE ŽLEZE	hipotireoza, hipertireoza, insuficienca nadledvične žleze, diabetes, hipofizitis
JETRA	hepatitis
LEDVICE	nefritis
RESPIRATORNI SISTEM	pneumonitis, plevritis, sarkoidozi podobna granulomatoza
OČI	uveitis, konjunktivitis, skletitis, episkleritis, blefaritis, retinitis, horoiditis, orbitalna mioopatija
ŽIVČEVJE	neuropatija, mielopatija, mielit, encefalitis, meningitis, Guillain-Barre sindrom, miastenija
KARDIOVASKULARNI SISTEM	miokarditis, perikarditis, vaskulitis
HEMATOPOETSKE SISTEM	anemija (aplastična, avtoimunska hemolitična), avtoimunska trombocitopenija

## ZAKLJUČEK

Imunoterapija pri raku pomeni spodbujanje oz. ponovni zagon protitumorskega imunskega cikla. Uspešnost doslej registriranih zdravil je 20- do 50-odstotna. Pri tistih, ki odgovorijo, so odgovori lahko dolgotrajni (več let). Žal pri tem kot neželene učinke opazamo različne avtoimunske neželene učinke (kožne, črevesne - driska), endokrine, mišično-skeletne in druge, ki so lahko zelo neprijetni za bolnika.

## REFERENCE

- Kienle GS. Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations. *Global Advances in Health and Medicine* 2012; 1(1): 92-100.
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current strategies and agents. *P&T* 2017; 42(6): 375-383.
- Burnet FM. Cancer - a biological approach. *Br Med J* 1957; 1:

841-7.

- Morales A, Eideger D, Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1976; 116: 180.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Vetto JT et al. A new approach to the therapy of cancer based on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Surgery* 1986; 100 (2): 262-72.
- Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, Margolin K, Markowitz AB, Roper M et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 477-85.
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3089-94.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155-64.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1-10.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-330.
- [Http://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1186%2F12929-017-0329-9/MediaObjects/12929\\_2017\\_329\\_Fig1\\_HTML.gif](http://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1186%2F12929-017-0329-9/MediaObjects/12929_2017_329_Fig1_HTML.gif), dostop: 8. 10. 2017.
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 2: Efficacy, safety, and other clinical considerations.. *P&T* 2017; 42(7): 452-463.
- Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel - the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 (v tisku).
- Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. *JAMA* 2017 (v tisku).
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl\_4): iv119-iv142.
- Nebot-Bral L, Brandao D, Verlingue L, et al. Hypermutated tumours in the era of immunotherapy: The paradigm of personalised medicine. *European Journal of Cancer* 2017; 84: 290-303.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18): 2092-99.

# Sistemsko zdravljenje z interferoni v onkologiji

## Systemic treatment with interferones in oncology

**Martina Reberšek**

Korespondenca: asist dr. Martina Reberšek, dr.med,  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
Email: mrebersek@onko-i.si  
Prejeto/Received: 12.09.2017  
Sprejeto/Accepted: 01.10.2017

### IZVLEČEK

Interferoni so pomembni za komunikacijo med celicami, ki so vključene v obrambo našega imunskega sistema. V onkologiji jih predpisujemo pri zdravljenju različnih rakov, v predpisanih odmerkih. Najpomembnejšo vlogo imajo v adjuvantnem zdravljenju malignega melanoma pri velikih odmerkih z interferonom- $\alpha$ 2b tipa. Maligni melanom je v več kot 80 odstotkih ozdravljiva bolezen, če se kirurško odstranjuje v zgodnjih fazah. V primeru pozitivnih regionalnih bezgavk se v več kot polovici teh bolnikov razvije metastatska bolezen, ki je neozdravljiva. Pri bolnikih z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni v stadijih IIB, IIC in III se tako priporoča adjuvantna terapija z visokim odmerkom interferona- $\alpha$ 2b v Evropi, v stadiju IIIA z visokim tveganjem (velikost metastaze v regionalni bezgavki > 1 mm) in v stadijih IIIB in IIIC pa v ZDA priporočajo zdravljenje z visokim odmerkom anti-CTLA monoklalnega protitelesa ipilimumaba. Neželeni učinki visokega odmerka interferona so obvladljivi z dobro edukacijo in sodelovanjem bolnikov.

**Ključne besede:** interferoni, onkologija.

### UVOD

Interferoni so majhni proteinski in glikoproteinski citokini, ki jih izločajo limfociti T, fibroblasti in druge gostiteljeve celice kot odgovor na virusno okužbo, okužbe z bakterijami in paraziti, ter drugimi stimulisi, kot so npr. tumorske celice. (1, 2) Zavirajo virusno proliferacijo, spodbujajo fagocitno aktivnost makrofagov, aktivirajo naravne celice ubijalke in povečajo citotoksičnost limfocitov T. Razdelimo jih v pet glavnih skupin: alfa, beta, gama, tau in omega, ter v več podskupin.

Humane interferone razdelimo v tri glavne skupine glede na vezalni receptor in sproženo signalno pot, v skupino interferonov tipa I, interferonov tipa II in interferonov tipa III. (1, 2) Interferoni tipa I in II so odgovorni za aktivacijo in regulacijo imunskega sistema. Ekspresijo interferonov tipa I in III sprožijo virusne okužbe prek citoplazemskih in endosomalnih receptorjev, ekspresijo interferonov tipa II na celicah imunskega sistema - limfocitih T in naravnih celicah ubijalkah, pa citokini.

### ABSTRACT

Interferons are an integral part of communication between the cells responsible for triggering the protective defenses of our immune system. In oncology, they are administered in prescribed doses to treat different cancers. They are of utmost importance in adjuvant treatment of malignant melanoma, namely in high doses of interferon  $\alpha$ 2b. Malignant melanoma is a highly aggressive malignant disease that is curable in more than 80 % of patients, if surgically removed in early stages of the disease. If, upon detection, regional lymph nodes are already positive, an incurable metastatic disease develops in more than 50 % of patients. For patients with a greater possibility of disease recurrence (stages IIB, IIC, and III), adjuvant therapy with a high dose of interferon  $\alpha$ 2b is recommended in Europe; while for high-risk stage IIIA (node metastasis > 1 mm) and stages IIIB and IIIC, a high dose of the anti-CTLA monoclonal antibody ipilimumab is recommended in the United States. The side effects of a high dose of interferon are manageable with a well-educated and compliant patient.

**Keywords:** interferons, oncology.

Interferoni imajo številne funkcije, ki jih lahko strnemo v dve glavni skupini, delujejo protivirusno in modilirajo delovanje imunskega sistema. V humani medicini jih predpisujemo za zdravljenje virusnih okužb (hepatitis B in C), multiple skleroze in raka. (3) V onkologiji jih predpisujemo v zdravljenju levkemij, limfomov, Kaposi-sarkoma in malignega melanoma, glede na indikacijo, shemo, odmerek in način oziroma pot aplikacije. Farmacevtske oblike interferonov, ki jih predpisujemo, so interferon  $\alpha$ 2a in  $\alpha$ 2b, humani levkocitni interferon  $\alpha$ , interferon  $\beta$ 1a in  $\beta$ 1b, ter pegilirane oblike interferonov.

V zdravljenju malignega melanoma predpisujemo višje odmerke interferona v primerjavi z drugimi raki, zato je posledično več zapletov in neželenih učinkov. (4) Tako se bom v nadaljevanju članka osredotočila na adjuvantno zdravljenje melanoma z visokimi odmerki, najpogostejše neželene učinke in njihovo obravnavo v klinični praksi.

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE MELANOMA Z INTERFERONOM $\alpha 2B$ V VISOKIH ODMERKIH

Maligni melanom je glavni vzrok smrti zaradi kožnega malignoma. Letna incidenca melanoma je še vedno v porastu, po podatkih Registra raka Slovenije 2016 je v letu 2013 na novo zbolelo 524 ljudi. (4)

Melanom je, če ga odkrijemo dovolj zgodaj, v visokem odstotku ozdravljiva bolezen. Po drugi strani pa predstavlja, če ga odkrijemo prepozno, zelo agresivno bolezen s slabo prognozo. Zgodnja kirurška odstranitev sumljive lezije omogoča ozdravljenje pri približno 80 odstotkih bolnikov. Če so bezgavke ob odkritju bolezni že prizadete (stadij III), pa pride do pojava oddaljenih zasevkov pri več kot 50 odstotkih bolnikov. Najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni po operativni odstranitvi sta prizadetost regionalnih bezgavk in patohistološke značilnosti primarnega tumorja. Bolnike z večjo verjetnostjo razsoja oziroma ponovitve bolezni (stadij IIB, IIC in III) zdravimo z adjuvantno sistemsko terapijo z interferonom  $\alpha 2b$  v visokih odmerkih. (5, 6, 7) Zdravljenje vodijo internisti onkologi.

Pri obravnavi bolnikov z melanomom je najpomembnejša multidisciplinarna obravnava na konziliju, ki ga sestavljajo kirurg, internist onkolog, radioterapevt in dermatolog. Pri obravnavi bolnikov z melanomom upoštevamo slovenske smernice za obravnavo bolnikov z melanomom, evropska in svetovna priporočila za obravnavo teh bolnikov, kot so priporočila ESMO (European Society for Medical Oncology) in NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

## ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM $\alpha 2B$ (INF- $\alpha 2B$ )

Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij IIB, IIC in IIIA) dopolnilna imunoterapija z interferonom  $\alpha 2b$  (INF- $\alpha 2b$ ) dokazano podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni. (5, 6) Enoletno zdravljenje z visokodoznimi odmerki INF- $\alpha 2b$  je zdravljenje izbora za bolnike s patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah z nizkim tveganjem za ponovitev (stadij IIIA), za bolnike s primarnim tumorjem debeline 2 do 4 mm s prisotno ulceracijo in negativno varovalno bezgavko (stadij IIB) ter bolnikov s primarnim tumorjem debeline več kot 4 mm in negativno varovalno bezgavko (stadij IIC).

## KLINIČNE RAZISKAVE

V sklopu kliničnih raziskav so preizkusili več različnih adjuvantnih zdravljenj, kot so določeni citostatiki (dakarbazin), cepiva (cepivo z bacilom Calmette-Guerin, Cornebacterium parvum) in hormonska zdravljenja (megestrol acetat). Nobeno izmed omenjenih zdravljenj ni imelo vpliva na preživetje bolnikov z melanomom v primerjavi s placebom. (8)

INF- $\alpha 2b$  je imunomodulatorno zdravilo, ki deluje proti tumorskim celicam prek spodbujanja imunskega sistema. V meta analizi, ki je vključila 14 randomiziranih raziskav med letoma 1990 in 2008, z vključenimi 8122 bolniki, je zdravljenje z INF $\alpha$  statistično značilno podaljšalo čas do ponovitve bolezni ter celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. (8, 9, 10)

Klinična raziskava Eastern Cooperative Oncology Group trial (ECOG 1684) je ena najpomembnejših kliničnih raziskav na tem področju. (11) Vključenih je bilo 287 bolnikov z visoko rizičnim stadijem melanoma (stadij IIB in IIC ter stadij III), ki so bili ran-

domizirani v skupini za zdravljenje z INF- $\alpha 2b$  in v opazovalno skupino. Shema prejemanja INF- $\alpha 2b$  je vključevala enomesečno indukcijo z intravenozno aplikacijo 20 milijonov IE/ $m^2$  telesne površine, petkrat tedensko, ki jim je sledilo enajstmesečno nadaljevalno zdravljenje s podkožnimi aplikacijami, trikrat tedensko, v odmerkih 10 milijonov IE/ $m^2$  telesne površine. Rezultati 6,7-letnega sledenja so pokazali statistično značilno izboljšanje srednjega preživetja brez ponovitve bolezni za 9 mesecev (1,7 leta proti 1,0 leta,  $p = 0,0023$ ) in enoletno izboljšanje srednjega celokupnega preživetja (3,8 leta proti 2,8 leta,  $p = 0,0237$ ), izboljšanje celokupnega 5-letnega preživetja in 5-letnega preživetja brez bolezni. Glede na rezultate je bila shema zdravljenja z INF- $\alpha 2b$  v visokih odmerkih registrirana za standardno adjuvantno zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

V nadaljnjih študijah so preizkušali nizke in srednje odmerke INF- $\alpha 2b$  ter kombinacije z IL-2 z namenom zmanjšanja neželenih učinkov in stroškov. Raziskave so pokazale, da nižji odmerki ali kombinacije z drugimi zdravili nimajo želenega učinka na preživetje ali pa je ta bistveno nižji. V klinični raziskavi EORTC 18991 so preizkušali učinkovitost pegiliranega interferona v adjuvantnem zdravljenju, bolniki so zdravilo v vzdrževalnem odmerku prejeli pet let. (12) Rezultati so pokazali statistično značilno podaljšanje časa do progressa glede na kontrolno skupino, vendar brez statistično pomembnega podaljšanja celokupnega preživetja.

## SHEMA PREJEMANJA

Tako v Evropi kot v ZDA je priporočena shema prejemanja INF- $\alpha 2b$ , ki je bila sprejeta glede na rezultate raziskave ECOG 1684. (11) Zdravljenje začnemo z intravenoznimi aplikacijami 20 milijonov IE/ $m^2$  telesne površine, petkrat tedensko, 4 tedne zapored, v obliki 20-minutnih infuzij. Vsak teden sta potrebni kontrola hemograma z diferencialno krvno sliko in kontrola jetrnih encimov. Sledi vzdrževalno zdravljenje, ki traja 48 tednov, bolniki si sami doma aplicirajo INF- $\alpha 2b$  v obliki podkožnih aplikacij trikrat tedensko, v odmerku 10 milijonov IE/ $m^2$  telesne površine. Kontrola krvne slike je potrebna dvakrat mesečno, v prvih treh mesecih podkožnih aplikacij, nato enkrat mesečno.

Vsi bolniki, kljub melanomu stadija IIB, IIC ali III, niso ustrezni kandidati za adjuvantno zdravljenje. To so bolniki s slabim stanjem zmogljivosti in s hujšimi oblikami kroničnih bolezni ter bolniki s psihiatričnimi boleznimi ali že znanimi avtoimunimi boleznimi. V teh primerih lahko z adjuvantnim zdravljenjem z interferonom v visokih odmerkih poslabšamo bolnikovo zdravstveno stanje z življenje ogrožujočimi zapleti.

## NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z INF- $\alpha 2B$

Adjuvantno zdravljenje z INF- $\alpha 2b$  je povezano s številnimi neželenimi učinki. (12, 13) INF- $\alpha 2b$  inducira sproščanje različnih vnetnih citokinov (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ), ki vplivajo na hipotalamus-hipofizno-ščitnično/adrenalno/gonadalno os in na nivo dopamina ter serotina v osrednjem živčnem sistemu.

Med neželenimi učinki v času uvedbe zdravljenja z INF- $\alpha 2b$  so najpogostejši predvsem splošni simptomi (t. i. gripozni sindrom) z zvišano telesno temperaturo, mrzlico, anoreksijo, slabostjo, utrujenostjo, mialgijo, artralgijsko ter splošnim slabim počutjem. Zaradi zavore kostnega mozga večkrat nastopi nevtropenija, brez posledičnih pogostejših okužb. Pogosto se povišajo jetrni encimi. (12, 13)

Ko bolnik preide na vzdrževalno zdravljenje s podkožnimi aplikacijami, so glavni neželeni učinki utrujenost, težave na področju gastrointestinalnega trakta (diareja, slabost, stomatitis, dispepsi-

ja ...) ter psihiatrične motnje (čustvena labilnost, razdražljivost, nespečnost, depresija ...). Pogosto (v 15 do 30 %) se lahko v času vzdrževalnega zdravljenja pojavijo avtoprotitelesa (aTG, ANA ACL), razvijejo avtoimune bolezni, kot so sarkoidoza, hipo- ali hipertiroidizem, avtoimuni vaskulitisi in revmatoidni artritis. Raziskavi ECOG 2696 in ECOG 1694 pa sta dokazali, da je razvoj avtoimunosti ob zdravljenju z INF- $\alpha$  s pojavom avtoprotiteles, povezano z boljšo prognozo bolezni, z manjšo verjetnostjo ponovitve bolezni.

### OBRAVNAVA NEŽELENIH UČINKOV IFN- $\alpha$ 2B

Neželeni učinki zdravljenja so v različni meri prisotni pri vsakem bolniku, toda ob dobrem sodelovanju so ti obvladljivi. (13) Najpogostejši neželeni učinki so prikazani v tabeli 1. (13)

Tabela 1: Delež neželenih učinkov ob zdravljenju z INF-  $\alpha$ 2b, glede na stopnjo

AST: aspartat aminotferaza

Neželeni učinek	Vse stopnje (v %)	Stopnji 3, 4 (v %)
Utrujenost	96	21–24
Povišana telesna temperatura	81	18
Mialgija	75	4–17
Slabost	66	5–9
Zavora kostnega mozga	92	26–60
Zvišanje AST	63	14–29
Depresija/psihiatrične motnje	40	2–10

Kot antipiretik in analgetik bolniki redno prejemajo paracetamol, ob močnejših artralgijskih ter mialgijskih predpišemo nesteroidni antirevmatik. V času jemanja podkožnih aplikacij svetujemo, da si aplikacijam zdravljenja zvečer pred spanjem, tako najtežje obdobje po aplikaciji prespijo. Ves čas so potrebni dobra hidracija, do treh litrov tekočine dnevno, pravilna nega suhe kože in zdrav način prehranjevanja z zgodnjim odkrivanjem prekomerne izgube telesne teže. Pozorni moramo biti na prve znake psihiatričnih motenj, predvsem znakov depresije v času vzdrževalnega zdravljenja.

Kot vsi onkološki bolniki tudi večina bolnikov z melanomom na adjuvantnem zdravljenju v različni meri trpi zaradi utrujenosti. Utrujenost bistveno vpliva na kakovost življenja. Pri obravnavi takšnega bolnika sta nujni prepoznavna in iskanje drugih odpravljalnih vzrokov utrujenosti. Bolnikom za zmanjšanje utrujenosti svetujemo redno zmerno fizično aktivnost, primerno hidracijo in sprostivne tehnike.

### ZAKLJUČEK

Interferoni imajo pomembno vlogo v delovanju našega imunskega sistema in tako tudi v zdravljenju infektoloških, nevroloških boleznih ter v onkologiji, predvsem v adjuvantnem sistemskem zdravljenju melanoma. Kirurška odstranitev ostaja osnovni način

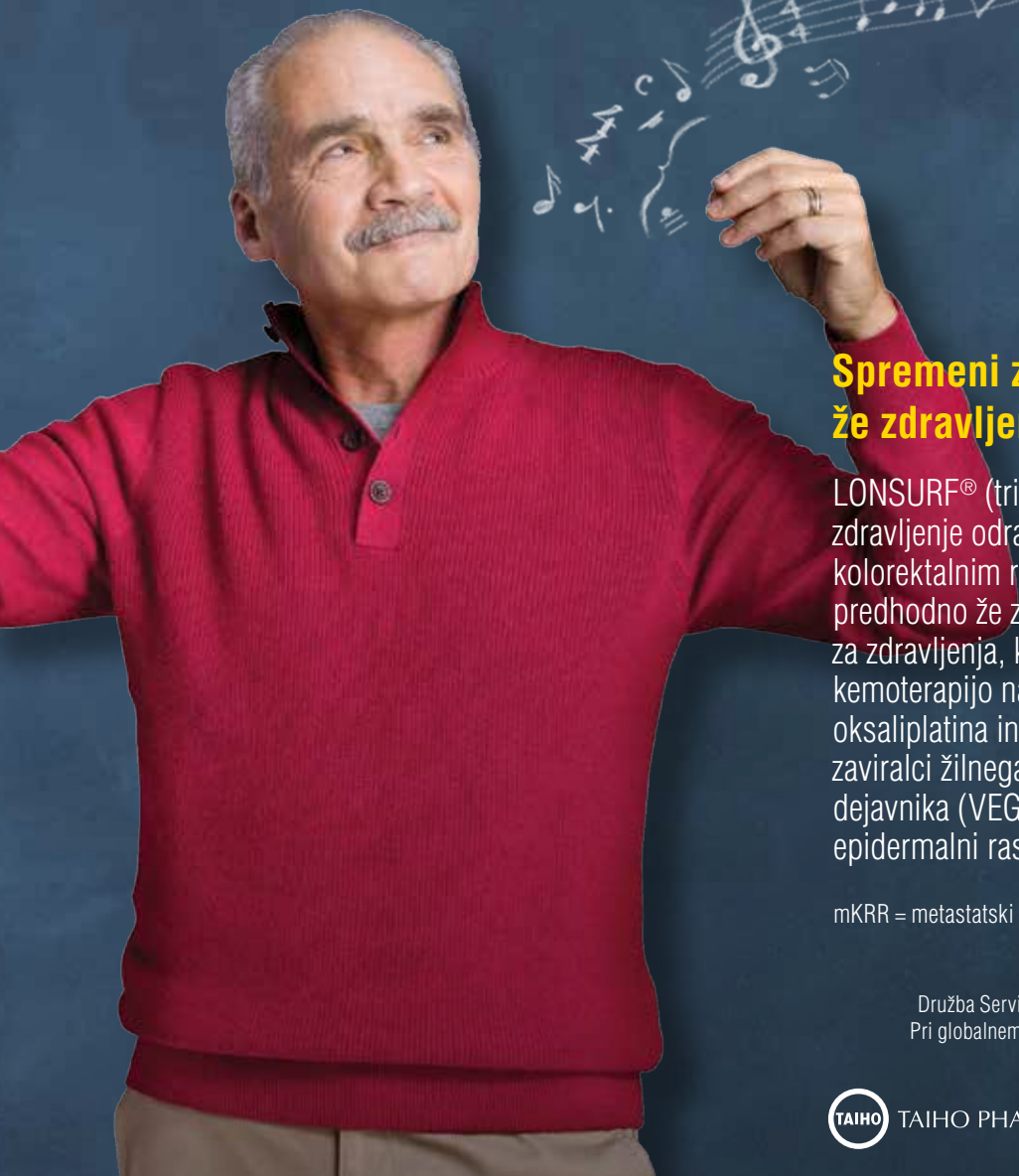
zdravljenja omejene bolezni melanoma. Adjuvantno zdravljenje z interferonom  $\alpha$ 2b v visokih odmerkih podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev melanoma v stadijih IIB, IIC in III. Smernice NCCN ga priporočajo v stadijih IIB, IIC in v stadiju IIIA z nizkim tveganjem za ponovitev (< 1 mm velik zasevek v bezgavki). Možni so številni neželeni učinki, ki pa so ob dobrem sodelovanju in osveščenosti bolnikov obvladljivi.

### LITERATURA

- De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6 Suppl A: A41–6.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 1777–89.
- Goldstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: A current perspective. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1988; 38(5): 258–277.
- Rak v Sloveniji 2013, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
- R. Dummer, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma.V.1.2017 (online). Dosegljivo s spletne strani 12. 9. 2017: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf).
- Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje melanoma. *Onkologija* 2013; 2: 129–131.
- Sosman JA. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *UpToDate.* Dosegljivo 12. 9. 2017 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 493.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7.
- Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Long term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810.
- Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112: 982.

