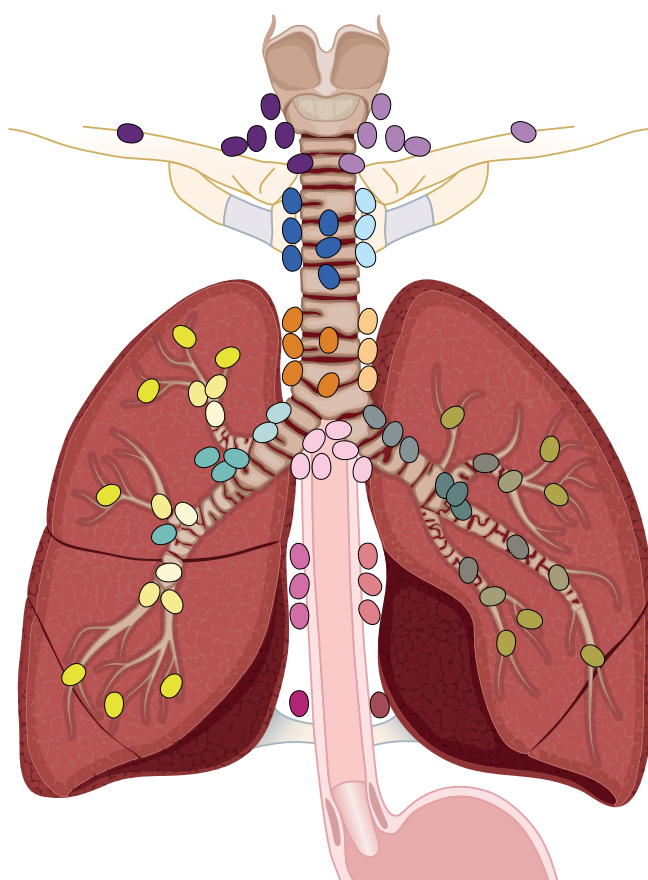


ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



Kratki
znanstveni
članki

- 6 **Ocena zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja pri bolnikih z raki sečnega mehurja in ledvic v Sloveniji / *Assessment of possible delays in referrals, diagnostics procedures and first treatment in Slovenian bladder and kidney cancer patients***
Zadnik Vesna, Kokalj-Kokot Mateja, Černelč Klemen, Bric Nika

Izvirni
znanstveni
članki

- 12 **Mutacije RET proto-onkogenov v slovenski populaciji bolnikov z medularnim rakom ščitnice / *RET proto-oncogene mutations in the Slovenian population of patients with medullary thyroid cancer***
Miličević Sara, Bergant Damijan, Žagar Tina, Perić Barbara
- 20 **Naše izkušnje z zdravilom bevacizumab v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov / *Our experience with bevacizumab in the primary treatment of epithelial ovarian cancer***
Škof Erik, Mangaroski Dušan
- 26 **Poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka med slovenskimi najstniki / *Knowledge of cancer risk factors among Slovenian teenagers***
Košir Ana, Hadžić Enej, But-Hadžić Jasna

Pregledni
strokovni
članki

- 32 **Vloga imunskega sistema in imunoterapija pri trojno negativnem raku dojk / *The role of the immune system in triple-negative breast cancer***
Grašič Kuhar Cvetka

Smernice

- 40 **Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom /**
Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer
Vrankar Martina, Boc Nina, Kern Izidor, Rozman Aleš, Stanič Karmen,
Štupnik Tomaž, Unk Mojca, Ebert Moltara Maja, Zadnik Vesna, Adamič
Katja, Benedik Jernej, Bitenc Marko, But Hadžić Jasna, Crnjac Anton,
Ćirić Eva, Čufer Tanja, Gačevski Goran, Globočnik Kukovica Marta,
Gornik Kramberger Kristina Ivanetič Pantar Maja, Jelerčič Staša, Kloboves
Prevodnik Veronika, Kovačević Mile, Ležaić Luka, Marc Malovrh Mateja,
Mohorčič Katja, Vidmar Bogdan, Vidovič Dušanka, Vlačič Gregor,
Vodušek Ana Lina, Zbačnik Rok, Žagar Ivana
-

Navodila avtorjem

- 84 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**
- 87 ***Instructions for authors for the preparation and submission
of the manuscript***

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

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

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 boljše 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 10.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

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

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB), WorldCat (OCLC), Directory of Open Access Journals (DOAJ), CORE, BASE Bielefeld Academic Search Engine (BASE), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Web of Science - Emerging Sources Citation Index (ESCI).