Zdravilo za predhodno že zdravljeni bolnike z mKRR

# Več časa za trenutke, ki štejejo



**Lonsurf**  
trifluridin/tipiracil

## Spremeni zgodbo predhodno že zdravljenih bolnikov z mKRR

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR).

mKRR = metastatski kolorektalni rak

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. **SESTAVA\***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE\***: Zdravilo Lonsurf je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE\***: Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka. Odmerjanje, izračunano glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so največ 3 zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno. Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE\***: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPAZORILA IN PREDVIDNIŠNI UKREPI\***: **Supresija kostnega mozga**: Pred uvedbo zdravljenja, pred vsakim ciklom zdravljenja in po potrebi je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrifilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, če je število trombocitov < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila**: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiarikov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara**: Zdravilo Lonsurf ni primerno za uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z zmerno ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetrna okvara**: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija**: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi**: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE\***: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudinom), hormonskimi kontraceptivi. **PLODNOST\*, MOSEČENOST IN DOJENJE\***: Ni priporočljivo. **KONTRACELCIJA\***: Ženske in moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI\***: Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI\***: **Zelo pogosti**: nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, okužba zgornjih dihal, febrilna nevropenija, limfopenija, monocitoza, hipotalbinemija, nespečnost, disgevgzija, periferna nevropatija, omotica, glavobol, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, preksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni**: septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, vnetje dlesni, herpes zoster, tinea pedis, kandidiāza, bakterijska okužba, okužba, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipomatriemija, hiponatriemija, hipokalciemija, protin, anksioznost, nevrotoksičnost, disesezija, hiperesezija, hipoesezija, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, konjunktivitis, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orolaringealna bolečina, epistaksa, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refleksni gastritis, ezofagitis, moleno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispesija, gastrozofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitve dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje spremembe telesne temperature, kseroza, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotoplastinskega časa (aPTČ), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingne izkušnje**: pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf na Japonskem, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE\***: Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI\***: **Farmakoterapevtska skupina**: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavlja antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi predvse v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE\***: 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA**: Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. **Številka dovoljenja za promet z zdravilom**: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/ 1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila**: avgust 2017. \* Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilšakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

# Imunoterapija prvič tudi za zdravljenje lokalno napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka

## Immunotherapy for the first time in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer

<sup>1</sup>Stanič Karmen, <sup>1</sup>Vrankar Martina

Korespondenca: asist.dr.Karmen Stanič, dr.med.,  
<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
 Email: kstanic@onko-i.si  
 Poslano / Received: 20.9.2017  
 Sprejeto / Accepted: 20.10.2017

### IZVLEČEK

V zadnjih petnajstih letih smo priča hitremu razvoju na področju zdravljenja pljučnega raka, ki ostaja v svetovnem merilu še vedno rak z najvišjo obolevnostjo in umrljivostjo. Večina bolnikov z metastatsko boleznijo se zdravi s kemoterapijo (KT), tarčno zdravljenje je primerno za manj kot 20% bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR). V letu 2010 so nas navdušili rezultati raziskav na področju imunoterapije. Tumorske celice morajo biti prepoznane kot tuje telesu, da jih imunski sistem lahko odstrani. Vendar so tumorske celice razvile različne mehanizme za izmikanje imunskemu nadzoru, eden od teh je tudi sproščanje imunskih zaviralnih molekul kot je ligand programirane celične smrti (PD-L1), ki je glavni mediator imunosupresivnega delovanja. Zdravila, ki se trenutno uporabljajo za zdravljenje metastatskega NDPR, so monoklonska protitelesa proti PD-L1 ali PD-1. Z vezavo na PD-L1 ali njegov receptor PD-1 na imunskih celicah preprečijo imunosupresiven učinek in omogočijo uspešno delovanje aktiviranih T limfocitov. V Sloveniji sta registrirani dve zdravili z opisanim načinom delovanja, nivolumab in pembrolizumab. Na kongresu ESMO 2017 pa so bili predstavljeni rezultati raziskave PACIFIK, ki opisujejo dobrobit zdravljenja z imunoterapijo tudi pri lokalno napredovalih bolnikih z NDPR. Bolniki so po standardnem zdravljenju s kemoradioterapijo prejeli durvalumab ali placebo. V skupini, zdravljeni z durvalumabom, je bil čas brez napredovanja bolezni značilno daljši. Sinergistično delovanje obsevanja, ki je splošno priznan način lokalnega zdravljenja, v kombinaciji z imunoterapijo briše meje med sistemskim in lokalnim načinom zdravljenja raka, kar so pokazale tudi številne predklinične raziskave. Bodoče raziskave bodo podale odgovore, kateri način kombiniranja imunoterapije in obsevanja je najbolj primeren.

**Ključne besede:** imunoterapija, lokalno napredovali nedrobnocelični pljučni rak, obsevanje.

### ABSTRACT

*During the last fifteen years, we have witnessed rapid development in the field of the lung cancer treatment, which remains cancer with the highest morbidity and mortality worldwide. Most patients with metastatic disease are treated with chemotherapy, targeted treatment is appropriate for less than 20% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). In 2010, we were impressed by the results of research from the field of immunotherapy. Tumor cells must be recognized as foreign in order to be removed by the immune system. However, tumor cells have developed various mechanisms to escape immune control, one of which is the release of immune inhibitory molecules such as the ligand programmed cell death (PD-L1), which is the principal mediator of immunosuppressive action. Medicinal products which are currently used to treat metastatic NSCLC are monoclonal antibodies against PD-L1 or PD-1. By binding to PD-L1 or its PD-1 receptor on immune cells, they prevent the immunosuppressive effect and enable the activated T lymphocytes to function successfully. In Slovenia, two medicinal products with the described mode of action are registered, nivolumab and pembrolizumab. At the ESMO 2017 Congress, the results of PACIFIC study showing benefit with immunotherapy treatment also in locally advanced patients with NSCLC were presented. Patients had received durvalumab or placebo after standard treatment with chemoradiotherapy. In the group treated with durvalumab, the progression-free survival was significantly longer. The synergistic effect of irradiation, a widely recognized method of local treatment, in combination with immunotherapy, blurs the boundaries between the systemic and local treatment of cancer, as has been shown by numerous pre-clinical studies. Future research will provide answers which method of combining immunotherapy and irradiation is most appropriate.*

**Key words:** immunotherapy, locally advanced non-small cell lung cancer, radiotherapy



## UVOD

V zadnjih petnajstih letih smo priča hitremu razvoju na področju zdravljenja pljučnega raka, ki pa ostaja v svetovnem merilu še vedno rak z najvišjo obolevnostjo in umrljivostjo. (1) V Sloveniji je bil pljučni rak po podatkih registra raka za leto 2013 po pogostnosti vseh rakov na tretjem mestu pri moških in na četrtem mestu pri ženskah. (2) S to boleznijo se letno sooči okoli 1300 bolnikov, skoraj tretjina je žensk. Le 20 odstotkov bolnikov s pljučnim rakom ima ob diagnozi omejeno bolezen in je možno operativno zdravljenje. Žal ima več kot polovica bolnikov razširjeno bolezen, pri kateri ozdravitev ni možna. Te bolnike zdravimo s sistemsko terapijo in/ali paliativnimi ukrepi, ki izboljšajo predvsem kakovost bolnikovega življenja. Ostale bolnike z lokalno razširjenim pljučnim rakom zdravimo z obsevanjem v kombinaciji s kemoterapijo (KT) ali brez nje.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Večina bolnikov z razsejano boleznijo se zdravi s KT, katere prvi začetki segajo v štirideseta leta prejšnjega stoletja. (3) Takrat so citostatike uporabljali ne glede na mesto primarnega raka, tudi njihovo kombiniranje je bilo naključno. (4) V šestdesetih letih se je prvič izpostavil pomen biološke različnosti pljučnega raka z delitvijo na nedrobnocelični (NDPR) in drobnocelični rak, ki se različno odzivata na zdravljenje. (5) Šele leta 2008 je bilo z raziskavo bolnikov z NDPR dokazano, da različni histološki podtipi drugače odgovorijo na kombinacije citostatikov. (6) Žal na KT prvega reda odgovori le 30 do 40 odstotkov bolnikov, še manj pa na KT druge linije. Vpogled v genomske spremembe tumorjev je z letom 2004 prinesel spoznanja o mutacijah in preureditvah genov v tumorskih celicah, kar je vodilo v razvoj tarčne terapije s tirozin kinaznimi inhibitorji. (7) Tarčna terapija je primerna za manj kot 20 odstotkov bolnikov z NDPR, zato dobri rezultati tega zdravljenja niso bistveno vplivali na izboljšanje skupnega preživetja bolnikov s pljučnim rakom. (8)

## IMUNOTERAPIJA V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

V letu 2010 so nas navdušili rezultati raziskav na področju imunoterapije. Koncept poseganja v imunoregulacijo ni nov. Že ob koncu 19. stoletja so ugotavljali, da je po močnejših sistemskih okužbah včasih pri bolnikih prišlo do spontane remisije nekaterih rakov. Tako so prišli na misel, da bi injicirali bakterije v bolnikove tumorje. (9) Imeli so sicer nekaj pozitivnih rezultatov, vendar sta zaradi tveganj in pomanjkanja znanja o mehanizmu tega delovanja glavno vlogo v zdravljenju raka v prejšnjem stoletju prevzela kirurgija in radioterapija.

Tumorske celice morajo biti prepoznane kot telesu tuje, da jih imunski sistem lahko odstrani. Če imunski sistem dobro deluje, lahko tumorske celice sproti uničuje. Posameznim tumorskim celicam pa se občasno uspe izogniti nadzoru, če se uspejo dovolj spremeniti in okrog sebe ustvariti imunosupresivno mikrookolje, ki jim omogoča nadaljnjo rast. (10)

Za uspešno obrambo imunskega sistema je potrebnih več stopenj: prepoznavanje tumorskih celic, predstavitev tumorskega antigena T-limfocitom, aktivacija T-limfocitov in uničenje tumorskih celic. Prepoznavanje se začne z antigen predstavitenimi celicami (APC) prek glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC), kar sproži izražanje membranskih proteinov B7.1 in B7.2 na APC in migracijo v bezgavke. Tam APC predstavijo tumorski antigen neaktiviranim T limfocitom, ki se prek interakcije med B7.1 in B7.2 in CD 28 na T-limfocitih aktivirajo in zapustijo bezgavke. Ko dosežejo tumorske celice prek prepoznavanja MHC kompleksa sprožijo citolitične encime in citokine, ki

privlačijo še druge imunske celice. Rezultat je tumorsko uničenje in tvorba spominskih T-celic. Na tej kompleksni poti ima imunski sistem kar nekaj regulacijskih točk, ki so primarno namenjene zaščiti pred pretiranim vnetnim odgovorom in avtoimunostjo. Tumorske celice so razvile različne mehanizme za izmikavanje imunskemu nadzoru, kot je zmanjšano izražanje tumorskih antigenov in MHC, spodbujanje nastanka imunosupresivnih celic, kot so regulatorne T-celice ali mieloične supresorske celice, izločanje imunosupresivnih mediatorjev in podobno. Eden od teh je tudi izražanje imunskih zaviralnih molekul na tumorskih celicah, kot je ligand programirane celične smrti (PD-L1), ki se veže na receptor programirane celične smrti (PD-1). (11–13) Ta je prisoten na površini aktiviranih T-celic, regulatornih T-celic, celic ubijalk (NK celic) in B-celic. (11–14) Vežava PD-1 na imunskih celicah z njegovim ligandom PD-L1 na tumorskih celicah sproži zavoro aktivacije in proliferacije imunskih celic ter vodi v programirano celično smrt (apoptozo) ali inaktivacijo predhodno že aktiviranih T-celic, kar omogoči nadaljnjo rast in širjenje tumorja. (15)

Velik del raziskav za zdravljenje pljučnega raka se tako osredotoča na raziskovanje inhibitorjev kontrolnih točk (imenovanih tudi imunska stikala). Zdravila, ki se trenutno uporabljajo za zdravljenje NDPR, so monoklonska protitelesa, ki se vežejo bodisi na PD-1 ali PD-L1 in s tem preprečijo imunosupresiven učinek in omogočijo uspešno delovanje aktiviranih T limfocitov. (16)

Na področju zdravljenja NDPR z imunoterapijo je bilo prelomnih več študij, ki so vodile do registracije zdravil in začetka uporabe teh zdravil v klinično prakso. Trenutno sta za zdravljenje NDPR v Sloveniji registrirani dve zdravili, nivolumab in pembrolizumab, usmerjeni proti receptorju PD-1. Na imunoterapijo v drugi liniji zdravljenja odgovori okoli 20 odstotkov bolnikov, v prvi liniji zdravljenja pa je pri bolnikih s tumorji, ki imajo 50-odstotno ali večjo izraženo PD-L1 odgovorov okoli 45 odstotkov. Pomembna razlika je v trajanju odgovora, saj v nasprotju s KT trajajo odgovori mnogo dlje. V vseh raziskavah poročajo tudi o manj neželenih učinkih v primerjavi s KT.

Dokaze o učinkovitosti nivolumaba pri metastatskem ploščato-celičnem NDPR je dala raziskava CheckMate 017 pri bolnikih z napredovanjem bolezni med ali po začetnem zdravljenju s KT na osnovi platine. Bolnike so randomizirali v dve skupini, prva je prejela nivolumab, druga pa docetaksel. (17) Celokupno preživetje je bilo značilno boljše za nivolumab kot za docetaksel (9,2 proti 6,0 meseca), enoletno preživetje pa je bilo skoraj dvakrat daljše pri bolnikih, ki so prejeli nivolumab (42 % proti 24 %). V tej raziskavi dodatna analiza ni pokazala korelacije preživetja z izraženo PD-L1 na tumorskih celicah. Pri neploščato-celičnem NDPR pa je raziskava CheckMate 057 učinkovitost zdravila potrdila pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po začetnem zdravljenju s KT na osnovi platine ali s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). (18) Tudi ti bolniki so prejeli nivolumab ali docetaksel. Celokupno preživetje je bilo značilno daljše pri bolnikih, ki so prejeli nivolumab (12,2 proti 9,4 meseca), enoletno preživetje je znašalo 51 odstotka proti 39 odstotkom. Podanaliza je pokazala prednost zdravljenja z nivolumabom pri kadilcih in daljše preživetje v tej skupini, če je bila izražena PD-L1 v tumorju vsaj 1 odstotek. Rezultati raziskave CheckMate 026 pri bolnikih z napredovalim PD-L1 pozitivnim NSCLC (vsaj 1 % tumorskih celic) brez predhodne terapije, ki so prejeli nivolumab ali KT prvega reda z dvojčkom platine, pa ni pokazala razlike v času brez napredovanja bolezni in preživetju. (19) Na osnovi teh rezultatov nivolumab ostaja registriran za zdravljenje le za drugo linijo zdravljenja NDPR.

Prve rezultate za zdravilo pembrolizumab je dala raziskava KEYNOTE-001, v kateri se je pokazalo, da višja izražena

PD-L1 na tumorskih celicah vodi v boljši odgovor. (20) Če je bila izraženost PD-L1 50 odstotkov ali več, so zabeležili odgovor v 45 odstotkih. Pri bolnikih brez izraženosti PD-L1 je bil odgovor le v 10,7 odstotka, pri ostalih bolnikih pa so beležili odgovor v 16,5 odstotka. Tudi v raziskavi KEYNOTE-010 so imeli bolniki izrazito boljše preživetje in čas do napredovanja bolezni v skupini, ki je imela izraženost PD-L1 50 odstotkov ali več. (21) Srednje preživetje bolnikov s pembrolizumabom je bilo 14,9 meseca pri nizkih odmerkih zdravila in 17,3 meseca pri višjih, pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel, pa le 8,2 meseca. Zabeležen je bil tudi boljši odgovor na zdravljenje, 18 odstotkov za pembrolizumab in 9 odstotkov za docetaksel. Dokaz o učinkovitosti zdravila v prvem redu zdravljenja je prinesla študija KEYNOTE 024, ki je primerjala pembrolizumab in KT na osnovi dvojčka s platino. (22) Pri bolnikih brez predhodne terapije in z vsaj 50-odstotno izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah brez EGFR mutacij in ALK translokacij, je bil čas do napredovanja bolezni daljši za pembrolizumab kot za docetaksel (10,3 proti 6 mesecev). Na osnovi teh študij je pembrolizumab registriran za samostojno zdravljenje v prvi liniji metastatskega NDPR pri bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 in 50 odstotkov ali več, v drugi liniji pa pri tistih z izraženostjo PDL1 vsaj 1 odstotek.

Atezolizumab je prav tako monoklonsko protitelo, vendar usmerjeno proti PD-L1 in je že registrirano za zdravljenje bolnikov z razsejanim NDPR, ki imajo progres bolezni med ali po prvi liniji KT na osnovi platine oziroma tarčne terapije pri bolnikih s prisotno EGFR mutacijo ali ALK translokacijo. Zdravilo je registrirano na osnovi rezultatov randomizirane raziskave faze III OAK in faze II POPLAR. V raziskavo OAK so vključili bolnike s ploščatoceličnim in ne-ploščatoceličnim rakom pljuč stadija IIIB ali IV, ki so predhodno prejeli eno ali dve liniji KT na osnovi platine. (23) Bolniki so bili randomizirani v skupino zdravljenja z atezolizumabom ali docetakselom. Srednje preživetje zdravljenih z atezolizumabom je bilo 13,8 meseca, z docetakselom pa 9,6 meseca. Tudi raziskava POPLAR je primerjala uspešnost zdravljenja bolnikov z atezolizumabom ali docetakselom po prvi liniji KT na osnovi platine. Srednje preživetje je bilo 12,6 meseca za atezolizumab in 9,7 meseca za docetaksel. (24) Boljše preživetje se je izražalo v skupini z večjo izraženostjo PD-L1. Raziskava BIRCH je raziskovala učinkovitost atezolizumaba pri bolnikih z NDPR v različnih linijah zdravljenja. Bolniki so bili vključeni, če so imeli PD-L1 izražen v vsaj 5 odstotkih tumorskih celic ali imunskih celic. Srednje preživetje je bilo za prvo linijo zdravljenja 23,5 meseca, za drugo in tretjo linijo pa 15,5 in 13,2 meseca. (25)

## RAZLOGI ZA KOMBINIRANJE OBSEVANJA IN IMUNOTERAPIJE

Obsevanje je tradicionalno splošno priznani način lokalnega zdravljenja raka, že zgodaj pa so opazili nepričakovani sistemski odziv proti tumorskim celicam na oddaljenih mestih bolezni. O tem je Mole poročal že leta 1953, ki je skoval besedo »abscopal effect« iz latinskega »ab«, kar pomeni »stran od« in grške besede »scopos«, kar pomeni »cilj«. Abscopal efekt je torej pojav, ko obsevanje enega tumorja (primarnega ali zasevka) sproži zmanjšanje ali izginotje tumorjev izven obsevalnega polja. (26)

Kljub temu odkritju v naslednjih šestdesetih letih niso uspeli pojasniti povezave med biološkimi učinki sevanja in imunskim odzivom. Šele napredek v zdravljenju raka in razvoj imunoterapije v zadnjih letih je ponovno vzbudil zanimanje za temeljne radiobiološke raziskave, ki so v nekaj letih prinesle impresiven preskok v razumevanju s sevanjem povezane sistemske imunske reakcije. (27)

Kar nekaj raziskav potrjuje teorijo, da radioterapija deluje kot in situ tumorska vakcina, ki spodbuja sproščanje tumorskih

antigenov in s tem aktivira pridobljeni imunski odziv. Radioterapija tako ni le lokalno zdravljenje, pač pa ima tudi sistemski učinek, saj aktivirane T-celice potujejo v neobsevana področja in po principu spominskih celic izzovejo uničenje tumorskih celic in zmanjšanje tumorja izven obsevanih področij. Abscopal efekt je v praksi redek, saj vemo, da imajo tumorske celice mehanizme, ki jim omogočijo izmikanje nadzoru celic imunskega sistema. (28)

Številne predklinične raziskave s protitelesi PD-1 ali PD-L1 so omogočile vpogled v vlogo PD-1 med obsevanjem. Deng in sodelavci so tako opazili porast izraženosti PD-L1 na tumorjih miši po obsevanju. Ob dodatku protitelesa proti PD-L1 so zaznali hitro zmanjšanje volumna tumorjev v primerjavi s tistimi, ki so jih samo obsevali ali zdravili s protitelesi proti PD-L1. (29) Tega učinka niso opazili, če so poskus opravili pri miših, ki so imele zmanjšano število CD8 citotoksičnih T-celic. Druga skupina raziskovalcev je z obsevanjem implantiranih gliomov pri miših z dozo 10 Gy in dodatkom protitelesa PD-1 opisala povečanje števila tumor infiltrirajočih limfocitov in zmanjšanje T-regulatornih celic, kar je vodilo v značilno boljši nadzor bolezni in preživetje. (30)

Mehanizmi, s katerimi obsevanje v kombinaciji z imunoterapijo sproži specifičen imunski odziv, so številni in kompleksni. Raziskave kažejo, da so odvisni od skupne doze obsevanja in posamezne doze na frakcijo. (31) Tudi z dozami, ki niso citotoksične, lahko obsevanje pospeši predstavitev antigenov imunskim celicam prek povečane izraženosti MHC receptorjev. Na celični površini se lahko pojavijo novi receptorji (npr. Fas), ki povečajo občutljivost tumorjev za uničenje s strani T-celic. Poleg že omenjenih mehanizmov delovanja je pomemben tudi vpliv obsevanja na mikrookolje, ki spremeni tumorsko supresivno in imunogeno delovanje tako, da prevlada slednje. (32) Zadnji podatki kažejo, da so T-regulatorne celice, ki delujejo imunosupresivno, bolj radiorezistentne in se po obsevanju delež teh celic v tumorskem mikrookolju sorazmerno poveča. V raziskavah, ki potekajo, skušajo s protitelesi PD-1/PD-L1 mikrookolje tako spremeniti, da se po obsevanju ponovno vzpostavi proimunogeno okolje. (25)

V svetu poteka trenutno več kliničnih raziskav, ki preučujejo učinkovitost sočasnega obsevanja s protitelesi PD-1/PD-L1 pri NDPR, prve objavljene rezultate večje klinične raziskave pa predstavljamo v nadaljevanju.

## PRVI DOKAZI O IZBOLJŠANJU PREŽIVETJA BOLNIKOV Z NDPR STADIJA III PO RADIKALNEM OBSEVANJU IN DODATNEM ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Po besedah enega izmed vodilnih evropskih strokovnjakov na področju zdravljenja pljučnega raka, prof. Johana Vansteenkisteja, na zadnjem kongresu ESMO v Madridu, septembra 2017, so rezultati nedavno objavljene raziskave faze III PACIFIC pravi cunami v zdravljenju bolnikov z NDPR. Gre za bolnike stadija III, pri katerih je 5-letno preživetje okoli 20-odstotno po kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem. (33) Prvič po skoraj dveh desetletjih, odkar je meta-analiza raziskav pri teh bolnikih pokazala nekaj odstotkov boljše preživetje, zdravljenja s konkomitantno kemoradioterapijo v primerjavi s sekvenčno kemoterapijo in obsevanjem, si lahko obetamo izjemen napredek v uspešnosti zdravljenja teh bolnikov. (34) Prav tako je to prva klinična raziskava nasploh, ki je dokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in imunoterapijo. V tej raziskavi so spremljali učinkovitost zdravila durvalumab, ki je prav tako monoklonsko protitelo, usmerjeno proti PD-L1.

V raziskavo PACIFIC je bilo vključenih 713 bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim NDPR (stadij III). Raziskava je

potekala v 236 središčih šestindvajsetih držav. Bolnike brez napredovanja bolezni so en do 42 dni po zaključeni kemoradioterapiji, ki predstavlja standardno zdravljenje teh bolnikov, randomizirali v dve skupini. Prva je prejela imunoterapijo - durvalumab, druga pa placebo. Primarna cilja raziskave sta bila spremljanje časa brez napredovanja bolezni (PFS) in preživetje. Pokazala se je velika razlika v PFS, za durvalumab je znašala 16,8 meseca, za placebo pa 5,6 meseca. Tudi odgovorov na zdravljenje je bilo pri durvalumabu več kot pri placebo (28,4 % proti 16 %). Neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 je bilo v skupini, ki je prejela durvalumab, skoraj 30 odstotkov, vendar so jih zabeležili presenetljivo veliko tudi v skupini, ki je prejela placebo (26 %). Učinkovitost durvalumaba nakazuje tudi število pojavov novih lezij, pri durvalumabu je bil delež teh 20-odstoten, pri placebo pa 32-odstoten, kot tudi manjše število nastanka možganskih zasevkov (5,5 % proti 11 %). Ti rezultati nedvomno odpirajo novo poglavje zdravljenja lokalno napredovalega NDPR.