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 10,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

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

Onkologija is indexed and abstracted by COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB), WorldCat (OCLC), Directory of Open Access Journals (DOAJ), CORE, BASE Bielefeld Academic Search Engine (BASE), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Web of Science - Emerging Sources Citation Index (ESCI).

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

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

Poliglot - jezikovna točka, Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Rogač RMV, d.o.o.

Tisk / Printing

Tisk Žnidarič d.o.o

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

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

Revija je odprtodostopna.
Open access journal.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.250 izvodov.
The journal is published twice a year in 10.250 copies.

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

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99

*Ilustracija na naslovnici: IASLC mapa bezgavk
Cover illustration: IASLC lymph node map*

Ocena zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja pri bolnikih z raki sečnega mehurja in ledvic v Sloveniji

Assessment of possible delays in referrals, diagnostics procedures and first treatment in Slovenian bladder and kidney cancer patients

Zadnik Vesna¹, Kokalj-Kokot Mateja^{2,3}, Černelč Klemen⁴, Bric Nika¹

¹Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

³Zdravstveni dom Grosuplje, Pod gozdom cesta I 14, 1290 Grosuplje

⁴Klinični oddelek za urologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 14.3.2020

Sprejeto / Accepted: 26.3.2020

doi:10.25670/oi2020-001on

IZVLEČEK

Pri nas za ledvičnim rakom na leto povprečno zbolijo 370 ljudi, za rakom sečnega mehurja 320. Preživetje slovenskih bolnikov in bolnic pri teh dveh oblikah raka je že vrsto let slabše od evropskega povprečja. V povezavi treh raziskovalnih organizacij, Onkološkega inštituta Ljubljana, Katedre za družinsko medicino Univerze v Ljubljani in Kliničnega oddelka za urologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, smo leta 2017 uvedli projekt Celostna analiza zgodnje obravnave bolnikov z urološkimi raki z oceno zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja, v katerem smo retrospektivno analizirali zdravstveno oskrbo slovenskih bolnikov in bolnic z raki ledvic, sečnega mehurja ali prostate. V raziskavo smo vključili vse zbolele v Sloveniji leta 2014. V tem prispevku prikazujemo rezultate ocene zamikov v zdravljenju bolnikov in bolnic z rakom ledvic in rakom sečnega mehurja.

Median interval zdravstvenega sistema (čas od prvih preiskav do začetka zdravljenja) je bil pri bolnikih z rakom sečnega mehurja 35 dni, pri bolnikih z ledvičnim rakom pa 22 dni. Pri obeh rakih je največ časa poteklo med prvimi diagnostičnimi postopki in prvim pregledom pri specialistu, kar nakazuje na ozko grlo pri izvedbi diagnostičnih postopkov.

Ključne besede: ledvični rak, rak sečnega mehurja, napotitve, diagnostika, zdravljenje, čakalne dobe, državni program za obvladovanje raka

ABSTRACT

The average annual incidence of kidney cancer in Slovenia is 370, and the incidence of bladder cancer is 320. Consortium of three research organizations: the Institute of Oncology Ljubljana, Department of Family Medicine, University of Ljubljana and the Clinical Department of Urology at the University Clinical Center Ljubljana, launched the project Comprehensive analysis of management of urological cancer patients with an assessment of possible delays in referrals, realization of diagnostics procedures and first treatment in 2017. Its main objective was to retrospectively analyse the health care of Slovenian patients with cancer of the kidney, bladder or prostate. The study included all Slovenian patients diagnosed in 2014. This article presents the results of an assessment of delays in referrals, diagnostics procedures and first treatment in bladder and kidney cancer patients.