Kmalu pričakujemo rezultate vsaj še nekaj raziskav, pri katerih preskušajo imunoterapijo po obsevanju in kemoterapiji, kot je npr. študija NICOLAS z zdravilom nivolumab. V drugih raziskavah pa so ubrali strategijo sočasne kemoradioterapije z imunskimi zdravili (raziskava pembrolizumaba in raziskava RTOG 3505 z nivolumabom), tudi rezultate teh nestrpno čakamo. (35)

## ZAKLJUČEK

Sinergistično delovanje obsevanja in imunoterapije briše meje med sistemskim in lokalnim načinom zdravljenja raka. Obsevanje s svojim sistemskim učinkom, sproščanjem in spreminjanjem antigenov tumorskih celic vpliva na imunski sistem na načine, ki jih šele začenjamo razumevati. Prihodnje raziskave bodo dale odgovore, kateri način kombiniranja imunoterapije in obsevanja je najbolj primeren za posamezne bolnike. Nedvomno bomo tudi na tem področju pričali novim spoznanjem, ki bodo vodila v personalizirano zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim NDPR.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/09/2017.
2. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
3. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1944; 251(17): 2255-61.
4. Wang C, Huang S. Drug Development Against Metastatic Cancers. *Yale J Biol Med* 2017; 90: 119-23.
5. Watson WL, Berg JW. Oat cell lung cancer. *Cancer* 1962; 15: 759-68.
6. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-51.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc 2004; 350(21): 2129-39.
8. Lovly C, L. Horn, W. Pao. 2016. Molecular Profiling of Lung Cancer. *My Cancer Genome* <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/> dostop 20.9.2017. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991; (262): 3-11.
9. Karachaliou N, Cao MG, Teixidó C, Viteri S, Morales-Espinosa D, Santarpia M. Understanding the function and dysfunction of the immune system in lung cancer: the role of immune checkpoints. *Cancer biology & medicine* 2015; 12(2): 79-86.
10. Stewart TJ, Abrams SI. How tumors escape mass destruction. *Oncogene* 2008; 27: 5894-903.
11. Blank C, Gajewski T, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 307-14.
12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704.
13. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-34.
14. Zhang Y, Huang S, Gong D, Qin Y, Shen Q. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8 T lymphocytes in human non-small cell lung cancer. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 389-95.

16. Seyedin SN, Schoenhals JE, Lee D, Cortez M, Wang X, Niknam S, et al. Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy. *Immunotherapy* 2015; 7(9): 967-980.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt W E.E., Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-35.
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-39.
19. Carbone D, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415-26.
20. Garon EB, Naiyer AR, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-28.
21. Herbst RS, Baas P, Kim D, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1540-1550.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (19): 1823-1833.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10066): 255-65.
24. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
25. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017; 35(24): 2781-9.
26. Mole RH. Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *Br J Radiol* 1953; 26(305): 234-41.
27. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1325-32.
28. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*; 2015; 41(6): 503-10.
29. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 687-95.
30. Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 Blockade and Stereotactic Radiation Produce Long-Term Survival in Mice With Intracranial Gliomas. *Int J Radiat Oncol* 2013; 86(2): 343-9.
31. Gandhi SJ, Minn AJ, Vonderheide RH, Wherry EJ, Hahn SM, Maity A. Awakening the immune system with radiation: Optimal dose and fractionation. *Cancer Lett* 2015; 368(2): 185-90
32. Lumniczky K, Sáfrány G. The impact of radiation therapy on the antitumor immunity: Local effects and systemic consequences. *Cancer Lett* 2015; 356(1): 114-25.
33. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, Milic A, Kovac V. Induction gemcitabine in standard dose  
or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally  
advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol* 2014; 48(4): 369-380.
34. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer p. *N Engl J Med* 2017; p. NEJMoa17099372017: 1-11.
35. Campbell AM, Decker RH. Mini-review of conventional and hypofractionated radiation therapy combined with immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2007; 6(2): 220-9.



# Majhna tableta, velik korak v zdravljenju.

 **Nolpaza**<sup>®</sup>  
gastrorezydentne tablete 20 mg, 40 mg pantoprazol

## Nolpaza<sup>®</sup> – zanesljiva in varna izbira

**Sestava** Ena gastrorezydentna tableta vsebuje 20 mg oz. 40 mg pantoprazola. **Indikacije, odmerjanje in način uporabe Nolpaza 20 mg** Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več. **Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen** Priporočeni odmerek je ena tableta Nolpaza 20 mg na dan. Olajšanje simptomov običajno dosežemo v dveh do štirih tednih. Če se to ne zgodi, do olajšanja simptomov običajno pride v naslednjih štirih tednih. Po umiritvi simptomov lahko njihovo ponavljanje zdravimo z odmerkom po 20 mg enkrat na dan po potrebi. Če z zdravljenjem po potrebi ni mogoče vzdrževati zadostnega nadzora nad simptomi, je smiselno preiti na trajno zdravljenje. **Dolgotrajno zdravljenje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa** Za dolgotrajno zdravljenje priporočamo eno tableto Nolpaza 20 mg na dan. Če se bolezen ponovi, vzdrževalni odmerek povečamo na eno tableto Nolpaza 40 mg na dan. Po ozdravitvi lahko odmerek zmanjšamo na 20 mg na dan. **Odrasli** **Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) pri bolnikih z velikim tveganjem, ki potrebujejo stalno zdravljenje z NSAR** Priporočeni odmerek je ena tableta Nolpaza 20 mg na dan. **Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več** **Refluksni ezofagitis** Priporočeni odmerek je ena tableta Nolpaza 40 mg na dan. V posameznih primerih lahko odmerek podvojimo, predvsem če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Za ozdravljenje refluksnega ezofagitisa je običajno potrebno 4-tedensko zdravljenje. Če to ne zadošča, je ozdravitev večinsoma dosežena v naslednjih štirih tednih. **Odrasli** **V kombinaciji z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem za eradikacijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri bolnikih z razjedami, ki so povezane s *H. pylori*** Priporočene so naslednje kombinacije (odvisno od odpornosti): 2-krat na dan Nolpaza 40 mg + 2-krat na dan 1000 mg amoksicilina + 2-krat na dan 500 mg klaritromicina; 2-krat na dan Nolpaza 40 mg + 2-krat na dan 500 mg metronidazola + 2-krat na dan 500 mg klaritromicina; 2-krat na dan Nolpaza 40 mg + 2-krat na dan 1000 mg amoksicilina + 2-krat na dan 500 mg metronidazola. **Zdravljenje razjede na želodcu in na dvanajstniku** Priporočeni odmerek je ena tableta Nolpaza 40 mg na dan. V posameznih primerih lahko odmerek podvojimo, predvsem če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Za ozdravljenje razjed na želodcu je običajno potrebno 4-tedensko zdravljenje, za ozdravljenje razjed na dvanajstniku pa 2-tedensko zdravljenje. **Zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline** Začetni odmerek sta dve tableti Nolpaza 40 mg na dan. Odmereke po potrebi postopno povečujemo ali zmanjšujemo glede na merljive izločanja želodčne kisline. Dnevni odmerek pantoprazola, ki je večji od 80 mg, je treba zaužiti v dveh odmerkih. Zčasno lahko odmerek pantoprazola povečamo tudi na več kot 160 mg, vendar jemanje tako velikih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za uravnavanje izločanja kisline. Tableta Nolpaza se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Treba je zaužiti celo tableto z nekaj vode eno uro pred obrokom. **Opozorilo** Pri bolnikih z zelo zmanjšanim jetrnim delovanjem dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola (oz. ene tablete Nolpaza 40 mg vsak drugi dan). Poleg tega moramo pri teh bolnikih med zdravljenjem spremljati vrednosti jetrnih encimov. Pri njihovem povečanju zdravljenje prekinemo. Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem dnevni odmerek pantoprazola ne sme preseči 40 mg. Izjema je kombinirano zdravljenje za eradikacijo *H. pylori*, ko starejši bolniki en teden jemljejo običajni odmerek pantoprazola (2-krat po 40 mg na dan). Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti

uporaba zdravila Nolpaza pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za pantoprazol ali katerokoli pomožno snov. Bolniki z zelo zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem pri eradikaciji bakterije *H. pylori* ne smejo jemati tablet Nolpaza 40 mg v kombinaciji z antibiotiki. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pantoprazol lahko zmanjša absorpcijo vitamina B<sub>12</sub>. Pred začetkom zdravljenja moramo izključiti maligno obolenje požiralnika ali želodca. Bolniki, pri katerih se bolezensko stanje po štirih tednih jemanja pantoprazola ne izboljša, je treba pregledati. Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo *H. pylori* je treba upoštevati povzete glavni značilnosti preostalih uporabljenih zdravil. Diagnozo refluksnega ezofagitisa je treba endoskopsko potrditi. Zaviralci protonekske črpalke, še posebej če se jemljejo v velikih odmerkih in dlje časa (več kot eno leto), lahko predvsem pri starejših bolnikih ali poleg drugih dejavnikov tveganja znemo povečajo tveganje za zlom kolka, zapetja in hrbtenice. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti oskrbovani v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti dovolj vitamina D in kalcija. Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonekske črpalke zdravili vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziji, katere simptomi se lahko začnejo neopazno in jih zato lahko spregledamo. Pri bolnikih, za katere je verjetno, da bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje, in pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce protonekske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagnezijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o spremljanju ravnih magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonekske črpalke in občasno med zdravljenjem. Zaviralci protonekske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa (SCLE). Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravnik pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nolpaza. Če se SCLE pojavi pri zdravljenju z zaviralcem protonekske črpalke, se lahko poveča tveganje, da se bo pojavil tudi pri zdravljenju z drugimi zaviralci protonekske črpalke. Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede neuroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Nolpaza. Zdravilo Nolpaza vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pantoprazol lahko zmanjša absorpcijo zdravil, ki se absorbirajo v kislem okolju. Presnavlja se v jetrih prek encimskega sistema citokroma P<sub>450</sub>. Medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulantnimi zdravili, je ob sočasnem zdravljenju s pantoprazolom priporočljivo spremljati vrednosti INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa). **Plodnost, nosečnost in dojenje** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene. Zdravilo lahko uporabljamo samo, če je korist za mater večja od morebitne nevarnosti za plod ali dojenčka. O izločanju pantoprazola v mleko pri človeku ni podatkov. **Neželeni učinki** Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta driska in glavobol. Pogosto se lahko pojavijo benigni polipi fundičnih žlez. Drugi neželeni učinki so občasni, redki in zelo redki. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 28 gastrorezydentnih tablet po 20 mg ali 40 mg pantoprazola. **Datum zadnje revizije besedila** 17. 5. 2017.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je na [www.krka.si](http://www.krka.si).

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, [www.krka.si](http://www.krka.si)



*Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.*

# Anti PD-1 protitelesa: uporaba, delovanje, neželeni učinki

## Anti-PD-1 antibodies: use, action, side effects

### Ocvirk Janja

Korespondenca: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.,  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
Email: jocvirk@onko-i.si  
Poslano/Received: 16.10.2017  
Sprejeto/Accepted: 30.10.2017

### IZVLEČEK

Protein programirane celične smrti 1:PD-1 (Programmed cell death protein 1) je transmembranski protein, ki je izražen na celicah T, B, NK ter monocitih in dendritičnih celicah. Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv, kar posledično omogoča nemoteno rast in razvoj tumorskih celic.

Zaviralca receptorja PD-1, pembrolizumab in nivolumab, že uporabljamo v zdravljenju različnih vrst napredovalega raka, kot so: melanom, nedrobnocelični karcinom pljuč, Hodgkinov limfom in karcinom ledvic. Na zdravljenje odgovori zelo različno število bolnikov, kar je odvisno od indikacije in linije zdravljenja, to je od pri 18 do 80 odstotkih bolnikov. Posebnosti zdravljenja z imunoterapijo so zelo dolgotrajne remisije, pri posameznih bolnikih pa bomo morebiti upali govoriti celo o ozdravitvi.

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, srbečica, izpuščaji, driska in slabost. Najresnejši neželeni učinki so imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Imunsko pogojeni neželeni učinki so kolitis, tiroiditis, pneumonitis, hepatitis in nefritis.

**Ključne besede: imunoterapija, anti-PD-1 protitelesa, nivolumab, pembrolizumab.**

### ABSTRACT

*Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a transmembrane protein expressed in T, B, NK cells, monocytes, and dendritic cells. The binding of PD-1 to its ligands inhibits tumor cell apoptosis, stimulates T-cell depletion, and prevents active antitumor response, which consequently enables an uninhibited growth and development of tumor cells.*

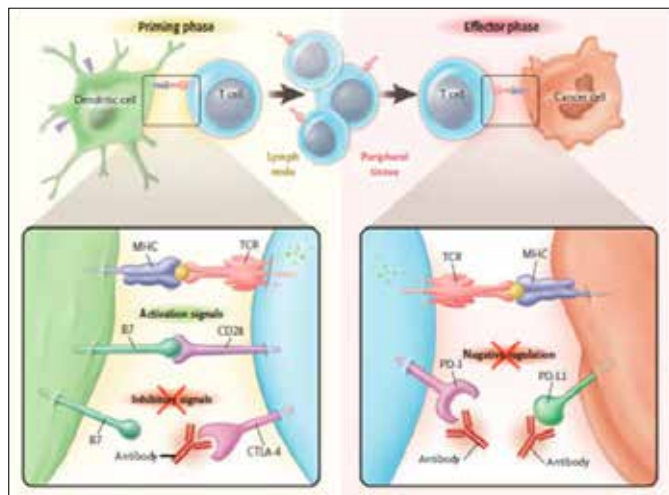
*PD-1 receptor inhibitors pembrolizumab and nivolumab are already used in the treatment of various types of advanced cancer, such as melanoma, non-small cell lung cancer, Hodgkin's lymphoma, and renal carcinoma. Depending on the indication and line of treatment, a different number of patients responds to the treatment successfully, ranging from 18 % to 80 % of patients. The particularities of treatment with immunotherapy include very long-lasting remissions and, in individual patients, we might even dare talk about cure.*

*The most common side effects are fatigue, pruritus, rash, diarrhea, and nausea. Among the most serious side effects are immune-related adverse reactions – including colitis, thyroiditis, pneumonitis, hepatitis, and nephritis – and severe infusion-related reactions.*

**Keywords: immunotherapy, anti-PD-1 antibodies, nivolumab, pembrolizumab.**

Protein programirane celične smrti 1:PD-1 (Programmed cell death protein 1) je transmembranski protein, ki je izražen na celicah T, B, NK ter monocitih in dendritičnih celicah. PD-1 deluje kot inhibitorna molekula, ki se veže na dva identificirana liganda: PD-L1 in PD-L2. PD-L1 je prisoten v različnih tkivih in celicah, vključno s tumorskimi celicami. Ekspresija PD-L2 je bolj izražena v hematopoetskih celicah. Izražanje teh dveh ligandov fiziološko regulirata interferon  $\gamma$  (PD-L1 in 2) in interferon  $\beta$  (PD-L2) (1).

Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv, kar posledično omogoča nemoteno rast in razvoj tumorskih celic (1,2).



Slika 1: Vežava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv. (2)

Preprečevanje vežave PD-1 / PD-L1 / 2 so prepoznali kot potencialni imunoterapevtski cilj, ki bi lahko omogočil povrnitev fiziološke vloge limfocitov oziroma bi telesu pomagal prepoznati tumorske celice kot tujke (2).

V Evropi sta dva zaviralca receptorja PD-1 (pembrolizumab in nivolumab) že dobila dovoljenje za promet, za zaviralec liganda PD-L1 atezolizumab pa se pričakuje kmalu (3). V ZDA je, poleg atezolizumaba, v uporabi še zaviralec liganda PD-L1 – darvalumab (4). V Sloveniji sta na listi zdravil ZZZS že pembrolizumab in nivolumab, onkologi pa jih lahko, tudi kot prvo zdravljenje, predpišemo za zdravljenje neoperabilnega lokalno napredovalga ali metastatskega melanoma. Obe zdravili lahko predpišemo za zdravljenje napredovalga nedrobnoceličnega karcinoma pljuč po progresu, po predhodnem zdravljenju. Pembrolizumab lahko uporabimo kot prvo sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, če imajo tumor z izraženo liganda PD-L1 50 odstotkov ali več. Obe zdravili je možno uporabiti tudi za zdravljenje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po neuspešni presaditvi krvotvornih matičnih celic oziroma, če ta ni možna ter pri bolnikih s karcinomom ledvic, ko pride do progressa po standardnem zdravljenju (5).

Klinične raziskave, ki so do zdaj zaključene, so podprle uporabo zaviralcev poti PD-1 / PD-L1 pri zdravljenju metastatskega melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč, Hodgkinovega limfoma, karcinoma glave in vratu, karcinoma ledvic ter uroteljalnega karcinoma. Glede na raven dokazov strokovne smernice pri nekaterih bolnikih priporočajo uporabo teh zdravil že v prvi liniji zdravljenja, pri nekaterih pa šele ob progresu na standardno zdravljenje (6,7).

Na zdravljenje odgovori zelo različno število bolnikov, kar je odvisno od indikacije in linije zdravljenja in je od 18- do 19-odstotno pri predhodno zdravljenih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in do 80 odstotno pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom (8, 9, 10, 11, 12).

Posebnosti zdravljenja z imunoterapijo so zelo dolgotrajne remisije, pri posameznih bolnikih pa bomo morebiti upali govoriti celo o ozdravitvi. Na letošnjem kongresu Ameriškega združenja za raziskave raka (AACR) so objavili podatke o petletnem spremljanju 107 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so v študiji faze I prejeli nivolumab. Po petih letih jih je še

34 odstotkov živih (13). Po štirih letih spremljanja 655 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so prejeli pembrolizumab v raziskavi faze I, so letos na kongresu Evropskega združenja za dermatoonkologijo (EADO) poročali, da je 37 odstotkov bolnikov še živih, v skupini, ki je to zdravilo prejela kot prvo sistemsko zdravljenje metastatske bolezni, pa je živih 42 odstotkov bolnikov (14). Pri metastatskem melanomu zdaj lahko pričakujemo, da bodo bolniki v povprečju živeli dve leti, če zaviralce poti PD-1/ PD-L1 prejmejo kot prvo zdravljenje, pa tudi veliko dlje (15).

Pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, mediana trajanja odgovora na zdravljenje še ni bila dosežena (13, 14, 15).

Pri metastatskem oziroma neoperabilnem lokalno napredovalnem nedrobnoceličnem karcinomom pljuč je spremljanje bolnikov v študijah nekoliko krajše. Sodeč po doslej objavljenih rezultatih kliničnih raziskav je možno pričakovati, da bo od 50 do 70 odstotkov bolnikov z razsejano obliko nedrobnoceličnega karcinoma pljuč živih po enem letu, polovica zdravljenih pa bo tudi brez progressa bolezni (8, 9, 10, 16).

Zaenkrat bolnike, ne glede na indikacijo, zdravimo do progressa bolezni oziroma pojava nesprejemljive toksičnosti, čeprav je zmeraj več vprašanj, ali je to res potrebno, glede na mehanizem delovanja zdravil. Objavljeni so bili rezultati spremljanja manjšega števila bolnikov z metastatskim melanomom, pri katerih ni bilo več znakov bolezni in je bilo zdravljenje s pembrolizumabom prekinjeno. Po enem letu je bilo več kot 90 odstotkov bolnikov brez progressa bolezni (14). Podobno so ugotovili tudi pri skupini 104 bolnikov, ki so v študiji Keynote 006 zaključili po protokolu predvideno zdravljenje s pembrolizumabom. Več kot 98 odstotkov jih je bilo še naprej brez znakov bolezni, tudi eno leto po prekinitvi zdravljenja (15). Pred kratkim so na kongresu Evropskega združenja internistov onkologov (ESMO) objavili rezultate raziskave CheckMate 153, v kateri so bolnike z metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, po enoletnem zdravljenju s nivolumabom, randomizirali v skupino, ki je to zdravljenje nadaljevala in skupino, ki je z aktivnim zdravljenjem zaključila. Ugotovili so, da je bilo tveganje za smrt v skupini, ki je nadaljevala z zdravljenjem, za 37 odstotkov manjše, kot če je bilo zdravljenje prekinjeno (17).

Za imunoterapijo je značilen dolgotrajen odgovor na zdravljenje, ne glede na indikacijo. Zdravljenje se nadaljuje do progressa bolezni ali nesprejemljive toksičnosti na dva ali tri tedne, odvisno od predpisane zdravila.

Poteka več kot 1000 kliničnih raziskav na več kot trideset različnih vrstah tumorjev, z zdravili, ki že imajo dovoljenje za promet ali pa tega še nimajo (18). Ob dejstvu, da je odgovor na zdravljenje zelo dolgotrajen, je možno pričakovati, da bo, v klinični praksi, zmeraj več onkoloških bolnikov prihajalo na posvete in preglede k zdravnikom specialistom različnih strok zaradi težav, ki ne bodo v povezavi z onkološko boleznijo, zato menimo, da je poznavanje imunoterapije in njenih neželenih učinkov pomembno.

Zaviralci poti PD-1/PD-L1 so v študijah povzročali neželene učinke pri velikem številu bolnikov (40 do 90 %), vendar so bili ti po stopnji izražnosti stopnje 1 ali 2 in niso zahtevali nobenih ukrepov. Slaba petina bolnikov pa ima lahko neželene učinke stopnje 3 ali 4, kar najbolj pogosto zahteva le začasno prekinitve zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost, srbečica, izpuščaji, driska in slabost. Najresnejši neželeni učinki so imunsko pogojeni neželeni učinki in hude, z infuzijo povezane reakcije. Imunsko pogojeni neželeni učinki pri onkoloških bolnikih nismo navajeni, zato je zelo pomembno, da smo z njimi seznanjeni, ker jih je največkrat, ne glede na stopnjo, možno urediti in nadaljevati z zdravljenjem maligne bolezni (6,7).

Ob pojavu simptomov, kot so bolečine v trebuhu, krči, driska ali zaprtost oziroma simptomov, podobnih kolitisu ali ileusu, je treba pomisliti na imunsko pogojene neželene učinke zdravljenja maligne bolezni z imunoterapijo. Enako velja pomisliti na to tudi ob pojavu izpuščajev, srbečice, hipopigmentacije na koži, slabosti ali bruhanja, zlatenice ali samo spremenjenih laboratorijskih izvidov, kot tudi takrat, ko ima bolnik težave z dihanjem ali kašlja.

Spremembe vedenja, glavoboli, slabost, vrtoglavice in pospešeno bitje srca so tudi lahko znaki imunsko pogojenih neželenih učinkov. Najbolj pogosto opisan neželeni učinek zdravljenja z zaviralci PD-1/PD-L1 je hipotireoza, katere predhodnica je običajno simptomatska ali asimptomatska hipertireoza (6,7).

V SPC so navedena natančna navodila, kako ravnati v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov (6).

Tabela 1: Ukrepi ob imunsko pogojenih neželenih učinkih (6)

Neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Pnevmonitis	2. stopnja	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	3. ali 4. stopnja ali ponovni pnevmonitis 2. stopnje.	Trajno ukinite.
Kolitis	2. ali 3. stopnja.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	4. stopnja ali ponovni kolitis 3. stopnje.	Trajno ukinite.
Nefritis	2. stopnja s kreatininom > 1,5- do ≤ 3-krat nad zgornjo normalno mejo (ZNM).	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.
	≥ 3. stopnja s kreatininom > 3-krat nad ZNM.	Trajno ukinite.
Endokrinopatije	Simptomatski hipofizitis, sladkorna bolezen tipa 1, povezana z > 3. stopnjo hiperglikemije (glukoza > 250 mg/dl ali > 13,9 mmol/l) ali s ketoacidozo hipertiroidizem 3. stopnje.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.* Pri bolnikih z endokrinopatijo 3. ali 4. stopnje, ki se izboljša na 2. ali nižjo stopnjo in se uredi z nadomeščanjem hormonov, se po predhodnem postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroida (če je potrebno) lahko razmisli o nadaljevanju uporabe pembrolizumaba, če je to indicirano. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ukiniti. Hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve osnovnega zdravljenja.
Hepatitis	2. stopnja z aspartat-aminotransferazo (AST) ali alanin-aminotransferazo (ALT) > 3- do 5-krat nad ZNM, ali s celokupnim bilirubinom > 1,5- do 3-krat nad ZNM .	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.
	≥ 3. stopnja z AST ali ALT > 5-krat nad ZNM ali celokupni bilirubin > 3-krat nad ZNM.	Trajno ukinite.
	V primeru metastaz v jetrih z zvišanjem AST ali ALT 2. Stopnje glede na izhodišče, hepatitisa z zvišano AST ali ALT ≥ 50 %, kar traja ≥ 1 teden.	Trajno ukinite.
Kožne reakcije	3. stopnja ali v primeru suma na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN).	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	4. stopnja ali potrjen SJS ali TEN.	Trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni NUZ	Glede na izrazitost in tip neželenega učinka (2. stopnja ali 3. stopnja), miokarditis 3. ali 4. stopnje 4. stopnje ali ponovljen 3. stopnje.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.* Trajno ukinite. Trajno ukinite.
Z infuzijo povezane reakcije	3. ali 4. stopnja	Trajno ukinite.



Če se z zdravljenjem povezani toksični učinek v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila ne zmanjša na stopnjo 0 do 1, ali če odmerjanja kortikosteroidov v 12 tednih ni mogoče zmanjšati na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan, je treba zdravljenje z imunoterapijo trajno ukiniti.

Vsi bolniki, zdravljeni z imunoterapijo, morajo prejeti knjižico z osnovnimi informacijami za osebnega zdravnika, kot tudi osnovne informacije o zdravlilu (6,7).

#### LITERATURA:

- Henick BS, Herbst Rs and Goldberg SB. The PD-1 pathway as a therapeutic target to overcome immune escape mechanisms in cancer, *Expert Opin.Targets* (2014) 18(12): 1407–1420.
- Ribas A, Tumor immunotherapy directed at PD-1. *NEJM* (2012); 366: 2517–9.
- [Http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home\\_Page.jsp&mid](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid) (10. 9. 2017).
- [Https://www.fda.gov/default.htm](https://www.fda.gov/default.htm) (10. 9. 2017).
- CBZ. [Http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (10. 9. 2017).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (10. 9. 2017).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo, [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) (10. 9. 2017).
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627–39.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123–35.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540–50.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 311–319.
- Chen R et al. Phase II Study of the Efficacy and Saety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic hodgkin Lymphoma (Keynote 087) *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1; 35(19): 2125–2132.
- Hodi S. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial, predstavitev na kongresu AACR, april 2016.
- Robert C. Long –Term Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Treated with Pembrolizumab: 4-year Overall Survival Results From Keynote, predstavitev na kongresu EADO, junij 2017.
- Robert C et al. Long-Term Outcomes in Patients with Ipilimumab-naive Advanced Melanoma in the Phase 3 Keynote 006 Study Who completed Pembrolizumab Treatment, predstavitev na kongresu ASCO, junij 2017.
- Reck M et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10; 375(19): 1823–1833.
- Spigel DR. Randomized results of fixed duration (1-YR) vs continuous nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer, predstavitev na kongresu ESMO, september, 2017.
- [Https://clinicaltrials.gov/ct2/home](https://clinicaltrials.gov/ct2/home) (10. 9. 2017).

# Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke

## Reccomandations for the treatment of patients with colorectal cancer

<sup>1</sup>Velenik Vaneja, <sup>1</sup>Oblak Irena, <sup>1</sup>Brecelj Erik, <sup>1</sup>Ocvirk Janja, <sup>1</sup>Edhemović Ibrahim, <sup>1</sup>Jeromen Ana, <sup>1</sup>Anderluh Franc, <sup>2</sup>Omejc Mirko, <sup>3</sup>Potrč Stojan, <sup>2</sup>Štabuc Borut, <sup>1</sup>Mušič Maja, <sup>2</sup>Popovič Peter, <sup>1</sup>Reberšek Martina, <sup>1</sup>Zadnik Vesna, <sup>1</sup>But Hadžić Jasna, <sup>2</sup>Trotovšek Blaž, <sup>1</sup>Krajc Mateja, <sup>1</sup>Ebert Moltara Maja, <sup>1</sup>Benedik Jernej, <sup>1</sup>Volk Neva, <sup>1</sup>Petrič Rok, <sup>2</sup>Bračko Matej, <sup>2</sup>Frković Grazio Snežana, <sup>1</sup>Kozjek Nada

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana;

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: izr.prof.dr.Vaneja Velenik, dr.med.,

Email: vvelenik@onko-i.si

Poslano / Recieved: 29.09.2017

Sprejeto / Accepted: 26.10.2017

### UVOD

Med vsemi raki je rak debelega črevesa in danke (RDČD) z 12 odstotki takoj za kožnimi nemelanomskimi raki na drugem mestu. Incidenca se je v Sloveniji povečevala pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja do leta 2010 za približno 5 odstotkov letno. Z uvedbo Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (SVIT) leta 2009 opažamo od leta 2011 do 2013 upad incidence za 10,5 odstotka letno.

Pri zdravljenju tako raka debelega črevesa kot raka danke ima operacija osrednjo vlogo, izkušnost kirurga pa je neodvisni napovedni dejavnik za izid bolezni.

Na žalost ima ob postavitvi diagnoze manj kot 20 odstotkov bolnikov omejeno bolezen. Pri teh bolnikih za ozdravitev zadostuje radikalna resekcija, petletno relativno preživetje znaša več kot 90 odstotkov. Približno 60 odstotkov bolnikov ima lokalno in/ali področno napredovalo bolezen z visokim tveganjem za ponovitev, zato jih zdravimo kombinirano. Njihovo petletno relativno preživetje je 60- do 70-odstotno. V 20 odstotkih ali več imajo bolniki ob postavitvi diagnoze že oddaljene zasevke, njihovo petletno preživetje je 7- do 8-odstotno. Tudi pri teh bolnikih vse bolj uporabljamo kombinirano zdravljenje in poskus radikalne resekcije tako primarnega tumorja, kot oddaljenih zasevkov.

### EPIDEMIOLOGIJA

Za rakom debelega črevesa in danke zbolijo po svetu letno več kot 1,300.000 ljudi, umre pa jih približno 700.000; ta bolezen je

vzrok smrti pri približno osem odstotkih bolnikov, ki umrejo za rakom. Po ocenah, pripravljenih v projektu EUCAN, so leta 2012 med 40 obravnavanimi evropskimi državami zabeležili največjo starostno standardizirano incidenco rakov debelega črevesa in danke na Slovaškem, sledijo ji Madžarska, Danska in Nizozemska, najmanjšo pa v Grčiji in Albaniji. Slovenija je bila na tem seznamu na sedmem mestu. Pri primerjavi umrljivosti pa je po ocenah istega projekta na prvem mestu Madžarska; Slovenija je zasedla četrto mesto. V razvitejših evropskih državah se umrljivost zaradi rakov debelega črevesa in danke že zmanjšuje, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja boleznin in kakovostnejšega zdravljenja.

Po podatkih Registra raka RS je v obdobju 2009–2013 za raki debelega črevesa in danke povprečno letno zbolelo 1.569 oseb: 939 moških in 630 žensk. Letno zaradi raka debelega črevesa in danke v Sloveniji umre skoraj 800 ljudi, med nami pa je konec leta 2013 bivalo več kot 10.000 oseb z diagnozo raka debelega črevesa in danke (prevalenca). Raki na debelem črevesu in danki so z 12 odstotki takoj za nemelanomskim kožnim rakom med vsemi raki po pogostosti na drugem mestu. Najmanjši delež med njimi predstavljajo raki rektosigmoidne zveze (9 %). Rakov danke je 34 odstotkov, medtem ko se je med 675 primeri raka debelega črevesa največ primerov pojavilo na esastem delu debelega črevesa (41 %), sledita slepo črevo (17 %) in ascendentni del debelega črevesa (12 %); 3 odstotki bolnikov niso imeli opredeljenega dela debelega črevesa, kjer je rak nastal. Incidenca raka debelega črevesa in raka danke se v Sloveniji povečuje pri obeh spolih že od sredine petdesetih let prejšnjega stoletja, do leta 2010 se je povečevala za približno 5 odstotkov letno. Uvedba presejalnega programa SVIT pa je povzročila padanje incidence;

pri moških incidenca od leta 2010 pada za 10 odstotkov letno, pri ženskah pa za 6 odstotkov.

Največ bolnikov ima ob diagnozi bolezen razširjeno v regionalne bezgavke; v letih 2009–2013 je bilo takšnih 57 odstotkov. V istem obdobju je imelo 20 odstotkov bolnikov omejeno bolezen, 21 odstotkov pa so jih odkrili v razsejani obliki; 2 odstotka bolnikov stadija ni imelo določenega. Delež omejenega stadija ob diagnozi se z uvedbo presejalnega programa SVIT povečuje. Število zbolelih se začne v populaciji strmo višati po 50. letu starosti, rak se po 20. letu začne pojavljati le pri dedno obremenjeni populaciji.

Relativno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom izboljšuje in je bilo pri zbolelih med leti 2009 in 2013 že večje od 60 odstotkov. Preživetje ni značilno odvisno od spola bolnika, nakazuje pa se jasen trend manjšanja preživetja z zviševanjem starosti ob diagnozi. Najbolj značilen napovedni dejavnik preživetja je stadij ob diagnozi, saj bolniki z oddaljenimi metastazami v manj kot 10 odstotkih preživijo pet let po diagnozi, tisti z omejeno boleznijo pa nad 90 odstotkov. Rezultati študije EURO-CARE-5 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z raki debelega črevesa in danke značilno manjše od evropskega povprečja.

## PREVENTIVA

Približno tri četrtine rakov debelega črevesa in danke prištevamo med sporadične oblike. Pri njihovem nastanku so bistvenega pomena dejavniki, ki jih povezujemo z zahodnim načinom življenja: energijsko bogata prehrana z veliko rdečega mesa in živalskih maščob ter sedeč način življenja skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Med varovalne dejavnike pa prištevamo uživanje vlaknin, ribjih jedi in antioksidantov, dovolj gibanja ter vzdrževanje normalne telesne teže. V primarni preventivi tako svetujemo predvsem zdrav način prehranjevanja in izogibanje škodljivim navadam.

Ključna pri zmanjševanju bremena rakov debelega črevesa in danke je tudi sekundarna preventiva. V njenem okviru se za zmanjšanje incidence in umrljivosti priporoča populacijsko presejanje s testom na prikrito krvavitev in v primeru pozitivnega izvida diagnostično kolonoskopijo. Leta 2009 je na področju celotne Slovenije začel delovati presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (SVIT). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 74 let, ki se jih enkrat na dve leti povabi k testiranju blata na prikrito krvavitev. Letno je v program SVIT povabljenih skoraj 300.000 oseb, odzivnost v letu 2015 je bila 55-odstotna. Istega leta je bilo v okviru programa SVIT opravljenih 9.476 kolonoskopij v 26 pooblaščenih kolonoskopskih centrih; odkritih je bilo 205 primerov raka debelega črevesa in danke, 2.232 oseb je imelo diagnosticiran napredovali adenom. Rezultati populacijskega presejanja v Sloveniji so po nekajletnem delovanju programa SVIT že vidni, saj se delež omejene boleznijo ob diagnozi povečuje, zmanjšuje pa se tudi incidenca.

## ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani deluje ambulanta za genetsko svetovanje.

### Indikacije za napotitev na onkološko genetsko svetovanje za oceno prisotnosti dednih sindromov, povezanih z visoko ogroženostjo za RDČD:

- znana patogena mutacija v družini

ali

- bolnik z RDČD in > kot 10 diagnosticiranih adenomov

ali

- bolnik z RDČD ali rakom endometrija, ki ustreza vsaj enemu izmed naslednjih pogojev:
  - diagnoza postavljena pred 50. letom starosti;
  - imunohistokemično barvanje tumorja pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popravljanje neujemanja (MMR proteina) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high);
  - prisotni sinhroni ali metahroni raki povezani s sindromom Lynch\*;
  - $\geq$  en sorodnik v prvem kolenu, ki je pred 50. letom starosti zbolel za rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*;
  - $\geq$  dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*, ne glede na starost ob diagnozi;
  - izračun z uporabo modela PREMM\*\*  $\geq 5\%$ ;

ali

- posameznik, ki nima RDČD ali raka endometrija, ima pa glede na PREMM\*\* izračun  $\geq 5\%$  verjetnost, da ima mutacijo v MMR genih ali ima pozitivno družinsko anamnezo z vsaj enim od naslednjih meril:
  - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija z diagnozo pred 50. letom starosti;
  - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija in drugim sinhronim ali metahronim rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*;
  - $\geq$  dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*, vsaj ena diagnoza mora biti postavljena pred 50. letom starosti;
  - $\geq$  trije sorodniki v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*, ne glede na starost ob diagnozi;
  - posameznik z več kot 10 adenomi;
  - posameznik, ki ima sorodnika v prvem kolenu s polipozo;
  - posameznik z dezmoidnim tumorjem, multifokalno ali bilateralno kongenitalno hipertrofijo pigmentnega epitelija mrežnice (CHRPE), kribiformno morularno različico papilarnega raka ščitnice ali hepatoblastomom;
  - posameznik z multiplimi gastrointestinalnimi hamartomskimi polipi ali seriranimi polipi.

### \* Raki, ki so povezani s sindromom Lynch:

RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot) ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir–Torre

\*\* PREMM Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, and MSH6 Gene Mutations

Dostopno na: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

**PROCES GENETSKE OBRAVNAVE VKLJUČUJE:**

- natančno preverjanje celotne medicinske dokumentacije, vključno z analizo preverjene in usmerjene družinske anamneze;
- preverjanje anamneze operativnih posegov;
- usmerjen klinični pregled, vezan na sindrom;
- psihosocialno podporo;
- oceno ogroženosti in priporočila glede na ogroženost za raka debelega črevesa in danke in rake, ki so povezani v dedne sindrome;
- izobraževanje;
- seznanitev s prednostmi in omejitvami genetskega testiranja;
- genetsko testiranje ob podpisu obveščene soglasja za testiranje;
- obravnavo v okviru multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

**NAJBOLJ POGOSTI SINDROMI, POVEZANI Z VISOKO OGRUŽENOSTJO ZA RDČD:**

- sindrom Lynch;
- klasična družinska adenomatozna polipoza (FAP);
- atenuiran FAP (AFAP);
- polipoza, povezana z *MUTYH* (MAP);
- sindrom Peutz–Jeghers;
- sindrom juvenilne polipoze (JPS);
- serirani polipozni sindrom (SPS).

**NESINDROMSKI – DRUŽINSKA OGRUŽENOST**  
Ogroženost je lahko tudi nesindromska oz. družinska.**TNM KLASIFIKACIJA**

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

**T; primarni tumor:**

- T 1 tumor vrašča v submukozo;
- T 2 tumor vrašča v muskularis proprio;
- T 3 tumor vrašča v serozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo;
- T 4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali perforira visceralni peritonej:
  - T4a tumor perforira visceralni peritonej,
  - T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture.

**N; področne bezgavke:**

- N 0 ni zasevkov v področnih bezgavkah;
- N 1 zasevki v 1–3 področnih bezgavkah:
  - N1a zasevki v 1 področni bezgavki,
  - N1b zasevki v 2–3 področnih bezgavkah,
  - N1c tumorski depozit (sateltni nodus\*) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem maščevju, brez zasevkov v področnih bezgavkah;
- N 2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavkah:
  - N2a zasevki v 4–6 področnih bezgavkah,
  - N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah.

\* **Sateltni nodus:** diskretni makroskopski ali mikroskopski noduli karcinoma v perikoličnem/perirektalnem maščevju, v področju limfne drenaže primarnega tumorja, ki so diskontinuirani (od primarnega tumorja) in v področju katerih histološko ni prepoznavnih rezidualnih elementov bezgavke, krvne žile ali živca.

**M; oddaljeni zasevki:**

M 0 ni oddaljenih zasevkov;

M 1 oddaljeni zasevki:

M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke, brez peritonealnih zasevkov),

M1b zasevki v več kot enem organu,

M1c zasevki peritoneja z/brez ostalih organov.

**Stadiji**

Stadij 0	Tis	NO	MO
<b>Stadij I</b>	T1–2	N0	M0
<b>Stadij II A</b>	T3	N0	M0
<b>Stadij II B</b>	T4a	N0	M0
<b>Stadij II C</b>	T4b	N0	M0
<b>Stadij III A</b>	T1–2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>Stadij III B</b>	T3–4a	N1	M0
	T2–3	N2a	M0
	T1–2	N2b	M0
<b>Stadij III C</b>	T4a	N2a	M0
	T3–4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
<b>Stadij IVA</b>	Tx	Nx	M1a
<b>Stadij IVB</b>	Tx	Nx	M1b
<b>Stadij IVC</b>	Tx	Nx	M1c

**PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVESIA IN DANKE****RAK DEBELEGA ČREVESIA**

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled;
- totalna kolonoskopija z biopsijami ali polipektomijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni in označitev s tušem 1 cm od zgornjega in spodnjega roba tumorja ali od odstranitve večje sumljive polipoidne lezije (verjetnost sinhronih karcinomov je 4 %, v 25–30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3–6 mesecev po operaciji. Če totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija;
- računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta;

- odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

\* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

**RAKDANKE:** aboralni rob tumorja oddaljen 15 cm ali manj od anokutane linije (merjeno z rigidnim rektoskopom) Poleg anamneze in kliničnega pregleda ter histološko potrjenega raka danke morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja:

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost, funkcija sfinktrov);
- totalno kolonoskopijo z biopsijami, razen v primeru tehnične neizvedljivosti le te pri stenozantnih tumorjih (možnih je 4 % sinhronih karcinomov, v 25–30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3–6 mesecev po operaciji. Če totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija;
- rektoskopijo, če totalna kolonoskopija ni izvedljiva;
- magnetno resonanco (MR) medenice. Če ta iz kakršnega koli razloga ni izvedljiva, mora bolnik opraviti EUZ;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke zadošča le za tumorje stadija T1 N0;
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevoda, mehur itd.) so potrebne dodatne preiskave – cistoskopija, intravenska urografija, endovaginalni UZ itd.;
- zaželeno je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo.

\* CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in se je ne priporoča.

Za oceno prisotnosti morebitnih oddaljenih zasevkov:

- CT prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta;
- MR jeter za oceno resektabilnosti ob sumu na jetrne zasevke;
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA in Ca 19-9;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov).

\* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

\* **Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred začetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo vsaj kirurg, usmerjen v zdravljenje raka širokega črevesa in danke, specialist onkologije in radioterapije ter specialist internistične onkologije, po potrebi pa tudi drugi (radiolog, patolog). Na osnovi izvidov opravljenih preiskav in podatkov o stanju zmogljivosti bolnika ter pridruženih boleznih se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo individualno.**

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF .... ura

E: EMVI da ne

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

### Zamejitvene preiskave:

#### Rak debelega črevesa:

Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom debelega črevesa mora biti v okviru zamejitvenih preiskav opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z i.v. aplikacijo kontrastnega sredstva (KS). Dodatna slikovna diagnostika pa se opravi po pridobljenem mnenju onkologa ob sumu na oddaljene zasevke.

#### Rak danke:

Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom danke mora biti za lokalno zamejitev boleznih opravljena MR preiskava medenice. Za oceno razširjenosti mora biti opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z i.v. KS.

V primeru, da so vidni samo jetrni zasevki, se o dodatnih preiskavah, potrebnih za načrtovanje zdravljenja, odloča jetrni kirurg skupaj z radiologom. CT kolonografija, s katero ocenimo preostanek črevesa, je primerna alternativna metoda kolonoskopiji, ko ta ni bila opravljena v celoti.

Po mednarodnih smernicah je MRI preiskava medenice najbolj primerna za oceno lokalnega stadija boleznih, saj prepoznava tudi prognostične označevalce za lokalno ponovitev boleznih. CT preiskava sama po sebi nima mesta pri lokalni oceni stadija karcinoma danke.

MR preiskava je primerna za oceno vseh stadijev T (pri tumorjih T1 zadostuje samo endo-rektalna UZ preiskava (EUZ)). MR preiskava mora biti narejena v skladu s sprejetimi standardi, izvidi morajo biti standardizirani.

### Strukturiran izvid MR preiskave danke:

**DIS:** - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte .....cm

Dolžina tumorja v ..... cm

Izgled: polipoiden

soliden od .....ure do .....ure

mucinozen od .....ure do .....ure

**T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja

T1–2

T3 a,b (≤ 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

T3 c,d (> 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

T4, vraščanje v okolne organe .....

**A:** infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

**N - bezgavke (»nodes«)**

N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk

N+ (premer > 9 mm)

N+ (premer bezgavk 5–9 mm IN najmanj 2 dodatna kriterija (okrogla bezgavka/ neostro razmejeni robovi, heterogen signal znotraj bezgavke)

N+ (premer bezgavk < 5 mm IN okrogla bezgavka IN neostro razmejeni

robovi IN heterogen signal znotraj bezgavke)

Nx (ostalo)

število prizadetih bezgavk .....

število bezgavk izven MRF .....

**C:** CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Slika 1: Strukturiran izvid MR preiskave raka danke

### Tehnična izvedba preiskave:

Za preiskavo uporabljamo MR aparat z močjo najmanj 1,5 T, s površinsko tuljavo, uporaba endorektalnega polnila (gela) ni potrebna. Prav tako ni treba aplicirati i. v. KS. Pred MR preiskavo je priporočljivo, da i. m. apliciramo spazmolitik, da preprečimo artefakte peristaltike črevesja. Za preiskavo uporabljamo večinoma T2 poudarjene sekvence, uporaba tehnik za izničenje maščob ni priporočljiva. Uporaba difuzije ni nujna, je pa priporočljiva pri zamejitveni preiskavi; pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja je uporaba difuzije obvezna. Preiskavo začnemo s sagitalno T2 poudarjeno TE sekvenco, na kateri poiščemo tumor. Nadaljujemo s T2 poudarjeno aksialno sekvenco, na kateri mora biti prikazana celotna medenica (za oceno bezgavk, ki ležijo izven MRF). Nato nadaljujemo aksialno s T2 poudarjeno sekvenco, s tankimi rezi (1–3 mm, < 4 mm), ki potekajo pravokotno na vzdolžno os rektuma (na mestu tumorja), da lažje ocenimo infiltracijo v maščevje in oddaljenost od MRF. Preiskava mora zajemati vsaj 5 cm področja nad tumorjem. Pri nizko ležečih tumorjih moramo za prikaz sfinktrov prav tako paziti, da so prečni rezi pravokotni na os analnega kanala. Naredimo tudi koronarne reze za natančno oceno infiltracije v analni kompleks in puborektalne mišice.

Pri preiskavi z MR je razlikovanje med tumorji T2 in začetnimi tumorji T3 težje; spikula v perirektalno maščevje lahko predstavlja dezmostično reakcijo ali začetno maligno infiltracijo. Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je na splošno zelo zanesljiva pri ločevanju med tumorji T2 in T3, med tumorji T3 in T4, oceni oddaljenosti tumorja do mezorektalne fascije (MRF), oceni prostih kirurških robov (CRM), oddaljenosti od anokutane črte, kraniokavdalni zamejitvi, prizadetosti bezgavk in prisotnosti ektramuralne vaskularne invazije (EMVI).