The median system interval (time from first examinations to initiation of treatment) was 35 days in patients with bladder cancer and 22 days in patients with kidney cancer. In both cases, the greatest amount of time elapsed between the first diagnostic procedures and the first specialist visit what points to a bottleneck in performing diagnostic procedures at both the primary and secondary levels of our health system.

Keywords: kidney cancer, bladder cancer, referral, diagnostics, treatment, waiting times, national cancer control plan

2. UVOD

V zadnjih letih za rakom na leto zbolijo več kot 15 tisoč Slovencev, več kot 6 tisoč na leto jih zaradi raka umre. Med nami pa trenutno živi več kot 110 tisoč ljudi, ki so imeli kdaj koli postavljeno diagnozo katere od rakavih bolezni (1). Sistematično in dolgoročno zmanjševanje bremena raka je mogoče le s celovitim obvladovanjem te bolezni. S tem namenom je leta 2016 v Sloveniji nastal drugi Državni program obvladovanja raka (DPOR), ki opredeljuje strateške cilje za zmanjševanje incidence, izboljšanje preživetja in večjo kakovost življenja onkoloških bolnikov od leta 2017 do 2021 (2). Izhodišče za ocenjevanje uspešnosti primarne in sekundarne onkološke preventive, diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije in paliativne oskrbe ter za načrtovanje zmogljivosti in sredstev so podatki o bremenu raka v populaciji, ki jih v Sloveniji že več 70 let spremljamo v Registru raka Republike Slovenije (odslej: Register raka) (3). Samo podatki o količini sredstev, ki so namenjeni različnim programom, namreč še ne potrjujejo, da so ta sredstva učinkovito porabljena in da prispevajo k boljšemu zdravju prebivalstva.

Urološki raki kot celota pri moških spadajo med pogostejše rake, saj skupno zajemajo več kot četrtino vseh ugotovljenih rakov pri njih; pri ženskah so manj pogosti. Breme uroloških rakov se v Sloveniji nenehno veča. Za ledvičnim rakom pri nas na leto povprečno zbolijo 370 ljudi, za rakom sečnega mehurja 320 (1). Slovenske incidence, umrljivosti in prevalence so pri ledvičnem raku in raku sečnega mehurja v primerjavi z drugimi evropskimi državami in svetom nadpovprečne (4,5). Dve tretjini slovenskih bolnikov in bolnic z ledvičnim rakom preživita pet let, pri raku sečnega mehurja je takšnih polovica (3). Preživetje slovenskih bolnikov in bolnic za rakom ledvic ali sečnega mehurja je že vrsto let slabše od evropskega povprečja (6–9). To je najbolj odvisno od stadija in starosti ob diagnozi, odločilna pa je tudi ustrezna obravnava bolnika. Pri raku sečnega mehurja so specialisti pred časom denimo zapazili premajhen delež bolnikov, ki so zdravljeni z radikalno cistektomijo (10).

Analize obravnave bolnikov z urološkimi raki v slovenskem zdravstvenem sistemu v današnjem času ni na voljo. Že več let pa so dobro znane dolge čakalne vrste na operativno zdravljenje uroloških rakov, ki nakazujejo na neurejenost razmer na tem področju. V povezavi treh raziskovalnih organizacij, Onkološkega inštituta Ljubljana, Katedre za družinsko medicino Univerze v Ljubljani in Kliničnega oddelka za urologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, smo leta 2017 uvedli projekt **Celostna analiza zgodnje obravnave bolnikov z urološkimi raki z oceno zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja**, v katerem smo retrospektivno analizirali zdravstveno oskrbo slovenskih bolnikov in bolnic z raki ledvic, sečnega mehurja ali prostate. V tem prispevku prikazujemo rezultate ocene zamikov v zdravljenju bolnikov in bolnic z rakom ledvic in rakom sečnega mehurja.