### Izvid MR preiskave mora vsebovati naslednje podatke:

Pomagamo si z opomnikom DISTANCE:

- DIS:** oddaljenost tumorja od anokutane črte. Oddaljenost merimo z ravno linijo, ki je najbolj podobna oceni z rigidnim rektoskopom. Ocenjujemo distalni rob tumorja: 0–5 cm od anokutane črte: nizko ležeč tumor, 5–10 cm: tumor v srednjem delu rektuma in nad 10 cm: tumor v zgornji tretjini rektuma.
- T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja po TNM klasifikaciji.
- A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.**
- N – bezgavke (»nodes«):** Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je tudi zelo zanesljiva za prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF. Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitvev od okolice in intenziteto signala znotraj bezgavke. Velikost ima pomembno vlogo pri oceni maligne infiltracije, vendar ni določene mejne vrednosti velikosti bezgavke. Patološko spremenjene bezgavke se najpogosteje nahajajo znotraj MRF v višini tumorja ali proksimalno, pri napredovalih tumorjih so izven MRF. MR preiskava je zelo zanesljiva pri oceni prizadetosti bezgavk ob medenični steni (obturatorne in bezgavke ob arteriji iliaki interni). Če so prizadete bezgavke izven MRF, je to treba opisati posebej.
- C:** CRM (»circumferential resection margin«) pomeni infiltracijo v kirurški resekcijski rob. mrCRM je razdalja, izmerjena na MR preiskavi, od najbolj invazivnega dela tumorja do MRF. Ko je izmerjena razdalja < 1 mm, ocenjujemo, da tumor vrašča v MRF. Pri oddaljenosti < 2 mm

ocenjujemo, da je sumljivo za vraščanje. Ocena oddaljenosti od MRF je pri nizko ležečih tumorjih zelo težavna, saj anatomske strukture ležijo neposredno druga ob drugi.

- E: EMVI** (ekstramuralna vaskularna invazija) je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek oddaljenih zasevkov. Na MR preiskavi vidimo razširjene perirektalne žile, signal znotraj žil je spremenjen.

Za prikaz števila jetrnih metastaz je MR s specifičnim jetrnim KS superioren nad CT preiskavo s KS, medtem ko je PET-CT bolj občutljiv za detekcijo jetrnih metastaz pri posameznem bolniku.

Diagnostika kostnih metastaz in metastaz v možganih je smiselna pri bolnikih s težavami.

### Sledenje po neoadjuvantni radio+/-kemoterapiji:

EUZ, CT in MR zanesljivo ocenijo zmanjšanje tumorja po terapiji. Težavo predstavljajo fibrozne spremembe, ki jih s slikovnimi metodami ne moremo razlikovati od ostanka tumorja, zato največkrat pride do precenjenega stadija (»overstaging«). Najbolj zanesljiva preiskava je MR preiskava. V izvidu moramo opisati prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od ano-kutane linije, velikost tumorja in ostankov znotraj MRF, velikost in število sumljivih bezgavk znotraj in izven MRF (yN), vraščanje oz. oddaljenost do MRF in mesto.

**Ocena recidiva v mali medenici:** preiskava z MR, pomembne so zlasti T2 obtežene sekvence v različnih ravninah in difuzija.

## SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVESA

### Kirurgija raka debelega črevesa

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk.

- Prednost imajo resekcije s primarno anastomozo;
- upoštevanje principa popolne mezokolične ekscizije (ang: »complete mesocolic excision«, CME);
- izogibati se je treba perforaciji tumorjev;
- z ligaturo žil in črevesa pred in za tumorjem preprečimo širjenje tumorja med operacijo (tehnika »no-touch«);
- pri operacijah v ileusu poskušamo izvesti radikalno operacijo;
- pri preraščajočih tumorjih (vnetna reakcija ali infiltrativna rast) se odločamo za resekcije v bloku (multivisceralne resekcije);
- pri R0 resekciji tumorja poskušamo metastaze (jetra, ovarijski) odstraniti pri prvi operaciji;
- za paliativne posege se odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus;
- za laparoskopske resekcije veljajo enaki onkološki principi kot za odprte resekcije. Onkološko so enakovredne klasični odprti resekciji; pomembna je usposobljenost kirurga v laparoskopski tehniki;
- pri resekcijah tumorjev transverzalnega kolona in fleksur se zaradi možnosti metastaziranja odločamo za razširjene resekcije;
- pri tumorjih leve strani debelega črevesa se v primeru ileusa lahko odločimo za operacijo v dveh ali treh fazah ali pa za lavožo črevesa med operacijo in nato anastomozo (ang »on-table lavage«).

### Standardne operacije pri raku debelega črevesa

- *Tumorji slepiča, cekuma in desnega kolona:* desna hemikolektomija z ligaturo ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije;
- *tumorji hepatične fleksure:* poleg zgoraj opisanega posega lahko še ligatura arterije kolike medije;
- *tumorji transverzuma:* resekcija transverzuma z resekcijo obeh fleksur in centralno ligaturo arterije kolike medije. Pri zasevkih v področje ileokolične arterije ali spodnje mezenterične arterije lahko naredimo subtotalno kolektomijo z ileorektoanastomozo;
- *tumorji lienalne fleksure:* resekcija transverzuma, levega kolona z ligaturo arterije kolike medije in spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji kolon descendensa in proksimalnega dela sigme:* leva hemikolektomija z ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji sigme:* resekcija sigme z ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji spodnjega dela sigme (rektosigmoidni prehod):* sprednja resekcija z ligaturo spodnje mezenterične arterije. Pomembna je zadostna mobilizacija črevesa, da zagotovimo dobro prekrvavitev črevesa in anastomozo brez tenzije.

### Pooperativno zdravljenje raka debelega črevesa s sistemsko kemoterapijo

Pri bolnikih stadija II je potrebna določitev MSI ali MMR. Prisotnost MSI-H\*\* kaže na rezistenco na fluoropirimidine, kar pomeni, da ti niso učinkoviti pri dopolnilnem zdravljenju.

Bolniki stadija II, ki so MSI-L ali MSS, in so: pT4, slabo diferencirani tumorji, prisotnost vaskularne, perinevralne invazije in/ali karcinomske limfangioze, pozitivni kirurški robovi (R1 resekcija), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih področnih bezgavk, potrebujejo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini.

Stadij III – ne glede na MSI in napovedne dejavnike priporočamo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini z oksaliplatinom ali v monoterapiji.

\* Opomba: Upoštevati je treba sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

\*\* Opomba: Bolnike z MSI-H /izgubo MMR je zaradi verjetnosti prisotnosti sindroma Lynch smiselno napotiti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

### Kemoterapevtske sheme:

#### Fluoropirimidini v monoterapiji\*:

- 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LV) (5-FU/LV): zmanjša tveganje za ponovitev bolezni za okoli 40 odstotkov in izboljša celotno preživetje za okoli 30 odstotkov.
- Kapecitabin: V primerjavi s 5-FU peroralni fluoropirimidin zveča dobrobit za preživetje po petih letih še za dodatno skoraj 4 odstotke glede na 5-FU.

**Oksaliplatin v kombiniranem zdravljenju s fluoropirimidini:** pomembno podaljša preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji.

Oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini je učinkovitejši od monoterapije s fluoropirimidini:

- FOLFOX (kombinacija oksaliplatina s 5-FU v kontinuirani infuziji /LV),
- FLOX (oksalipatin in bolusni 5-FU/LV),
- XELOX (oksalipatin v kombinaciji s kapecitabinom).

### SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

Zdravljenje raka danke je multidisciplinarno in obsega tako lokalno (kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija).

### Kirurgija raka danke

Obstajata dva osnovna tipa radikalnih operacij raka danke: sprednje resekcije (operacije z ohranitvijo mišic zapiralk ter anastomozo med proksimalnim in distalnim delom širokega črevesa) in abdominoperinealne ekscizije (operacije z žrtvovanjem mišic zapiralk in izpeljavo terminalne stome). Sprednja resekcija je smiselna, ko je možno ohraniti zadovoljivo funkcijo mišic zapiralk in obenem upoštevati onkološke principe o zadostnem radialnem in distalnem resekcijskem robu. Glede na višino anastomoze poznamo tri vrste resekcij:

- sprednja visoka resekcija (anastomozo na intraperitonealnem delu rektuma),
- sprednja nizka resekcija (anastomozo na ekstraperitonealnem delu rektuma) in
- intersfinkterična resekcija (anastomozo med analnim kanalom in kolonom).

Pri tumorjih, pri katerih je spodnji rob oddaljen 5 ali več cm od medeničnega dna, je treba resecirati črevo z mezorektumom 5 cm (izogniti se konizaciji) pod spodnjim robom tumorja. Pri nižje ležečih tumorjih je treba pri eksciziji mezorektuma priti do medeničnega dna oz. vstopiti v intersfinkterni prostor. Pri povsem distalnih tumorjih zadostuje za radikalno resekcijo približno 1 cm (ali manj, glede na histološki tip) distalnega roba, vendar se je treba o tem pogovoriti z bolnikom. Pri zelo nizkih sprednjih in intersfinkteričnih resekcijah pride v poštev formacija »poucha«.

Ko tumor vrašča v mišice zapiralke oziroma ko teh ni možno ohraniti ob upoštevanju onkoloških principov o zadostnih resekcijskih robovih, je treba narediti abdominoperinealno ekscizijo in izpeljavo dokončne stome. Pri tej operaciji je treba upoštevati ekstralevatorni pristop (cilindrična APE), ki omogoča dodatno radialno plast in s tem boljše radialne robove in manjšo verjetnost perforacije. Perinealni del operacije lahko izvajamo pri položaju bolnika na hrbtu ali trebuhu, vendar o tem odloča vsak kirurg samostojno.

Ne glede na to, ali pri bolniku izvajamo operacijo z ohranitvijo ali žrtvovanjem mišic zapiralk, je osnovni princip odstranitev rektuma z mezorektumom v neposredovani mezorektalni ovojnici (totalna mezorektalna ekscizija – TME za tumorje v srednji ali spodnji tretjini oz. parcialna mezorektalna ekscizija – PME za tumorje v zgornji tretjini rektuma), ohranitev avtonomnega živčevja ter ligatura a. mesenterice inf. na izstopišču iz aorte ali neposredno pod a. kolicio sin. – odvisno od lokalnih razmer.

Praviloma izpeljemo začasno razbremenilno stomo (raje transverzostomo kot ileostomo). Razbremenilni stomi se lahko izognemo pri bolnikih, ki niso bili predoperativno onkološko zdravljeni in pri katerih smo uspeli narediti intraperitonealno, dobro prekrvavljeno anastomozo povsem brez tenzije.

V primeru abdominoperinealne ekscizije, ki je indicirana zaradi prizadetosti levatorno-sfinkternega kompleksa, je treba abdominalni del posega končati lateralno v višini narastišča levatorne muskulature, zadaj v višini trtice, spredaj pa v višini srednjega dela semenskih mešičkov oz. vagine. Paziti je treba, da se ne odpre prostor med mezorektumom in levatorno muskulaturo, ker bi s tem ogrozili prednosti, ki jih sicer prinaša ekstralevatorni pristop.

Obsežni defekt, ki lahko nastane po abdominoperinealni eksciziji, lahko zapolnimo z vezanim režnjem (VRAM režnjem), omentumom, maternico, mrežico, z balonom Folyevega katetra, ki ga kasneje odstranimo ali na druge načine.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto ali laparoskopsko tehniko, odvisno od izkušenj kirurga.

Izjemoma je dovoljena lokalna ekscizija T1 sm1-2 tumorjev (po Kikuchiju: sm1 = invazija površinske 1/3 submukoze, sm2 = invazija srednje 1/3 submukoze), ki so dobro diferencirani in brez limfovaskularne invazije, izključno z uporabo transanalne endoskopske mikrokirurške tehnike (TEM). Transanalna lokalna ekscizija brez endoskopske mikrokirurške tehnike se odsvetuje.

Če tumor prerašča na sosednje organe oz. prerašča mezorektalno fascijo ali v primeru recidivnega raka, se lahko zdravljenje izvaja le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo.

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih karcinomov rektuma in recidivov karcinoma rektuma je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga, usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in danke, urologa, ginekologa, ortopeda in kirurga plastika.

Za dosego R0 resekcije so navadno potrebne multivisceralne monoblok operacije. Pri preraščanju na maternico pri bolnicah opravimo zadnjo izpraznitev medenice rektuma skupaj z maternico in po potrebi zadnjim delom nožnice. Pri preraščanju v mehur, prostato ali sečnico pride v poštev izpraznitev medenice. Pri preraščanju v zadnji del prostate lahko izvedemo samo parcialno resekcijo zadnjega dela prostate. Enako pri omejenem preraščanju v steno mehurja samo parcialno resekcijo stene mehurja. Pri preraščanju v vezikule seminales je možna en-bloc resekcija rektuma z vezikulami.

Preraščanje nazaj v sakrum lahko zdravimo s parcialno resekcijo sakruma. Tumorji, ki vraščajajo v nivo S1 ali S2, so načeloma inoperabilni, razen če reseciramo samo sprednjo stran sakruma. Pri resekcijah sakruma se moramo zavedati nevarnosti prekinitve korenin sakralnih živcev ali ishiadičnega živca v celoti in posledično nevroloških izpadov na spodnji okončini, eno- ali obojestransko.

Pri preraščanju tumorja v lateralno steno medenice pride v poštev razširjena resekcija lateralne stene, skupaj s tumorjem. Tudi pri tej operaciji je nevarnost poškodbe ishiadičnega živca ali njegovih korenin.

Za odstranitev bezgavk v medenici iliaikalno in obturatorno se odločamo le izjemoma takrat, ko gre evidentno za metastatske bezgavke.

Obsežne defekte perinealno lahko krijemo z režnji, največkrat z VRAM režnjem. To je pomembno tudi zaradi celjenja, saj se tkivo perinealno po obsevanju slabše celi kot neobsevano tkivo.

Operacije lokalno napredovalih tumorjev rektuma in recidivov so mutilantne za bolnika, ki mora biti o tem natančno seznanjen pred odločitvijo za poseg.

Operacija mora biti dokumentirana s standardnim operacijskim zapisnikom.

**Pri še nezdravljenih bolnikih s karcinomom rektuma, ki so v ileusu, je potrebna izpeljava razbremenilne stome ali vstavitve opornice v predel tumorja, vse preiskave za zamejitev bolezni in predstavitev na multidisciplinarnem konziliju za odločitev glede nadaljnjega specifičnega onkološkega zdravljenja!**

### Predoperativna radioterapija ali radiokemoterapija

Predoperativno obsevanje z/brez sočasne kemoterapije je standardno zdravljenje bolnikov z rakom danke v srednji in spodnji tretjini stadijev II in III, podskupine bolnikov s stadijem I\* ter podskupine bolnikov s tumorji v zgornji tretjini danke stadijev II in III\*\*. Namen obsevanja je izboljšanje lokalnega nadzora

bolezni.

### Dva načina predoperativnega obsevanja:

- dolg režim s sočasno kemoterapijo (predoperativna radiokemoterapija): Vsi bolniki s tumorji T4, ki potrebujejo obsevanje bezgavnih lož arterije iliake eksterne, so zaradi nižje toksičnosti obsevani z intenziteto modulirajočim obsevanjem (IMRT) ali volumetrično tehniko (VMAT) do celokupnega odmerka (TD) 48,4–54 Gy, v 22–30 frakcijah. Pri ostalih bolnikih uporabimo 3D konformno ali IMRT/volumetrično tehniko do TD 46,2–50,4 Gy, v 22–28 frakcijah;
- kratek režim: obsevanje s TD = 25 Gy v petih zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije. Standardna operacija običajno sledi v desetih dneh od začetka obsevanja, lahko pa so bolniki operirani z odlogom 8–10 tednov.

### Sočasna kemoterapija v času obsevanja:

Sočasno z dolgim predoperativnim obsevalnim režimom prejemajo bolniki kemoterapijo s fluoropirimidini. Prednost ima per os kemoterapija s kapecitabinom, lahko pa bolniki prejmejo intravenozni 5FU/LV v kontinuirani infuziji ali v bolusu.

Izbira režima predoperativnega obsevanja je odvisna od lege tumorja, stadija bolezni, ocene resektabilnosti tumorja, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni. Predoperativna radiokemoterapija ima prednost pred pooperativno, saj omogoča znižanje stadija bolezni in večjo verjetnost radikalne resekcije (R0). Za doseganje dobrega lokalnega nadzora je potrebna nižja obsevalna doza na medenico, saj ni prisotne hipoksije kot je to po operaciji. Toksičnost zdravljenja je nižja, ker se izognemo možnemu obsevanju fiksiranih vijug tankega črevesa zaradi adhezij po operaciji. Možna je tudi višja stopnja ohranitve mišice zapiralke in posledično izboljšana kakovost življenja bolnika.

### \* Stadij I – cT2N0

Predoperativno obsevanje je indicirano:

- pri bolnikih, ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo, lokalni kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju;
- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi lege tumorja ali anatomskih razmer obstaja verjetnost neradikalne resekcije (ogrožena MRF). Z namenom zniževanja stadija ima prednost predoperativna radiokemoterapija, po kratkem režimu pa obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni; kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju.

### \*\* Stadij II in stadij III

Pri tumorjih cT3a N0 in cT2 N1 v zgornji tretjini (spodnji rob tumorja na globini 12 cm ali več od anokutane črte) je indicirana samo operacija, pri nižje ležečih pa predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu.

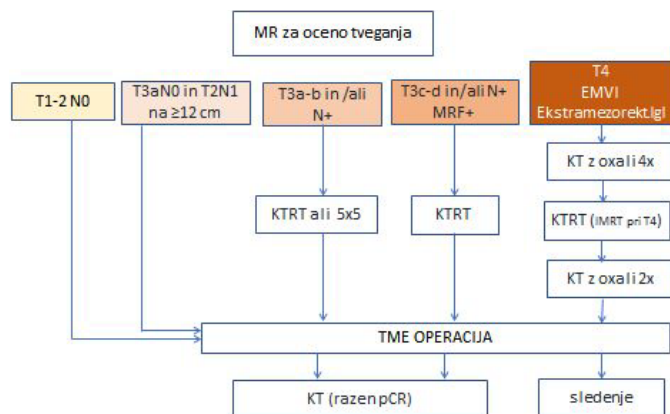
Pri stadiju cT3b in/ali N+ je priporočeno predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu, odvisno od lege tumorja in ogroženosti MRF.

Pri bolnikih z večjim prodorom tumorja v maščevje (cT3c-d) priporočamo dolg predoperativni režim.

Pri bolnikih z ogroženim resekcijским robom se praviloma odločamo za dolg predoperativni režim zdravljenja. Resekcijski rob je ogrožen pri tumorjih z vsaj eno značilnostjo: T4, MRF+ (oddaljenost < 1 mm od MRF) ali ogrožena MRF (oddaljenost ≤ 2 mm od MRF), pozitivne bezgavke izven mezorektuma. Če bolniki niso sposobni za dolg režim predoperativnega zdravljenja, je indicirano obsevanje po kratkem režimu in operacija z odlogom



8–10 tednov.



Slika 2: Algoritem zdravljenja nerazsejanega raka danke\*  
\* Izjeme so navedene v besedilu.

### Tehnika obsevanja

Načrtovanje obsevanja poteka na CT simulatorju, lega bolnika na hrbtno ali po presoji zdravnika na trebuhu. Debelina slikanega reza mora biti 3 mm. Bolniki so simulirani in obsevani po protokolu za polni mehur. Tarčni volumni morajo vsebovati tumor z varnostnim robom in regionalne bezgavke: mezorektalne, presakralne, obturatorne in ob a. iliki interni. Pri tumorjih T4 z večjim vraščanjem v genitourinarne strukture v tarčni volumen vključimo tudi bezgavke ob a. iliki eksterni. Ingvinalne bezgavke vključimo samo pri tumorjih s širjenjem skozi analni kanal do/ preko anokutane linije ali vraščanjem v spodnjo tretjino vagine. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku s fotonim snopom energij 6–10 MV pri IMRT/volumetrični tehniki in 10–15 MV pri 3D konformni tehniki. Dodatek doze dodamo simultano ali zaporedno na tumor, po presoji zdravnika lahko tudi na prizadete bezgavke. Pri kratkem režimu dodatno samega tumorja (polje »boost«) ne obsevamo.

### Pooperativna sistemska kemoterapija

Bolniki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji prejmejo še štirimesečno sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini (5-FU/LV ali peroralni kapecitabin) z ali brez oksaliplatinom (po presoji multidisciplinarnega konzilija). Pri bolnikih s popolnim odgovorom na predoperativno zdravljenje (pT0N0) dodatno pooperativno zdravljenje ni potrebno.

### Uvodna KT

V primeru čakalne dobe na obsevanje več kot štiri tedne lahko bolniki pred začetkom obsevanja prejmejo 1–2 kroga uvodne KT s fluoropirimidini (5-FU/LV ali peroralni kapecitabin). V tem primeru se adjuvantna kemoterapija ustrezno skrajša.

Pri visoki ogroženosti za oddaljen razsoj zdravljenje pričnemo s sistemskim zdravljenjem s fluoropirimidini in oksaliplatinom (5-FU/LV ali kapecitabin). Bolniki tri mesece prejmejo kemoterapijo (3-krat 5-FU ali 4-krat kapecitabin+oksaliplatin), nato priključimo predoperativno RT/KT. V času odloga do operacije sledi še dodatna kemoterapija (1-krat 5-FU ali 2-krat kapecitabin+oksaliplatin). Za tovrstno zdravljenje se odločamo pri bolnikih z eno ali več naslednjih značilnosti: cT4, EMVI+, pozitivne ekstramezorektalne bezgavke.

\* Pri vsakem bolniku se za sistemsko zdravljenje v kombinaciji z oksaliplatinom odločamo individualno, upoštevati je treba splošno stanje bolnika in sočasne bolezni.

### Pooperativna radiokemoterapija

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji karcinoma danke, ki niso bili predoperativno zdravljeni (tj. pred operacijo ugotovljen nižji klinični stadij bolezni, ki ne potrebuje predoperativnega zdravljenja). Opomba: Upoštevati je treba razširjenost bolezni, radikalnost operacije, napovedne dejavnike in sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

### Stanje po primarni transanalni eksciziji ali TEM

1. Pri stadiju T1 N0, kjer negativni napovedni dejavniki (tumorsko infiltrirani kirurški robovi, velikost tumorja > 3 cm, vaskularna invazija in karcinomska limfangioza, tumor sega v spodnjo tretjino mukoze – sm3 invazija (po Kikuchiju: sm3 = invazija notranje 1/3 submukoze), slabo diferencirani tumorji (G3 in/ali v primeru dvoma v kakovost lokalnega kirurškega posega) niso prisotni, je dovolj le opazovanje.
2. Pri stadiju T1 N0 s prisotnimi negativnimi napovednimi dejavniki (glej zgoraj) in pri vseh bolnikih v stadiju T2 N0 ali več (tudi pri tistih brez negativnih napovednih dejavnikov) se priporoča standarden kirurški poseg, ki mu, če je to glede na dokončni patohistološki stadij potrebno po sklepu multidisciplinarnega konzilija, lahko sledi še ustrezno dopolnilno pooperativno zdravljenje. Če bolnik standardni kirurški poseg odklanja ali zanj iz kakršnega koli razloga ni primeren, je indicirana radiokemoterapija.
3. Če je bil lokalni kirurški poseg opravljen, ob tem pa status regionalnih bezgavk ni znan – NX, je treba opraviti MRI medenice. V primeru bolezni N0 glej prejšnji dve alineji, v primeru sumljivih ali po slikovnih preiskavah nedvoumno pozitivnih bezgavk pa je indicirana predstavitev na multidisciplinarnem konziliju, ki se odloči ali o primarni standardni operaciji ali o predoperativni radiokemoterapiji, ki ji sledi standardna operacija (odvisno od ocenjenega stadija T in N, glej poglavje o predoperativnem zdravljenju).

### Stanje po primarni standardni operaciji

Pri bolnikih po primarni radikalni resekciji karcinoma danke je pri patološkem stadiju II (T 3-4 N0 M0) ali III (T 1-4 N+ M0) indicirano zdravljenje s pooperativno radiokemoterapijo. Opomba: Upoštevati je treba sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

Izjeme so bolniki po operaciji raka danke v zgornji tretjini (spodnji rob tumorja 12 cm ali več od anokutane linije) in z ugodnimi napovednimi dejavniki – patohistološki stadij pT3 (s prodorom tumorja < 1 mm v perirektalno maščevje – T3a po smernicah ESMO) N0 M0 in pT2 N1a-b M0, G1-2, številno pregledanih bezgavk ≥ 12, nepoškodovan mezorektum in oddaljenost tumorja od radialnega roba ≥ 2 mm. Ti bolniki imajo nizko tveganje za lokalno ponovitev bolezni, zato pooperativno obsevanje ni potrebno. Zdravljeni so lahko le z operacijo in pooperativno kemoterapijo – glej smernice za dopolnilno zdravljenje karcinoma kolona.

### Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD = 50,4 Gy, s tem, da

spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo. Pri bolnikih, operiranih z abdominoperinealno resekcijo, je v obsevalni volumen zajeta tudi brazgotina v perineju.

#### Kemoterapija:

Pooperativno zdravljenje s fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU z levofolinom, med obsevanjem dozo prilagodimo) traja šest mesecev. Pri visoko rizičnih bolnikih je glede morebitnega dodatka oksaliplatina potrebno mnenje multidisciplinarnega konzilija.

### SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

#### Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma debelega črevesa in danke je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitve, kakšni bodo nadaljnji postopki z bolnikom.

Napotnice, ki spremljajo kirurške resektate, so pogosto pomanjkljive. Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica, so:

- tip operacije;
- lokacija tumorja;
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene;
- podatki o morebitni KVČB (patohistološki izvidi, laboratorij, v katerem so bile preiskave opravljene) in družinski obremenjenosti z rakom;
- predoperativni (klinični) stadij tumorja;
- predoperativna terapija (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o točni lokaciji tumorja!).

#### Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma kolona in rektuma

##### Makroskopski:

- Lokacija tumorja;
- Velikost (največji premer) tumorja;
- Perforacija tumorja;
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba;
- Položaj tumorja glede na zavihek peritoneja (pri tumorjih rektuma);
- Razdalja do zobate črte (pri abdominoperinealni eksciziji);
- Ravnina, v kateri poteka kirurški radialni rob (pri tumorjih rektuma): mezorektalna, intramezorektalna, muskularis proprija:
  - Pri abdominoperinealnih ekscizijah ocenimo tudi ravnino,

v kateri poteka radialni rob v področju levatorjev oz. sfinktrov: ekstralevatorska, sfinktrska, intrasfinktrska/submukozna/perforacija.

##### Mikroskopski:

- Histološki tip tumorja
  - Uporabljamo klasifikacijo WHO. Daleč najpogostejši tip je adenokarcinom brez drugih oznak; redkeje so posebne različice: mucinozni karcinom ( $z > 50\%$  ekstracelularnega mucina), pečatnocelični karcinom ( $z > 50\%$  pečatnic), medularni karcinom, serirani adenokarcinom in mikropapilarni adenokarcinom ter adenoskvamozni, vretenastočelični, nevroendokrini in nediferencirani karcinom.
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
  - Po priporočilih WHO gradiramo le adenokarcinome brez drugih oznak, posebnih tipov pa ne.
- Obseg lokalne invazije (pT)
  - Pri tumorjih pT3 natančno izmerimo tudi globino invazije v perikolična/perirektalna tkiva (v milimetrih);
  - Status resekcijjskih robov (intestinalnega in radialnega);
  - Razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja 1 mm ali manj, šteje resekcijsko za neradikalno.
- Status bezgavk (število metastatskih in število vseh histološko verifikiranih bezgavk)
  - Določimo tudi število tumorskih depozitov (satelitnih nodusov).
- Invazija v intramuralne in/ali ekstramuralne vene
- Perinevralna invazija
- Karcinomska limfangioza
- Ocena regresije tumorja (po neoadjuvantni terapiji)
  - Uporabljamo petstopenjsko delitev po Dworaku: 0: brez regresije, 1: prevladuje vitalno tumorsko tkivo, 2: prevladuje fibroza, 3: redke tumorske celice, 4: popolna regresija.
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Druge bolezenske spremembe (npr. KVČB, polipi)

##### Drugi:

- Imunohistokemotične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo;
- Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC);
- Ocena radikalnosti resekcije.

#### Zaželeni neobvezni dodatni podatki:

##### Makroskopski:

- Fotodokumentacija resektata;
- Dimenzije resektata;
- Natančna lokacija prizadetosti radialnega roba pri tumorjih rektuma.

##### Mikroskopski:

Priimek in ime bolnika ..... Datum rojstva .....

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek ..... Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo ..... Številka biopsije .....

Datum sprejema vzorca..... Datum avtorizacije izvida ..... Patolog.....

Obseg operacije / tip vzorca .....

Neoadjuvantno zdravljenje:  ne  da  ni podatka

Tumor odkrit v presejalnem programu:  ne  da  ni podatka

V resektatu skupne dolžine ..... cm so zajeti:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- omentum
- drugo .....

Lokacija tumorja:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- nedoločljivo

Največji premer tumorja:

- .....mm
- nedoločljivo zaradi .....

Perforacija tumorja:

- Ne
- Da, v področju seroze
- Da, v retro/infraperitonealnem področju
- nedoločljivo zaradi .....

Legat tumorja glede na zavitek seroze:

- (za tumorje rektuma):**
- nad zavihkom
  - v višini zavihka
  - pod zavihkom
  - nedoločljivo zaradi .....

Radialni kirurški makroskopsko poteka:

- (za tumorje rektuma):**
- v ravnini mezorektalne fascije
  - v intramezorektalni ravnini
  - v ravnini muskularis proprije

Oddaljenost tumorja od zobate črte:

- (za abdominoperinealne resekcije)**
- .....cm
  - tumor prerašča zobato črto

Histološki tip tumorja:

- Adenokarcinom brez drugih oznak
- Mucinozni karcinom
- Pečatnocelični karcinom
- Mucinozni karcinom
- Medularni karcinom
- Nevroendokrini karcinom visoke stopnje
  - velikocelični
  - drobnocelični
- Mikropapilarni karcinom
- Serirani adenokarcinom
- Kribriformni adenokarcinom komedo tipa
- Adenoskvamozni karcinom
- Skvamozni karcinom
- Nediferencirani karcinom
- Drugo .....

Stopnja diferenciacije tumorja:

- dobro diferenciran
- zmerno diferenciran
- slabo diferenciran
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

Lokalna razširjenost tumorja:

- ni tumorja (pT0)
- v submukozo (pT1)
- v muskularis proprijo (pT2)
- v perikolična/perirektalna tkiva (pT3)
  - globina invazije preko m.proprije ..... mm
- preraščanje seroze (pT4a)
- v okolne organe/strukture (pT4b)
  - .....( organ / struktura)

Invazija v vene:

- ne
- da, intramuralno
- da, ektramuralno

Karcinomska limfangioza:

- ne
- da

Perinevralna invazija:

- ne
- da

**\*Limfocitna infiltracija:**

Intratumska:

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)  
 izrazita (≥3 na 1 PVP)

Peritumska (Crohnu podobna):

- ne  
 blaga/zmerna  
 izrazita

**\*Rob tumorja:**

- infiltrativen  
 ekspanziven

**\*Brstenje tumorja ('budding')**

- ne  da

**Ocena odgovora tumorja na neoadjuvantno terapijo:**

- ne ocenjujemo  
 brez znakov regresije (Dworak 0)  
 regresija s prevladujočim tumorjem (Dworak 1)  
 regresija s prevladujočo fibrozo (Dworak 2)  
 redke rezidualne tumorske celice (Dworak 3)  
 brez rezidualnih tumorskih celic (Dworak 4)

**Oddaljenost tumorja od bližjega intestinalnega roba:**

- tumor v robu  
 ≤ 0,1 cm  
 .....cm

**Oddaljenost tumorja od radialnega roba:**

- tumor v robu  
 ≤ 0,1 cm  
 .....cm

Število vseh regionalnih bezgavk: .....

Število bezgavk z metastazami: .....

Število tumorskih depozitov/satelitov: .....

**Histološko potrjene oddaljene metastaze:**

- ne  
 da .....(lokacija)

**Druge bolezenske spremembe**

- Polipi (tip, število): .....  
 FAP  
 KVČB  
 ulcerozni kolitis  
 Crohnova bolezen  
 neopredeljeno  
 divertikli  
 sinhroni karcinom(i)  
 drugo .....

**Patološki stadij (TNM, 8. izdaja UICC):**

\* zaželeni neobvezni dodatni podatki.

(y)pT ..... (y)pN ..... (y)pM .....

**Imunohistokemija za MMR proteine:****MLH1**

- barvanje ni opravljeno  
 ohranjena ekspresija  
 izguba ekspresije  
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži) .....

**MSH2**

- barvanje ni opravljeno  
 ohranjena ekspresija  
 izguba ekspresije  
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži) .....

**MSH6**

- barvanje ni opravljeno  
 ohranjena ekspresija  
 izguba ekspresije  
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži) .....

**PMS2**

- barvanje ni opravljeno  
 ohranjena ekspresija  
 izguba ekspresije  
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži) .....

**Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:**

ni izgube ekspresije MMR proteinov – verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 – priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promotorja MLH1 (prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH6). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH6). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v PMS2). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

- Brstenje tumorja.

Slika 3: Standariziran obrazec poročanja patohistološkega resektata pri raku debelega črevesa in danke:

Slika 3: Standariziran obrazec poročanja patohistološkega resektata pri raku debelega črevesa in danke:

### Lokalne ekscizije

Odločitev o tem, ali je lokalna ekscizija zgodnjega karcinoma zadostna ali pa je potrebno dodatno kirurško zdravljenje, je odvisna predvsem od histopatoloških lastnosti tumorja.

Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah karcinoma debelega črevesa in danke, so:

- Lokacija tumorja in tip vzorca (polipektomija, EMR, ESD, transanalna ekscizija);
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost;
- Histološki tip morebitnega preeksistentnega polipa;
- Histološki tip karcinoma;
- Stopnja diferenciacije (gradus);
- Globina invazije preko muskularis mukoze;
- Horizontalni premer karcinoma;
- Invazija v limfne in/ali krvne žile;
- Tumorsko brstenje („budding“);
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom).

### Določanje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) in mutacij genov RAS in BRAF

Okrog 15 odstotkov rakov debelega črevesa in danke kaže visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H), ki je posledica defekta v izražanju proteinov za popraviljanje neujemanja DNK (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. V večini primerov (12 %) gre za sporadične tumorje, kjer je vzrok za MSI epigenetska (somatska) hipermetilacija promotora gena MLH1, redkeje (3 %) pa gre za tumorje v sklopu Lynchevega sindroma, kjer je vzrok za MSI zarodna mutacija enega od MMR genov.

Histopatološke lastnosti, ki kažejo, da gre morda za mikrosatelitno nestabilen tumor, so: številni intraepitelijski limfociti, peritumorski Crohnu podobni limfocitni infiltrati in mucinozen, medularni ali nediferenciran oz. slabo diferenciran tip karcinoma.

Določanje statusa MSI (ki ga opravimo z molekularnogenetskimi preiskavami) oziroma MMR (ki ga opravimo z imunohistokemičnimi preiskavami) ni pomembno le za odkrivanje bolnikov z Lynchevim sindromom, temveč ima tudi prognostični in prediktivni pomen. Prognoza mikrosatelitno nestabilnih tumorjev je ugodnejša kot pri mikrosatelitno stabilnih tumorjih, kar še posebej velja za tumorje v stadiju II. Navedeni tumorji pa se slabo odzivajo na terapijo s fluoropirimidini in bodo v prihodnje kandidati za zdravljenje z imunoterapevtiki.

Zanesljivost molekularnih in imunohistokemičnih metod za določanje statusa MSI oziroma MMR je podobna, metodi se štejeta za enakovredni.

Določanje mutacij gena *BRAF* je pomembno za prognozo: ta je pri tumorjih s prisotno aktivacijsko mutacijo V600E slabša kot pri tistih brez mutacije. Pomembno je tudi pri opredelitvi mikrosatelitno nestabilnih tumorjev. Mutacija *BRAF* je izražena v več kot polovici sporadičnih tumorjev, izjemno redka pa je pri tumorjih

v sklopu Lynchevega sindroma, zato njena prisotnost ta sindrom praktično izključuje.

Določanje mutacij genov *RAS* (*KRAS* in *NRAS*) je nujno pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke pred uvedbo biološkega zdravljenja. Pri tumorjih z aktivacijskimi mutacijami v *RAS* genih je namreč zdravljenje z inhibitorji receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) neučinkovito.

### KIRURGIJA JETRNH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

#### 1. Splošni principi pristopa pri bolniku s sumom na zasevke jeter zaradi raka DČD:

- Če pri bolniku z rakom DČD z eno od slikovnih preiskav (UZ, CT, MR) odkrijemo eno ali več tumoroznih tvorbo v jetrih, lahko utemeljeno sumimo, da gre za jetrne zasevke raka DČD. **Histološka oz. citološka verifikacija najdenih zasevkov ni indicirana!** Izjemoma se za verifikacijo odločimo po mnenju multidisciplinarnega onkološkega konzilija.
- Ko ugotovimo zasevke hkrati s primarnim tumorjem ali pred tem, govorimo o sinhronih; o zgodnjih metahronih, **če jih** ugotovimo do 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja; o poznih metahronih zasevkih pa, če jih ugotovimo več kot 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja;
- Vsak bolnik z jetrnimi zasevki (resektabilnimi ali »neresektabilnimi«), z ali brez razsoja po ostalih organih, naj bo predstavljen na multidisciplinarnem onkološkem konziliju, kjer se odločamo glede vrste in strategije zdravljenja;
- Trenutno velja, da le kurabilna (R0) kirurška resekcija (> 1 mm varnostnega robu) jetrnih zasevkov nudi možnost dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje tudi preko 50 %);
- Zdravljenje jetrnih zasevkov je multimodalno in interdisciplinarno. V diagnostično terapevtski postopek na multidisciplinarnem konziliju morajo biti vedno vključeni jetrni kirurg, onkolog internist, onkolog radioterapevt, radiolog in praviloma tudi interventni radiolog, ki bodo ustrezno moderirali celoten postopek zdravljenja;
- Načeloma velja, da sta za bolnike iz osrednje in zahodne Slovenije odgovorna oba konzilija v Ljubljani (v UKC Ljubljana in na OI Ljubljana), za tiste iz SV Slovenije pa onkološki konzilij v UKC Maribor. Ob tem velja možnost svobodne izbire bolnika. Na željo bolnika je ta lahko obravnavan na katerem koli konziliju;
- Izvedba jetrne resekcije se izvaja v enotah za jetrno kirurgijo v vseh treh centrih, kjer naj se takšne operacije izvajajo (v UKC Ljubljana, UKC Maribor ali OI Ljubljana);
- Vsak bolnik s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki, ki prejema neoadjuvantno kemoterapijo z namenom doseči resektabilnost, mora biti predstavljen na konziliju po tretjem ciklusu oz. najkasneje po petem ciklusu kemoterapije oz. po dveh oz. štirih mesecih (glede na vrsto kemoterapije).

#### 2. Splošni podatki, potrebni pred operacijo na jetrih zaradi JZRDD

- Opredelitev splošne sposobnosti bolnika (ocena po WHO, ASA, Karnofski);
- Opredelitev onkoloških prognostičnih pokazateljev (npr.: Fong score ...);
- Običajne laboratorijske preiskave + EKG;
- Tumorski markerji: CEA;
- CT pljuč v okviru zamejitvenih preiskav;
- Po potrebi še dodatna diagnostika v smislu optimalizacije bolnikovega stanja za operativni poseg (npr. kardiolog, gastroenterolog – hepatolog, diabetolog, nutricionist, fiziater ...).

#### 3. Ocena funkcije jeter pred resekcijo jeter

- je do določene mere možna na osnovi preprostih laborato-

rijskih preiskav (nivo holesterola v krvi, protrombinski čas, albumini, bilirubin, indio cianin green (ICG) test);

- pri razširjenih resekcijah (> 3 jetrne segmente) je treba oceniti volumen in funkcijo preostanka jeter s pomočjo CT volumetrije jeter in ICG test, npr. LiMON. Priporoča se, da se v primeru embolizacije ali ligature ene od vej vene portae ali v primeru ALPPS izvede tudi funkcijska scintigrafija jeter (»HIDA scan«).

#### 4. Podatki o primarnem tumorju

Pred vsakim posegom na jetrih zaradi jetrnih zasevkov je potrebna endoskopska in CT in/ali MR zamejitev primarnega tumorja (pri sinhronih) ali izključitev recidiva oziroma novega tumorja (pri metahronih).

#### 5. Opredelitev sumljivih jetrnih sprememb in izključitev zunaj jetrnih zasevkov

##### a. Slikovna diagnostika:

Opredeliti je treba velikost, število, lokalizacijo in odnos glede na anatomske strukture v jetrih in s sosednjimi organi (žilne in žolčne cevne strukture). Slikovne preiskave, ki so standard:

- CT jeter s kontrastom (nativno, arterijska faza, portalna faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih);
- MR jeter s hepatospecifičnim kontrastom (nativno, arterijska faza, portalno-venska faza, pozna venska faza in hepatospecifična faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih).

##### b. Izključitev zunaj jetrnih zasevkov:

Zasevke v pljučih izključujemo s CT pljuč. V primeru suma na razsoj bolezni zunaj pljuč in jeter je, glede na mnenje konzilija, lahko indiciran PET CT.

##### c. Dodatna diferenciacija morfološko nejasnih jetrnih lezij:

Dodatne preiskave pri nejasnih spremembah v jetrih so redko potrebne in jih izvedemo na osnovi priporočila multidisciplinarnega onkološkega konzilija (npr. EUZ jeter s kontrastom, punkcijska verifikacija ...).

#### 6. Indikacija, pristop in možnosti povečanja preostanka jeter pri resekciji jeter zaradi jetrnih zasevkov

##### a. Indikacija za resekcijo:

- tehnično izvedljiva R0 resekcija;
- ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je vsaj 30 odstotkov izhodiščnega zdravega jetrnega parenhima. Pri določenih bolnikih je treba ohraniti več kot > 40 odstotkov (KT, maščobno spremenjena jetra) in v primeru cirotično spremenjenih jetrih > 50 odstotkov jetrnega tkiva;
  - obseg (ne indikacije) jetrne resekcije opredeljuje velikost, število in lega zasevkov;
  - splošna sposobnost bolnika je primerna za jetrno resekcijo.

##### b. Kontraindikacije za resekcijo jeter pri JZRDD:

- S tehničnega vidika predstavlja absolutno kontraindikacijo stanje, ko ne moremo izvesti R0 resekcije z ohranitvijo vsaj 30 odstotkov jeter, in neobvladljivo zunaj jetrno obolenje.

##### c. Operativni pristop za resekcije na jetrih je lahko:

- klasičen z laparotomijo;
- minimalno invaziven z laparoskopsko metodo.

#### d. Težavo premajhnega volumsko-funkcionanega prihodnjega preostanka jeter lahko rešujemo:

- interventno radiološko z embolizacijo kontralateralne vene porte;
- kirurško z ligaturo kontralateralne vene porte;
- kirurško s postopkom »ALPPS« z ali brez predhodnega zaprtja kontralateralnega portalnega venskega sistema.

#### 7. Strategija kirurškega zdravljenja:

Načeloma naj velja, da je strategija zdravljenja dogovorjena na onkološkem multidisciplinarnem konziliju! Upoštevati je treba bolnikovo splošno sposobnost za predvideno operacijo, kirurško-tehnični vidik in globalni onkološki prognostični vidik (npr. Fong score ...).

##### a. Kirurška strategija zdravljenja metahronih jetrnih zasevkov:

- Pri resektabilnih metahronimi zasevkih obstajajo tri možnosti:
  - takojšnja resekcija jetrnega zasevka (PS 0, tehnično enostavna resekcija, ugodna prognoza);
  - takojšnja resekcija jetrnega zasevka → adjuvantna KT (manj ugodna prognoza);
  - KT → resekcija → KT.

##### b. Kirurška strategija zdravljenja glede trenutka jetrne operacije in prioritete organa zdravljenja pri sinhronih jetrnih zasevkih (jetra ali črevo):

- Načeloma bo večina bolnikov zdravljena po principu perioperativnega onkološkega zdravljenja.
- Simultana resekcija sinhronih jetrnih zasevkov in primarnega tumorja je indicirana pri bolnikih v dovolj dobrem splošnem stanju in ko ne gre za dve »major resekciji« (npr.: resekcija 3 ali več segmentov jeter, resekcija rektuma), kjer je tveganje za višjo stopnjo perioperativne obolevnosti in umrljivosti pomembno večje.
- Strategija jetra najprej (»liver first, reverse approach«) je smiselna pri asimptomatskih rakih danke, pri katerih je zamejitev na danki takšna, da potrebujejo neoadjuvantno onkološko zdravljenje, jetrni zasevki pa so še resektabilni.
- Primarni tumor najprej (»delayed liver resection«, »staged procedure«) je najpogostejši način zdravljenja. Jetrna resekcija se izvede z 2–3 mesečnim zamikom po resekciji primarnega tumorja in perioperativne KT.

#### 8. Bolniki z neresektabilnimi jetrnimi zasevki:

Začnemo s sistemskim zdravljenjem (KT in/ali tarčnimi zdravili). Pri 10 do 20 odstotkih bolnikov dosežemo regres bolezni, da je mogoča R0 resekcija.

#### 9. Nekirurške - lokoregionalne in ablativne tehnike:

- Pri izbranih bolnikih, ki niso primerni za resekcijo, lahko uporabimo lokoregionalne in ablativne metode zdravljenja jetrnih zasevkov, kot so: radiofrekventna ablacija, mikrovalovna ablacija, elektrokemoterapija, ireverzibilna elektroporacija, krioterapija, kemoembolizacija, radioembolizacija in stereotaktična radioterapija (SBRT). Izvajamo jih kot samostojno zdravljenje ali komplementarno ob resekciji jeter (neugodno, globoko ležeče manjše zasevke).

#### 10. Priprava bolnika na operacijo zajema:

- Splošna priprava po protokolu ERAS;
- Antibiotična profilaksa s širokospektralnimi antibiotiki, delujočimi proti aerobom in anaerobom po priporočilih za antibiotično profilakso;
- Antitrombotična profilaksa na predvečer operacije;
- Nastavitev centralnega venskega kanala;
- Nastavitev epiduralnega katetra.

### 11. Spremljanje bolnika po resekciji jeter:

Bolniki po operaciji jetrnih zasevkov naj bodo spremljani najmanj 10 let po zdravljenju. Spremljanje vključuje določitev CEA ob vsakem kliničnem pregledu in slikovne preiskave s CT/MR jeter in CT pljuč. Prva slikovna preiskava je CT jeter tri mesece po resekciji jeter in nato ponovno čez šest mesecev in nato na šest mesecev prva tri leta, po treh letih pa na šest do 12 mesecev. CT pljuč naj se opravi 1-krat letno (načeloma hkrati s CT jeter). V vmesnem obdobju med posameznimi CT preiskavami jeter se poleg tumorskih markerjev opravi tudi UZ jeter.

Intenziteta spremljanja je po petih letih lahko prilagojena bolniku oz. stopnji agresivnosti obolenja.

Z vsako reresekcijo jetrnega zasevka se začne »novo obdobje« sledenja.

### LOKALNO NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

#### SBRT

Standardno zdravljenje resektabilnih zasevkov je kirurška resekcija.

**Če bolnik ni kandidat za operacijo ali se predvideva, da resekcija ne bi bila radikalna, uporabljamo neinvazivne postopke zdravljenja jetrnih zasevkov.**

**Stereotaktična radioterapija ali stereotaktična radioablacija (SBRT)** je novejša tehnika obsevanja, ki omogoča natančno posredovanje visoke doze obsevanja na tarčni volumen z minimalno dozno obremenitvijo sosednjih zdravih tkiv. Gre za neinvazivno metodo zdravljenja, kjer anestezija ni potrebna, zdravljenje je praviloma ambulantno. Pri tem uporabimo eno do nekaj frakcij obsevanja (praviloma tri frakcije). Omogoča od 70- do 100-odstotno lokalno kontrolo prvo leto in 60- do 90-odstotno drugo leto po SBRT. Ima zadovoljiv toksični profil z 1- do 10-odstotno G3-4 toksičnostjo.

Indikacije za SBRT jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke:

- Velikost zasevkov: ≤ 6 cm;
- Število zasevkov: ≤ 4;
- Brez aktivne ekstrahepatične bolezni;
- > 700 cc zdravih jeter;
- Fokalni TU;
- > 5 mm oddaljenost od lumna črevesja.