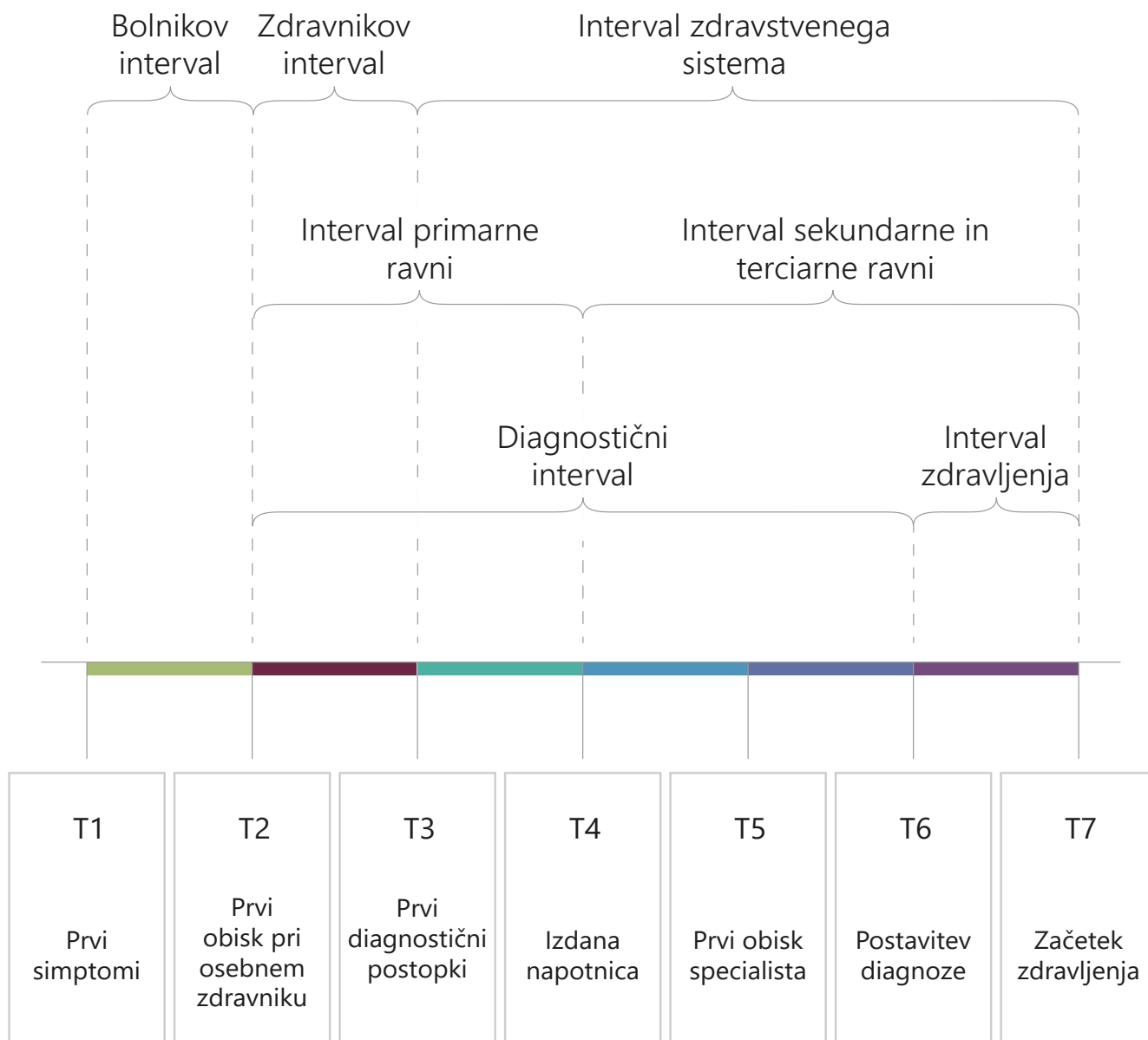
OCENA ZAMIKOV V ČASU OD POJAVA PRVIH SIMPTOMOV DO ZAČETKA ZDRAVLJENJA

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike in bolnice z rakom ledvic in sečnega mehurja, ki jim je bila bolezen ugotovljena leta 2014. Njihove osebne podatke ter osnovne podatke o diagnostiki in prvem zdravljenju smo pridobili iz Registra raka, ki deluje pod okriljem Onkološkega inštituta Ljubljana. Pri izbranih osebnih zdravnikih ter pri specialistih urologih in onkologih smo zbrali dodatne podatke o obravnavi začetnih simptomov bolezni, odločitvah o napotitvah, izvedeni diagnostiki in začetku zdravljenja. Za ugotavljanje morebitnih zamikov v zgodnji obravnavi so bile ključne informacije o trajanju posamezne faze klinične poti.

Aarhuška izjava, objavljena leta 2012 (11), je podala mednarodna metodološka navodila za spremljanje in poročanje časovnih mejnikov ter intervalov, pomembnih pri ocenjevanju morebitnih zamikov pri obravnavi onkoloških bolnikov. Čas od pojava prvih simptomov in znakov do začetka zdravljenja je v tem dokumentu razdeljen na več intervalov: bolnikov interval, interval primarne ravni, zdravnikov interval, interval sekundarne in terciarne ravni, diagnostični interval ter interval zdravstvenega sistema. Glavni mejniki in intervali so prikazani na sliki 1 in definirani kot:

- **Bolnikov interval:** obdobje od prvega pojava simptomov do bolnikovega prvega obiska pri osebnem zdravniku zaradi njih. Obdobje presoje in iskanja pomoči pri večini vrst raka pogosto pomeni največji delež celotnega časa do diagnoze (12).