Tabela 1. Kriteriji za SBRT po Scorsetti s sod.

BOLNIKI			
	Primerni	Mejni	Neprimerni
Število zasevkov	< 3	4	> 4
Velikost zasevkov (v cm)	1-3	3-6	> 6

### BOLNIKI

Oddaljenost od OAR (v mm)	> 8	5-8	< 5
Funkcija jeter	Child A	Child B	Child C
Zdrav jetrni parenhim (cc)	> 1000	700-1000	< 700

Najnižjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo centralno: stran od črevesja, reber in biliarnega trakta. Nizko stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo v zgornjih lateralnih jetrih, srednjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki ležijo centralno ob biliarnem traktu in visoko stopnjo tveganja za zaplete ob SBRT imajo lezije, ki ležijo v bližini želodca in črevesja.

### Intervencijska radio-onkologija jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke

#### Perkutane lokalne ablativne metode

Perkutane ablativne metode (PAM) izvajamo pod nadzorom računalniške tomografije (CT), cone beam CT, ultrazvoka ali kombinacijo teh metod. Najbolj razširjena perkutana ablativna metoda pri nas in v svetu je radiofrekvenčna ablacija (RFA). V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti mikrovalovne ablacije (MWA). Prednost MWA v primerjavi z RFA je, da je učinek metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka (heat-sink effect), da je področje ablacije večje in da je čas ablacije krajši. PAM izvajamo pri bolnikih, ki imajo v jetrih največ štiri zasevke, premera do 3 oziroma 5 cm.

Priporočila: perkutane ablativne metode

- Pri bolnikih s samo neresektabilnimi metastazami jeter ali OMD pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode, kot sta RFA ali MWA. Odločitev je treba sprejeti z MDT, ki temelji na lokalnih izkušnjah, značilnosti tumorjev in glede na želje pacientov.
  - Pri bolnikih z neresektabilnimi zasevki pljuč ali OMD pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode;
- PAM se lahko uporabljajo samostojno ali skupaj s kirurško resekcijo ali sistemsko kemoterapijo s ciljem uničenja vseh vidnih metastaz.

#### Perkutane lokalne intraarterijske metode

Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z intraarterijskimi metodami intervencijske onkologije, kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolization*, TACE) in radioembolizacija (angl. *selective intraarterial radioembolization*, SIRT). Za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. *drug eluting beads*), ki nase zelo dobro veže citostatik irinotekan. Poseg se imenuje DEBIRI (angl. *drug eluting beads irinotecan*) TACE. Pri unilobarni bolezni načrtujemo dva posega DEBIRI v razmaku štirih tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo štiri posege v razmaku dveh tednov.

Pri SIRT lokalno perkutano intraarterijsko apliciramo radioaktivni itrij (Y90), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40-60 μ). Nekroza tumorja je posledica β sevanja Y90. Prednost posega predstavlja dejstvo, da ga je možno večkrat varno ponoviti.\*

Priporočila lokalne intraarterijske metode

- Bolnike s neresektabilnimi metastazami jeter ali OMD

lahko zdravimo z DEBIRI in SIRT, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja.

- Unilobarno zdravljenje jetrnih zasevkov s SIRT omogoča istočasno kontralateralno hipertrofijo, podobno kot imamo pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega je SIRT dobra alternativa pri pacientih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije.

\* V postopku registracije pri ZZZS.

### Embolizacija portalne vene (EPV)

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri pacientih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov CRC. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 odstotkov celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima zaradi kemoterapije ali ciroze jeter je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije okrog 30 odstotkov oziroma 40 odstotkov. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter preverimo tri do šest tednov po embolizaciji s pomočjo računalniško tomografske (CT) - ali magnetno resonančne (MR) volumetrije.

#### Sledenje po perkutanih ablativnih metodah

CT ali MR s kontrastnim sredstvom so priznane standardne metode za ocenjevanje učinka zdravljenja. Slike preiskav, pridobljene štiri tedne po PAM, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (kompletni odgovor) s PAM vključuje preglede s CT ali MR na tri do štiri mesece.

#### Sledenje po TACE

Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo dva meseca po zadnjem posegu s 3-faznim CT ali MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom, pri tem uporabljamo RECIST kriterije z morebitnimi modifikacijami. Ko je objektivni odgovor dosežen, kontroliramo bolnika s CT ali MR na tri do štiri mesece prvo leto, nato vsakih šest mesecev naslednje leto. Ob progresu bolezni multidisciplinarno ocenimo možnost ponovnega posega.

#### Sledenje po SIRT

Za oceno odgovora na zdravljenje po SIRT uporabljajo kombinacijo kriterijev Choi, RECIST in mRECIST. Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo dva meseca po posegu. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MR na tri do štiri mesece prvo leto, kasneje kot pri sledenju kurativnega zdravljenja zasevkov.

## SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVTIVJO RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

### Osnovni principi

Za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, biomarkerjev KRAS, NRAS in BRAF, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali le paliacija.

Pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa, pri tumorjih danke pa razbremenilno stomo ali vstavitev opornice. Dodatno predoperativno zdravljenje je pri tumorjih danke odvisno od odločitve multidisciplinarnega konzilija.

Pri bolnikih z resektabilnim solitarnim zasevkom v jetrih ali

pljučih priporočamo operacijo le tega, pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko terapijo, če klinično stanje bolnika to dopušča. Po zdravljenju s sistemsko terapijo vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.

Pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke je potrebna določitev mutacij v genih KRAS, NRAS in BRAF. Če ni bila določena MMR ali MSI ob primarni diagnozi, jo je treba določiti ob ugotovitvi metastatske bolezni, za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti-PD1 monoklonalnimi protitelesi v primeru MSI-H ali dMMR\*.

\* Po registraciji anti-PD1 monoklonalnih protiteles v primeru MSI-H ali dMMR pozitivnega metastatskega raka debelega črevesa in danke s strani EMA in umestitvi anti-PD1 monoklonalnih protiteles na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja.

Standardno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in tarčnimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI,

XELOX, FOLFOXIRI), v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuksimab, bevacizumab, panitumumab, v drugi liniji pa lahko FOLFIRI tudi z afliberceptom). Cetuksimab in panitumumab lahko uporabljamo tudi v monoterapiji. V monoterapiji uporabljamo tudi citostatik trifluridine+tipiracil in tarčno zdravilo regorafenib.

Če radikalno zdravljenje zaradi obsežne metastatske bolezni ali sistemskega zdravljenja zaradi slabe splošne zmogljivosti, pomembnih sočasnih bolezni, ni možno, so bolniki zdravljeni paliativno z namenom lajšanja težav, ki jih povzročajo ponovitve (bolečine, krvavitve, težave z odvajanjem blata ipd.). V poštev pridejo paliativni kirurški posegi ali obsevanje ali le ustrezna simptomatska terapija.

### Zdravljenje lokoregionalne ponovitve raka danke

V primeru ponovitve raka danke se za način zdravljenja odločamo individualno. Izbor je odvisen od lokoregionalne razširjenosti bolezni in morebitne prisotnosti oddaljenih zasevkov, ocene o resektabilnosti recidiva, od vrste že prejetega zdravljenja ter od bolnikovih težav, splošnega stanja in sočasnih bolezni.

#### Bolniki, ki primarno niso bili zdravljeni z obsevanjem:

Pri teh bolnikih je indicirano predoperativno zdravljenje, praviloma z dolgim režimom obsevanja s sočasno kemoterapijo in odlogom do operacije (veljajo načini kot pri primarnem zdravljenju lokoregionalno napredovalih rakov danke).

#### Bolniki, ki so bili primarno zdravljeni z obsevanjem:

Za ponovno predoperativno obsevanje se odločimo, če je to izvedljivo glede na časovni interval od primarnega obsevanja, obseg bolezni in že prejeta doza okolišnjih tkiv.

V tumorski tarčni volumen (GTV) vključimo recidiv in znane patološke bezgavke. Planirni tarčni volumen (PTV) generiramo z robom 2–3 cm okoli GTV. Bolniki so obsevani dvakrat dnevno z dozo 1,2 Gy na frakcijo, do skupne doze 30–40,8 Gy. Ob tem prejemajo sočasno kemoterapijo s 5-FU ali kapecitabinom. Razmak med dnevniema frakcijama obsevanja mora biti vsaj šest



ur. Uporabljamo IMRT ali 3D-konformno tehniko obsevanja.

Operacija sledi 8–10 tednov po zaključenem predoperativnem zdravljenju.

Če obsevanje ni možno, svetujemo pri resektabilnih recidivih karcinoma danke operacijo, pri neresektabilnih pa ustrezno paliativno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurški poseg, pretehtamo možnost (ponovnega) paliativnega obsevanja tumorja.

### Primarna oligometastatska bolezen:

#### - Sinhrono pljučne metastaze:

- RESEKTABILNA SOLITARNA METASTAZA → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučne metastaze, nato sistemsko zdravljenje šest mesecev. Če bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnega zasevka.
- ŠTEVILNE PLJUČNE METASTAZE → sistemsko zdravljenje: resektabilne → operacija. Če bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnih zasevkov.

Če so zasevki neresektabilni → sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen.

#### - Sinhrono resektabilne jetrne metastaze:

##### Rak debelega črevesa:

Radikalna resekcija primarnega tumorja in sinhrona/metahrona operacija metastaz in nato sistemsko zdravljenje šest mesecev.

ali

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2–3 mesece, čemur sledita operacija primarnega tumorja in metastaze ter pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Radikalna resekcija primarnega tumorja debelega črevesa, čemur sledi XELOX ali FOLFOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2–3 mesece, čemur sledi operacija metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

##### Rak danke:

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil, ki ji sledi predoperativno obsevanje po kratkem režimu in v času odloga do operacije še drugi del kemoterapije (v skupnem trajanju 3–4 mesece). Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmajo še tri mesece sistemsko zdravljenje.

ali

Radikalna resekcija metastaz, čemur sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI za tri mesece in predoperativno obsevanje po kratkem režimu v času pavze med sistemskim zdravljenjem ali predoperativna radiokemoterapija po dolgem režimu. Sledita operacija primarnega tumorja in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Predoperativno obsevanje po kratkem režimu (\*ali kemoradioterapija), ki ji sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX



Slika 4: Algoritem možnosti zdravljenja oligometastatskega raka danke

#### - Sinhrono neresektabilne metastaze:

Začnemo s sistemskim zdravljenjem, nato pa glede na učinkovitost le tega po ponovnih zamejitvenih preiskavah pretehtamo možnost resekcije. Če so metastaze resektabilne, sledi operacija primarnega tumorja in metastaz, nato nadaljujemo s sistemskim zdravljenjem do skupnega trajanja šest mesecev. Če po ponovnih zamejitvenih preiskavah bolezen ostaja neresektabilna, nadaljujemo s paliativnim zdravljenjem glede na odziv bolezn, po smernicah za polimetastatsko bolezen.

Opomba: V primeru obstruktivnih težav svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja debelega črevesa, v primeru neresektabilnega tumorja ali tumorja danke pa le razbremenilno stomo ali vstavitve opornice. Pri primarnem tumorju v danki svetujemo predoperativno/paliativno obsevanje glede na možnost resekcije in simptome.

**Pri vseh bolnikih je potrebna slikovna ocena učinkov zdravljenja na 2–3 mesece!**

### HIPEC

Znano je, da približno pri 40 odstotkih bolnikov z RDČD v naravnem poteku bolezn pride do nastanka karcinoze peritoneja (KP). KP je lahko izolirana, lahko pa je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Predstavlja glavni vzrok simptomatike bolnikov v smislu malignih zapor črevesa in ascitesa, ki vodita v poglobljeno anoreksijo in stopnjevanje bolečin. Tradicionalno je bila KP pri bolnikih z RDČD razumljena kot terminalna faza bolezn, saj je bilo preživetje bolnikov okoli šest mesecev.

Peritonektomija oz. citoreduktivna kirurgija s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja skrbno izbranih bolnikov zaradi KP, s katero dosežemo izboljšanje preživetja teh bolnikov. Vključujeta odstranitev prizadetega peritoneja (peritonektomija) z multivisceralnimi resekcijami z namenom maksimalne citoredukcije vseh vidnih sprememb v trebuhu. Učinki hipertermije in sočasne intraperitonealne kemoterapije so:

- povečan prehod kemoterapevtika (KT) v tkiva,
- povečana citotoksičnost KT,
- anti tumorski učinek hipertermije,
- intraperitonealno dosežemo večjo lokalno koncentracijo KT,
- manjša sistemska toksičnost KT.

Za pravi izbor bolnikov uporabljamo več kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja (gradus), uspešnost primarne resekcije, prizadetost bezgavk ob postavitvi diagnoze in obseg KP. Najpomembnejši med njimi je ocena razširjenosti in porazdelitve bolezn znotraj trebuha, t. i. indeks

peritonealne karcinomatoze (PCD), ki ga določamo preoperativno s pomočjo radioloških preiskav, še bolj natančno pa intraoperativno pri kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinoma peritoneja pri RDČD je treba opraviti naslednje preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša,
- PET-CT,
- MR trebuha z difuzijo po protokolu za ugotavljanje karcinoma,
- vrednost CEA in CA 19-9 v serumu.

Kontraindikacije za peritonektomijo in HIPEC pri RDČD:

- PCI nad 20,
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa,
- metastatska bolezen jeter (več kot trije nesubkapsularni zasevki),
- prisotnost neresektibilne bolezni izven abdomna,
- difuzna in obsežna KP,
- progres KP ob sistemskem zdravljenju,
- maligna obstrukcija črevesa,
- starost več kot 70 let,
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO indeks > 2).

Bolniki z visokim tveganjem za KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji RDČD,
- tisti z ovarijskimi zasevki,
- tisti s perforiranimi tumorji oziroma iatrogeno perforacijo primarnega tumorja.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je treba bolnika predstaviti kirurgu za HIPEC za presojo o tem, ali je kandidat za operacijo.

Če pri bolniku z RDČD ob primarni operaciji ugotovimo omejeno KP, je indicirana le eksploracija za intraoperativno oceno PCI. Kakršne koli resekcije v takšnem primeru, tudi morebitna resekcija primarnega tumorja, bistveno poslabšajo uspešnost citoredukcije in metode HIPEC, kar je znano iz študij (prejšnje število operacij (PSS – prior surgical score) pomembno vpliva na ponovitev bolezni in preživetje bolnikov). Če je indicirano, je smiselna le izpeljava razbremenilne stome. Potrebna je napotitev bolnika v ustrezen terciarni center, ki izvaja citoredukcijo in HIPEC.

### Primarna polimetastatska bolezen:

Resekcija primarnega tumorja ali obvod oz. vstavev opornice v primeru grozeče obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

### Prvi red terapije:

Kombinacija tarčnih zdravil s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI) glede na biomarkerje - mutacije v KRAS in NRAS genu.

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS priporočamo v prvi liniji uporabo cetuximaba ali panitumumaba, še posebno za tumorje leve strani. Možna je tudi uporaba bevacizumaba, ki je bolj priporočljiva tudi pri bolnikih s tumorji desne strani.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo uporabo trojčka FOLFOXIRI, če bolnikovo stanje to dopušča, sicer pa eno izmed zgoraj navedenih KT ali pa vključitev v klinične raziskave.

### Drugi red terapije:

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS, ki so v prvi liniji prejeli cetuksimab ali panitumumab, priporočamo v drugi liniji uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda. Če so v prvem redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda. Če so v prvem redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Nadaljnji redi terapije: kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuksimab v monoterapiji ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena), če bolnik predhodno še ni prejel cetuksimaba ali panitumumaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in splošnega bolnikovega stanja.

- Regorafenib pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.
- Trifluridin+tipiracil pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.

### Možni načini zdravljenja:

Scheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji z bevacizumabom:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- kapecitabin
- 5-FU\*\*

\*\* Pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/h).

Scheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji s cetuksimabom ali panitumumabom (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena):

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU)

Sistemske kemoterapije:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- kapecitabin
- 5-FU
- Trifluridin+tipiracil

Scheme sistemske kemoterapije v kombinaciji z afliberceptom:

FOLFIRI

Tarčna zdravila v monoterapiji:

- Cetuksimab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- Panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- Regorafenib

### Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitve, obstrukcija, bolečine), radikalno zdravljenje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja oziroma sočasnih bolezni.

#### Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen:

S konvencionalnim ali konformalnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1–2 cm. Običajna frakcionacija je TD = 8–30 Gy, v 1–10 frakcijah (vsak dan ali 2-krat tedensko). V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen.

#### Zasevki v kosteh (v primeru bolečin ali osteolitične metastaze v aksialnem skeletu ali celo patološke frakture):

Režim obsevanja je 1–10 frakcij s TD = 8–30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

#### Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal:

V veljavi je Protokol za akutno parezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD = 8–30 Gy, v 1–10 frakcijah.

#### Obsevanje ČŽS:

Pri difuznem razsoju v ČŽS obsevamo celo glavo s TD = 20–30 Gy, v 5–10 frakcijah. V primeru pooperativnega obsevanja je v obsevalno polje zajeto ležišče tumorja in/ali celoten ČŽS. Skupna prejeta doza na ČŽS je TD = 20–30 Gy, v 5–10 frakcijah in do TD = 39 Gy, v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega ČŽS.

#### Zasevki na drugih anatomskih lokalizacijah, ki povzročajo klinično simptomatiko:

Režim obsevanja je od 1–10 frakcij do TD = 8–30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

### SLEDENJE RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

Namen rednega sledenja bolnikov je:

1. zgodnje odkritje ponovitve bolezni, ki omogoča bolnikovo ozdravitev;

2. odkritje prekancerov in morebitnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo;
3. pravočasno odkrivanje in zdravljenje poznih zapletov zdravljenja;
4. omogoča psihološko podporo bolniku;
5. sledenje in vrednotenje uspešnosti našega dela.

Znano je namreč, da se rak RDČD ponovi kar pri 30 do 50 odstotkih bolnikov. Kar 70 odstotkov ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80 odstotkov v prvih treh letih in  $\geq 90$  odstotkov v petih letih po operaciji primarnega tumorja. Dokazano je, da redno sledenje bolnikov po zdravljenju izboljša izid bolezni, saj zmanjša smrtnost bolnikov zaradi raka za 9 do 13 odstotkov. Sledenje moramo prilagoditi posameznemu bolniku, tako stadiju njegove bolezni, starosti bolnika, njegovemu splošnemu stanju, sočasnim boleznim ter možnostim nadaljnega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Postopki sledenja so pri raku debelega črevesa in danke podobni. V primeru opravljene transanalne ekscizije se priporočajo proktoskopije in EUZ ali MRI. Po ostalih operativnih posegih se je izkazalo, da so izolirane lokalne ponovitve redke, zato sledenje s proktoskopijami ni smiselno.

Prvi dve leti po zdravljenju je na vsake tri mesece potreben klinični pregled in odvzem krvi za tumorski označevalec CEA. Po dveh letih se interval med posameznimi kontrolami podaljša na šest mesecev. Kolonoskopija je svetovana v prvem letu po zdravljenju oz. v 3–6 mesecih po zdravljenju, če ni bila zaradi stenozirajočega tumorja uspešno opravljena v času zamejitvenih preiskav pred začetkom zdravljenja. Ponovila naj bi se po treh letih in kasneje na vsakih pet let, če ni bilo odkritih posebnih najdb. V nasprotnem primeru je interval do naslednje kontrolne kolonoskopije odvisen od patohistološkega izvida.

Slikovne preiskave, kot sta CT pljuč ter CT trebuha in medenice, se svetujejo na 6–12 mesecev v prvih petih letih po zaključku zdravljenja. Pri bolnikih z odsotnimi negativnimi prognostičnimi faktorji (prisotnost angio- in limfangioinvazije ter slabo diferencirani tumorji) je dopustno sledenje z RTG pljuč in UZ trebuha v istih časovnih intervalih. Pri raku danke je potrebna še MR preiskava medenice enkrat letno, prva tri leta po zdravljenju (Slika 1). Prav tako je treba poudariti, da se PET-CT ne uporablja kot rutinska preiskava med sledenjem bolnikov in da pri bolnikih več kot pet let po zaključenem zdravljenju rutinsko sledenje z odvzemom krvi za tumorski marker CEA in slikovno diagnostiko s CT-jem ni več potrebno.

Slika 4: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni

\* Če kolonoskopija zaradi stenozirajočega tumorja ni bila opravljena v sklopu opredeljene razširjenosti bolezni.

# Na 6 do 12 mesecev, prvih pet let sledenja.

## Sledenje (meseči)

Vrsta preiskav	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proktoskopija (rak danke po transanalni resekciji)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Kolonoskopija	+			+								+		
CT pljuč		+#		+#		+#		+		+		+		+
CT abdomna		+#		+#		+#		+		+		+		+
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+				

Bolnike s solitarnimi zasevki po uspešni radikalni resekciji sledimo podobno, vendar 10 let po zdravljenju; slikovno diagnostiko v prvih dveh letih po operaciji ponavljamo na 3–6 mesecev.

Bolnike z rakom debelega črevesa po operaciji ali zaključku adjuvantne kemoterapije praviloma sledijo kirurgi. Bolnike z rakom danke, ki so bili le operirani, sledijo kirurgi, če so bili zdravljeni kombinirano s predoperativnim obsevanjem z/brez kemoterapije ali

pooperativno radiokemoterapijo pa kontrolne preglede izvajajo izmenično kirurgi in radioterapevti onkologi do pet let po zdravljenju.

V sklopu sledenja je poleg preiskav posebno pozornost treba nameniti še preventivi, zdravljenju možnih zapletov zdravljenja in spodbujanju zdravega načina življenja. Bolnikom z rakom danke svetujemo krepitev mišic medeničnega dna, bodisi kot preventivo ali pa v primeru že prisotne kronične diareje ali inkontinence. V primeru prisotne boleče nevropatije, ki nastane kot posledica prejemanja kemoterapije z oksaliplatinom, bolniku predpišemo analgetike za nevropatsko bolečino. V primeru obsevane medenice je potrebno sledenje kostne gostote, saj se kot pozni zaplet zdravljenja lahko pojavi zmanjšanje kostne gostote, ki lahko vodi v zlome kosti. Bolnikom priporočamo zdrav način življenja z vzdrževanjem normalne telesne teže, primerno fizično aktivnostjo (30-minutna zmerna telesna aktivnost večino dni v tednu), uravnoteženo prehrano z veliko sadja in zelenjave (modifikacija v primeru težav z odpovedjo črevesja) ter omejitev uživanja alkohola in kajenja.

Če med sledenjem bolnika ugotovimo povišano vrednost tumorskega označevalca CEA, moramo ponoviti preiskave, ki jih uporabljamo za zamejitev bolezni: klinični pregled bolnika, kolonoskopija, CT prsnega koša, CT trebuha, MRI male medenice pri sumu na ponovitev v mali medenici oz. pri raku danke. Če te preiskave ne pojasnijo povišanega označevalca, opravimo še PET-CT. Če je tudi ta preiskava negativna, ponavljamo slikovno diagnostiko na tri mesece do razjasnitve. Zavedati pa se moramo, da je lahko tumorski označevalec CEA povišan (< 10 ng/ml) tudi pri kadicilih, bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), pri Mb. Chron in ostalih vnetnih črevesnih obolenjih, jetrni cirozi, peptičnem ulkusu, zastoju v žolčevodih in ledvični odpovedi, v 16 odstotkih pa je lahko povišanje lažno. Zaradi možne lažno pozitivne vrednosti CEA v območju 5–15 ng/ml je smiselno pred uvedbo slikovne diagnostike test najprej ponoviti. Lažno pozitivne vrednosti CEA nad 15 ng/ml so izredno redke, vrednosti nad 35 ng/ml pa predstavljajo ponovitev bolezni. Pri ponovitvi raka RDČD je tumorski označevalec povišan kar pri 75 odstotkih bolnikov. Če je njegova vrednost > 5 ng/ml, je njegova senzitivnost 34-odstotna in specifičnost 84-odstotna. Pogosteje

je povišan pri jetrnih in retroperitonealnih zasevkih ter manjkrat pri lokalni in področni ponovitvi ali peritonealnih in pljučnih zasevkih. Poraste lahko 4–8 mesecev pred pojavom simptomov in in znakov ponovitve bolezni.