- **Interval primarne ravni:** čas od prve prezentacije oziroma prvega pregleda do napotitve bolnika na sekundarno ali terciarno raven. Datum prve prezentacije je trenutek, ko bi zdravnik glede na znake, simptome, anamnezo in druge dejavnike tveganja lahko začel preiskovati ali bolnika napotil k specialistu zaradi možne pomembne patologije, vključno z rakom.
- **Zdravnikov interval:** znotraj intervala primarne ravni je zdravnikov interval, ki traja od prve prezentacije oziroma prvega pregleda do prvih diagnostičnih postopkov. Več raziskav je preučevalo diagnostično razmišljanje in razloge za neustrezen miselni diagnostični proces pri zdravnikih družinske medicine (13). Ugotovili so, da je večja verjetnost, da bodo ti pravilno diagnostičirali težke primere, če bodo zbrali več kritičnih informacij.
- **Interval sekundarne in terciarne ravni:** čas od izdane napotnice osebnega zdravnika do začetka zdravljenja (ali do ovržene diagnoze raka) je interval sekundarne in terciarne ravni.
- **Diagnostični interval:** čas od prvega pregleda pri osebnem zdravniku do postavitve diagnoze raka.
- **Interval zdravstvenega sistema:** traja od prvih diagnostičnih postopkov do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze, nanj pa pomembno vpliva organiziranost zdravstvenega sistema. Raziskovalci so poročali o obratnem razmerju med preživetjem bolnikov z rakavimi obolenji in stopnjo ločitve primarne ravni od sekundarne ter terciarne v sistemih zdravstvenega varstva – tako imenovano vlogo vratarja, ko je dostop do kliničnega specialista pogojen z napotitvijo s primarne ravni (14).

Slika 1: Glavni mejniki in intervali, podani v Aarhuski izjavi (povzeto po [11]).