## PREHRANSKA PODPORA

Poslabšanje prehranskega stanja je pogost negativen dejavnik, ki vpliva na zdravljenje bolnikov z RDČD. Pri podhranjenih bolnikih je hospitalizacija daljša, večja je stopnja toksičnih zapletov, ki so povezani z zdravljenjem, zmanjšan je odziv na zdravljenje, znižana je kakovost življenja, splošna prognoza pa je slabša.

Priporočila so zasnovana na podlagi dokazov iz znanstvenih raziskav, zato pri vseh bolnikih, ki so zboleli za rakom, predlagajo obvezno presejanje na prehransko ogroženost z validiranim orodjem (v Sloveniji uporabljamo NRS 2002 in MUST) ob začetku zdravljenja in v rednih obdobjih poteka bolezni, ki jih pri RDČD prilagodimo stadiju in zdravljenju. Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi, sta potrebni takojšnja prehranska obravnava in ustrezna prehranska podpora, ki jo izvede medicinsko osebje s specializiranim znanjem klinične prehrane. Prehranska intervencija je personalizirana in je sestavljena iz individualnega prehranskega svetovanja in/ali dodatno umetno prehrano, ki predstavlja dopolnilen energijski in hranilni vnos glede na spontani vnos hrane, toleranco različnih poti vnosa hrane in njeno učinkovitost. Prehranska intervencija je lahko integrirana v paliativno obravnavo bolnika. Alternativne, »protirakave«, diete niso priporočene, ker lahko poslabšajo prehransko stanje.

## Prehransko stanje in obravnava bolnikov z RDČD

Bolniki z RDČD se srečujejo s številnimi simptomi, med katerimi je tudi nenamerna izguba telesne mase. Zaradi presnovnih sprememb in prehranskih težav so bolniki prehransko ogroženi in podhranjenost se razvije pri 30 do 60 odstotkih le teh. Pri bolnikih z rakom, ki so izgubili 10 odstotkov svoje običajne telesne mase, obstaja večje tveganje za zaplete zdravljenja.

## Prehranska obravnava bolnika z RDČD

Prehranska podpora je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z

rakom. Proces prehranske obravnave se začne ob postavitvi prehranske diagnoze in bolnika prehransko spremljamo ves čas zdravljenja rakaste bolezni. Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

#### 1. Presejanje na prehransko ogroženost

Predstavlja začetni del. V klinični praksi uporabljamo vprašalnik NRS 2002, ki je validiran tudi za ambulantno obravnavo rakastih bolnikov. V bolnišnicah izvajamo presejanje 1-krat/teden, ambulantno na 1–3 mesece. Če je seštevek NRS 3 točke ali več so bolniki prehransko ogroženi.

#### 2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo.

Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedančna metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnofskem), funkcijski testi (moč stiska roke), odziv na prehransko terapijo in utilizacijo hranil, laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, holesterol, trigliceridi).

#### 3. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt, v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, dopolnilna parenteralna prehrana ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.

#### 4. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom črevesja in danke:

modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana.

#### 5. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje.

Za optimalen uspeh zdravljenja in zmanjšanje njegovih neželenih učinkov je treba izvajati prehransko podporo kot vzporedno terapevtsko pot tako pri kurativnih kot tudi paliativnih bolnikih. Podporni prehranski ukrepi so še bolj učinkoviti, ko v podporno terapijo vključimo tudi telesno aktivnost bolnikov in ustrezno psihološko podporo.

## PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je celostna obravnava bolnikov z neozdravljivo boleznijo in podpora njihovim bližnjim. Celostna oskrba vključuje obravnavo telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Najpogostejši simptomi so: bolečina, dispnea, slabost, bruhanje, izguba telesne teže, zaprtje, driska, depresija, anksioznost in drugi. Ob napredovanju bolezni, ob vse večji oslabeledosti in zaradi potrebe po dodatni pomoči, v zadnjem obdobju življenja v ospredje stopijo tudi številne socialne in duhovne stiske.

Podporna paliativna oskrba se ne izključuje s specifičnim onkološkim zdravljenjem, temveč to dopolnjuje. S podporno paliativno oskrbo začne zdravnik specialist, ki izvaja paliativno specifično onkološko terapijo, že v obdobju, ko so možnosti zazdravitve še na voljo. Ob napredovanju bolezni bolnik sčasoma potrebuje vedno več podporne paliativne oskrbe, ki v zadnjem obdobju življenja predstavlja osrednjo oskrbo bolnika. Slednje v 80 do 90 odstotkih

lahko zagotavlja osnovni zdravstveni tim, le v 10 do 20 odstotkih pa so simptomi ali sindromi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specialistično paliativno oskrbo.

Ko gre pri bolniku z rakom za neozdravljivo bolezen, je prav, da je bolnik s tem seznanjen. Obseg vključevanja podporne paliativne oskrbe pa se prilagaja s časom, glede na potek bolezni in potrebe bolnika ter svojcev.

Indikacije za aktivno vključevanje celostne paliativne oskrbe so:

- stopnjevanje težje obvladljivih simptomov, ki so neodzivni na specifično onkološko zdravljenje;
- več nepredvidenih hospitalizacij zaradi zapletov ali poslabšanja splošnega stanja;
- izrazita izguba telesne teže v preteklih 3–6 mesecih, ki se ob prehranski podpori ne popravlja;
- težko soočanje z diagnozo neozdravljive bolezni in/ali neobvladljivi spremljajoči neželeni učinki specifičnega onkološkega zdravljenja;
- resnejša sočasna obolenja, ki ne dovoljujejo specifičnega onkološkega zdravljenja;
- odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja;
- želja bolnika po paliativni oskrbi.

Znanih je več indikatorjev, ki pri bolniku z neozdravljivim, napredujočim rakom nakazujejo potrebo po čim prejšnjem aktivnem izvajanju podporne paliativne oskrbe.

Klinični indikatorji so: status po WHO  $\geq 3$  ali KPS  $\leq 50$  % (bolnik je vezan na posteljo ali stol več kot 50 odstotkov aktivnega dneva), maligna obstrukcija prebavil, kaheksija, maligni izlivi, kompresija hrbtnjače, metastaze v CZS, sindrom vene kave superior, delirij.

Laboratorijski indikatorji: visoki levkociti (brez sočasne akutne okužbe), visok CRP (brez sočasne akutne okužbe), nizki limfociti, nizki albumini, visok feritin, vztrajajoča hiperkalcemija.

Paliativna oskrba vključuje celovito obvladovanje simptomov ter hkrati podpira odkrito in sočutno komunikacijo z bolnikom in njegovimi bližnjimi. Pogovori v okviru paliativne oskrbe pripomorejo k:

- razumevanju osnovne bolezni, poznavanju pozitivnih in možnih negativnih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja;
- obvladovanju simptomov in skrbi za kakovost življenja;
- aktivnemu soodločanju o nadaljnji obravnavi;
- prepoznavanju bolnikovih trenutnih ciljev in želja;
- zaznavanju in razumevanju stisk, ki se pojavijo ob napredovanju bolezni (nezmožnost sam skrbeti zase, izguba funkcije v družini ...);
- informiranju o možni dodatni pomoči (paliativna mreža);
- seznanjanju glede vloge vnaprejšnje volje bolnika.

Vključevanje paliativnega pristopa dovolj zgodaj v poteku neozdravljive bolezni je bistvenega pomena za zagotavljanje daljšega in bolj kakovostnega preživetja.

Enako pomembno je tudi prepoznavanje zadnjih dni življenja, kjer se ukrepi in obravnava osredotočajo na bolnikovo udobje in zagotavljanje dostojanstva ter sočasno podporo bližnjim.

## LITERATURA

1. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. HPB (Oxford). 2013; 15:

- 119–30.
2. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729–41.
  3. Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases. *Clin Oncol* 2014; 27: 307–15.
  4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017; 36: 11–48.
  5. Awad ZT. Minimally Invasive Surgery for Colon Cancer. *Northeast Florida Medicine* 2009; 60: 10–14.
  6. Azin A, Jimenez MC, Cleghorn MC, Jackson TD, Okrainec A, Rossos PG, et al. Discrepancy between gastroenterologists and general surgeons perspectives on repeat endoscopy in colorectal cancer. *Can J Surg* 2016; 59: 29–34.
  7. Barbaro B, Fioruci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 730–9.
  8. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497–504.
  9. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al., Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013; 23: 2522–31.
  10. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773–783.
  11. Bipat S, Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123–31.
  12. Bondeven P. Cancer of the upper rectum. *Dan Med J* 2016; 63: pii: B5227.
  13. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129: 180–91.
  14. Boyd K, Murray SA. Recognizing and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010; 341: c4863.
  15. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18: 953–959.
  16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. John Wiley&Sons, Lth, 2017.
  17. Brown G. et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215–22.
  18. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4–12.
  19. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, et al. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016; 7: 131–5.
  20. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Vistad I, Fosså S, Guren MG. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. *Acta Oncol* 2014; 53: 164–73.
  21. Capra S, Ferguson M, & Ried, K. Cancer: Impact of nutrition intervention outcome—Nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001; 17: 769–772.
  22. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E, Segal NH, Reidy-Lagunes DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 513–9.
  23. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013; 100: E1–33.
  24. Cunningham RS, & Bell R. Nutrition in cancer: An overview. *Seminars in Oncology Nursing* 2000; 16: 90–98.
  25. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 60–5.
  26. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
  27. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo RS za zdravje.
  28. EAPC: White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. *European journal of palliative care* 2009; 16: pp. 278–289.
  29. Edhemovic I, Temple WJ, de Gara CJ, Stuart GCE. The Computer Synoptic Operative Report. *Leap Forward in the Science of Surgery. Annals of Surgical Oncology* 2004; 11: 941–7.
  30. Elias D, Vigano L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, et al. New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases. *Liver Cancer* 2016; 6: 90–8.
  31. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: Preoperative assesment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 776–81.
  32. Feng B, Sun J, Ling TL, Lu AG, Wang ML, Chen XY, et al. Laparoscopic complete mesocolic excision (CME) with medial access for right-hemi colon cancer: feasibility and technical strategies. *Surg Endosc* 2012; 26: 3669–75.
  33. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence

- and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>, 24. 2. 2014.
34. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722–8.
  35. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
  36. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387–1395.
  37. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–18.
  38. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, Ostgathe C, Voltz R. Palliative Care Consultation Service and Palliative Care Unit: Why Do We Need Both? *Oncologist* 2012; 17: 428–435.
  39. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmscher R, van Buskirk M, Stubs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59: 1864–1873.
  40. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2013; 24: 81–8.
  41. Guckenberger M, & Flentje M. Late small bowel toxicity after adjuvant treatment for rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2006; 21: 209–220.
  42. Guedj N, Maggiori L, Pot N, Norkowski E, Cros J, Bedossa P, et al. Distal intramural and tumor spread in the mesorectum after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: about 124 consecutive patients. *Human Pathology* 2016; 52: 164–72.
  43. Guren MG, Undseth C, Rektstad BL, Brændengen M, Dueland S, Garm Spindler K, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 113: 151–7.
  44. Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, et al. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1703–7.
  45. Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vanoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687–3694.
  46. Highet G, Crawford D, Murray SA, Boyd K. Development and evaluation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT): a mixed-methods study. *BMJ Support Palliat Care* 2014; 4: 285–90.
  47. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Disease*, 2008; 11: 354–365.
  48. Holm T. Controversies in Abdominoperineal Excision. *Surgical Oncology Clinics* 2014; 23: 93–111.
  49. [Http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html](http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html)
  50. [https://en.wikipedia.org/wiki/ASA\\_physical\\_status\\_classification\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/ASA_physical_status_classification_system)<https://www.uptodate.com/contents/management-of-potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases>
  51. Hui D, De La Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH, Torres-Vigil I, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* 2013; 21: 659–685.
  52. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 7014–21.
  53. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002200.
  54. Junginger T, Hermanek P. Probleme bei der Therapie des oberen Rektumkarzinoms. *Chirurg* 2008; 79: 327–339.
  55. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006; 33: S64–9.
  56. Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 272.
  57. Keighley MRB. Prevention and treatment of infection in colorectal surgery. *World Journal of Surgery* 1982; 6: 312–320.
  58. Kim J. Pelvic exenteration: surgical approaches. *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28: 286–93.
  59. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004; 52: 78–83.
  60. Koch M, Weitz J. Chirurgie des Kolonkarzinoms. *Onkologie* 2009; 15: 1206–1214.
  61. Kondrup J, Allison SP, Ellia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutritional screening. *Clin Nutr*. 2003; 22: 415–421.
  62. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the

- 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017; 19: 115–122.
63. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Dostopno na: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLk\\_S3\\_KRK\\_2014-08\\_pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLk_S3_KRK_2014-08_pdf)
64. Leitlinienprogramm Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Dostopno na: <http://www.awmf.org/en/clinical-practice-guidelines/detail/11/128-001OL.html>
65. Lindegaard J, Gerard JP, Sun Myint A, Myerson R, Thomsen H, Laurberg S. Whither Papillon. Future Directions for Contact Radiotherapy in Rectal Cancer. *Clinical Oncology* 2007; 19: 738–41.
66. Litvak A, Cercek A, Segal N, Reidy-Lagunes D, Stadler ZK, Yaeger RD, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 907–13.
67. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, Dubrow RA, Curley SA. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 177–85.
68. Madoff RD. Defining Quality in Colon Cancer Surgery *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1738–40.
69. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 289–301.
70. Martin LA, Gross ME, Mone MC, Whiting CK, Hansen HJ, Mecham EM, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile. *Am J Surg* 2015; 210: 996–1002.
71. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutrition in Clinical Practice* 2005; 20: 400–410.
72. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 29–32.
73. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 610–17.
74. MERCURY study group. Extramural depth of tumour invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132–9.
75. Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943–7.
76. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 2.2017). Dostopno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf).
77. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 2.2016). Dostopno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon).
78. National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care (Version 1.2017). Dostopno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf), 15. 3. 2017.
79. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 3.2017). Dostopno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), 7. 4. 2017.
80. NIJZ - Program SVIT. Letno poročilo o delovanju Programa Svit za obdobje od 1.1. do 31. 12. 2015. Dostopno na: [www.program-svit.si/binary/show/3984](http://www.program-svit.si/binary/show/3984), 20. 12. 2016.
81. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael H. W., Rouanet P, Bibeau F. and Brown G. „The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”?“ *Radiology* 2013; 268: 330–344.
82. Nutrition assessment of adults. *Manual of Clinical Dietetics*. 10th ed. Chicago, Ill: American Dietetic Association, 1992.
83. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–33.
84. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez –Martin C, Lopez-Calvino B, Seoane-Pillado T, Pertega-Diaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in non metastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systemic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 644–56.
85. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS; 2009.
86. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwver ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
87. Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer control* 1999; 6: 64–72.
88. Riubal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 160–6.
89. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *Cancer J Clin* 1998; 48: 69.
90. Rotovnik Kozjek N, Milošević M (ur). Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in domovih za starejše občane. 2008. Dostopno na: ([http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno\\_zdravje\\_09/Priporocila\\_za\\_prehransko\\_obravnavo\\_bolnikov.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf)).
91. Ruers T, Punt CJA, van Coevorden F, Pierre JP, Rinkes IB, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 3501.
92. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Banedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8664–70.
93. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Tamiya Y, & Hatakeyama K. Differences in gut integrity following abdominal surgery according to th magnitude of the surgical stress. *International Surgery* 2000; 85: 30–33.



94. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
95. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–516.
96. Schrijvers D, Cherny N I on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning *Ann Oncol*; 2014 25: iii138–iii142.
97. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 190–7.
98. Scottish Palliative Care Guidelines NHS Scotland. Dostopno na: (<http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>).
99. Shaikh I, Holloway I, Aston W, Littler S, Burling D, Antoniou A, et al. High subcortical sacrectomy: a novel approach to facilitate complete resection of locally advanced and recurrent rectal cancer with high (S1-S2) sacral extension. *Colorectal Dis* 2016; 18: 386–92.
100. Solomon MJ, Tan KK, Bromilow RG, Al-mozany N, Lee PJ. Sacrectomy via the abdominal approach during pelvic exenteration. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 272–7.
101. Stein HJ, Sendler A, Fink U, et al. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 659–686.
102. Steliarova-Foucher I, Ervik M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>, 24. 2. 2014.
103. Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
104. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *Disease-related Malnutrition: an Evidence-based Approach to Treatment*. CABI Publishing, Wallingford 2003.
105. 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: 733–42.
106. Tiandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–99.
107. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–63.
108. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1129–39.
109. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–422.
110. van der Meij W, Rombouts AJ, Rütten H, Bremers AJ, de Wilt JH. Treatment of Locally Recurrent Rectal Carcinoma in Previously (Chemo)Irradiated Patients: A Review. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 148–56.
111. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: randomized phase iii trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723–1731.
112. Viale PM, Fung A, & Zitella L. Advanced colorectal cancer: Current treatment and nursing management with economic considerations. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2005; 9: 541–552.
113. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51–7.
114. Weber K, Göhl J, Lux P, Merkel S, Hohenberger W. Prinzip und Technik der Lymphknotendissektion beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 2012; 83: 487–500.
115. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the Oncologic Superiority of Cylindrical Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3517–22.
116. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan, PJ, Quirke Ph. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28: 272–78.
117. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. *European Journal of Palliative Care*, 2010; 1: 22–33.
118. Zadnik V, Primic Zakelj M. SLORA. Dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si), 20. 12. 2016.
119. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18: 763–72.

➤ PRVA REGISTRIRANA TERAPIJA  
V 2. LINIJI ZA ZDRAVLJENJE  
ADENOKARCINOMA ŽELODCA ALI  
GASTRO-EZOFAGEALNEGA PREHODA<sup>1</sup>

  
**CYRAMZA**<sup>®</sup>  
(ramucirumab)

**UKREPAJTE ZDAJ**



**USPOSOBLJENI  
ZA SPREMEMBE,  
ZA NEPRIMERLJIVE  
IZKUŠNJE**

#### Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

#### Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg ramucirumaba. Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg ramucirumaba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji, ki je vključevala platino in fluoropirimidin. Monoterapija z zdravilom Cyramza je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji s platino ali fluoropirimidinom, za katere zdravljenje v kombinaciji s paklitakselom ni primerno. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s shemo FOLFIRI indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC), z napredovanjem bolezni ob ali po predhodnem zdravljenju z bevacizumabom, oksaliplatinom in fluoropirimidinom. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z ramucirumabom morajo uvesti in nadzirati zdravniki z izkušnjami v onkologiji. **Odmerjanje Rak želodca in adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg 1. in 15. dan 28-dnevnega cikla, pred infuzijo paklitaksela. Priporočeni odmerek paklitaksela je 80 mg/m<sup>2</sup> in se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja približno 60 minut, 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla. Pred vsakim infundiranjem paklitaksela je treba pri bolnikih pregledati celotno krvno sliko in izvide kemičnih preiskav krvi, da se oceni delovanje jeter. Priporočeni odmerek ramucirumaba kot monoterapije je 8 mg/kg vsaka 2 tedna. **Kolorektalni rak** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg vsaka 2 tedna, dan z intravensko infuzijo pred dajanjem sheme FOLFIRI. Pred kemoterapijo je treba bolnikom odvzeti kri za popolno krvno sliko. **Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 10 mg/kg na 1. dan 21-dnevnega cikla, pred infuzijo docetakselo. Priporočeni odmerek docetakselo je 75 mg/m<sup>2</sup>, dan z intravensko infuzijo v približno 60 minutah na 1. dan 21-dnevnega cikla. **Premedikacija** Pred infundiranjem ramucirumaba je priporočljiva premedikacija z antagonistom histaminskih receptorjev H1. **Način uporabe** Po redčenju se zdravilo Cyramza daje kot intravenska infuzija v približno 60 minutah. Zdravila ne dajajte v obliki intravenskega bolusa ali hitre intravenske injekcije. Da boste dosegli zahtevano trajanje infundiranja približno 60 minut, največja hitrost infundiranja ne sme preseči 25 mg/minuto, saj morate sicer podaljšati trajanje infundiranja. Bolnika je med infundiranjem treba spremljati glede znakov reakcij, povezanih z infuzijo, zagotoviti pa je treba tudi razpoložljivost ustrezne opreme za oživiljanje. **Kontraindikacije** Pri bolnikih z NSCLC je ramucirumab kontraindiciran, kjer gre za kavitacijo tumorja ali prepletlost tumorja z glavnimi žilami. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resni arterijski tromboembolični dogodki, gastrointestinalne perforacije, krvavitve stopnje 3 ali 4, če zdravstveno pomembne hipertenzije ni mogoče nadzirati z antihipertenzivnim zdravljenjem ali če se pojavi fistula, raven beljakovin v urinu > 3 g/24 ur ali v primeru nefrotskega sindroma. Pri bolnikih z neravnano hipertenzijo zdravljenja z ramucirumabom ne smete uvesti, dokler oziroma v kolikor obstoječa hipertenzija ni uravnana. Pri bolnikih s ploščatocelično histologijo obstaja večje tveganje za razvoj resnih pljučnih krvavitev. Če se pri bolniku med zdravljenjem razvijejo zapleti v zvezi s celjenjem rane, prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler rana ni povsem zaceljena. V primeru pojava stomatitisa je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje. Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab in docetaksel za zdravljenje napredovelega NSCLC z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine, so opazili trend manjše učinkovitosti z naraščajočo starostjo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Med ramucirumabom in parlitakselom niso opazili medsebojnega delovanja. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogonejo zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Cyramza in jih je treba seznaniti z možnim tveganjem za nosečnost in plod. Ni znano, ali se ramucirumab izloča v materino mleko. **Neželeni učinki** *Zelo pogosti (> 1/10)* nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, hipoalbuminemija, hipertenzija, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, stomatitis, driska, proteinurija, utrujenost/astenija, periferni edem, bolečina v trebuhu. *Pogosti (> 1/100 do < 1/10)* hipokaliemija, hiponatriemija, glavobol. **Dol uporabnosti** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo. **Pakiranje** 2 viali z 10 ml **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA** 25.01.2016 Režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

#### Pomembno obvestilo:

Pričujoče gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Zdravilo Cyramza se izdaja le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem zdravila Cyramza vas vljudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cyramza. Podrobnejše informacije o zdravilu Cyramza in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

**Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.**, Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705

**Referenca: 1.** <https://pharmaphorum.com/news/lilly-s-cyramza-approved-in-eu-for-stomach-cancer/?epoch=1505121044344>

PP-RB-SI-0002, 17.11.2017.

*Lilly*



**Kar je slabo za moj tumor,  
je dobro zame.**

Pri večini bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP)

# BOLEZEN NAPREDUJE.

Delež bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim NDRP, pri katerih se bolezen razseje, znaša tudi do 89 %, čeprav je bila kemoradioterapija učinkovita. Mediano preživetje brez napredovanja boleznimi je < 12 mesecev.<sup>1-3</sup>

Obstaja **POTREBA PO IZBOLJŠANJU IZIDOV** za bolnike z lokalno napredovalim NDRP po kemoradioterapiji<sup>4</sup>

**Družba AstraZeneca izvaja klinične raziskave o zdravljenju lokalno napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč.<sup>5, 6</sup>**

**Literatura** 1. Albain KS, Swann RS, Rusch VW in sod. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 2009; 374: 379-386. 2. Bradley JD, Paulus R, Komaki R in sod. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 187-199. 3. Aupérin A, Le Pechoux C, Rolland E in sod. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2181-2190. 4. Decker RH, Lynch TJ Unmet Challenges in the Use of Novel Agents in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2012 Feb 20;30(6):582-584. 5. ClinicalTrials.gov. A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125461?cond=durvalumab+pacific&rank=1>. Prebrano 12.9.2017. 6. ClinicalTrials.gov. Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179671?cond=locally+advanced+lung+cancer+durvalumab&rank=1>. Prebrano 12.9.2017

**AstraZeneca** 

Astrazeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, tel.: (01) 513 56 00

Samo za strokovno javost.

Informacija pripravljena: november 2017

SI-0165

NDRP – nedrobnocelični rak pljuč