T1: prvi simptomi; T2: prvi klinični znaki; T3: prva preiskava na primarni ravni; T4: napotitev k specialistu; T5: obisk pri specialistu; T6: diagnoza; T7: začetek zdravljenja; n: število bolnikov v izračunu intervala

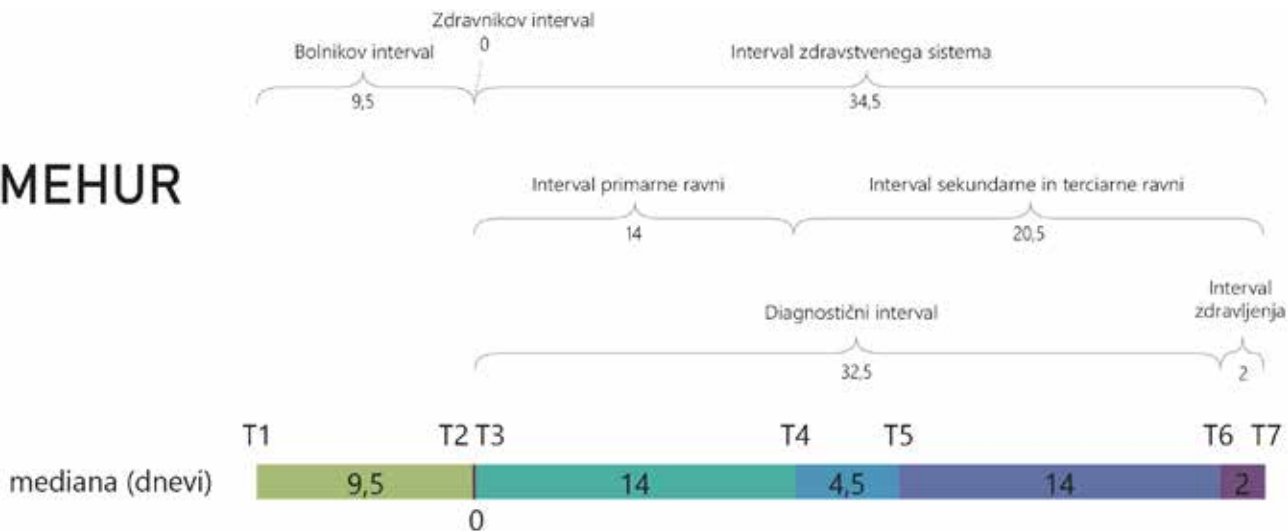
ZAMIKI PRI ZAČETKU ZDRAVLJENJA SLOVENSКИH BOLNIKOV Z RAKOM SEČNEGA MEHURJA

V Sloveniji je za rakom sečnega mehurja leta 2014 zbolelo 533 oseb, 331 z invazivno obliko ter 202 z mejno maligno obliko bolezni. Šestim osebam je bila diagnoza postavljena ob smrti, za preostalih 527 smo poskušali pridobiti podatke o obravnavi pri družinskih zdravnikih, o napotitvah na sekundarno raven ter njihovi obravnavi do začetka prvega zdravljenja. Podatki o datumu diagnoze in datumu začetka onkološkega zdravljenja so bili za vse bolnike na voljo v Registru raka. Na vprašanja o obravnavi na primarni ravni so nam odgovorili izbrani osebni zdravniki za 287 (54,5 %) bolnikov, podatke o obravnavi na

sekundarni ravni smo zbrali za 184 (34,9 %) bolnikov. Mediani časi med sedmimi ključnimi mejniki v dnevih s pripadajočimi intervali so prikazani na sliki 2. Med izdajo napotnice za sekundarno raven do obravnave pri specialistu je poteklo v povprečju 4,5 dneva, od prvega obiska pri specialistu do začetka zdravljenja pa 16 dni, od tega 14 za postavitev diagnoze. Opažamo, da imajo bolniki z višjimi stadiji ob diagnozi daljše intervale. Bolnikov interval ter interval primarne ravni sta bila daljša pri ženskah, vsi drugi pa značilno pri moških. Starost in izobrazba zbolelega nista značilno vplivali na dolžino intervalov.

Slika 2: Glavni mejniki in intervali (mediane v dnevih) v obravnavi slovenskih bolnikov z rakom sečnega mehurja, zbolelih leta 2014.

MEHUR



T1: prvi simptomi; T2: prvi klinični znaki; T3: prva preiskava na primarni ravni; T4: napotitev k specialistu; T5: obisk pri specialistu; T6: diagnoza; T7: začetek zdravljenja; n: število bolnikov v izračunu intervala

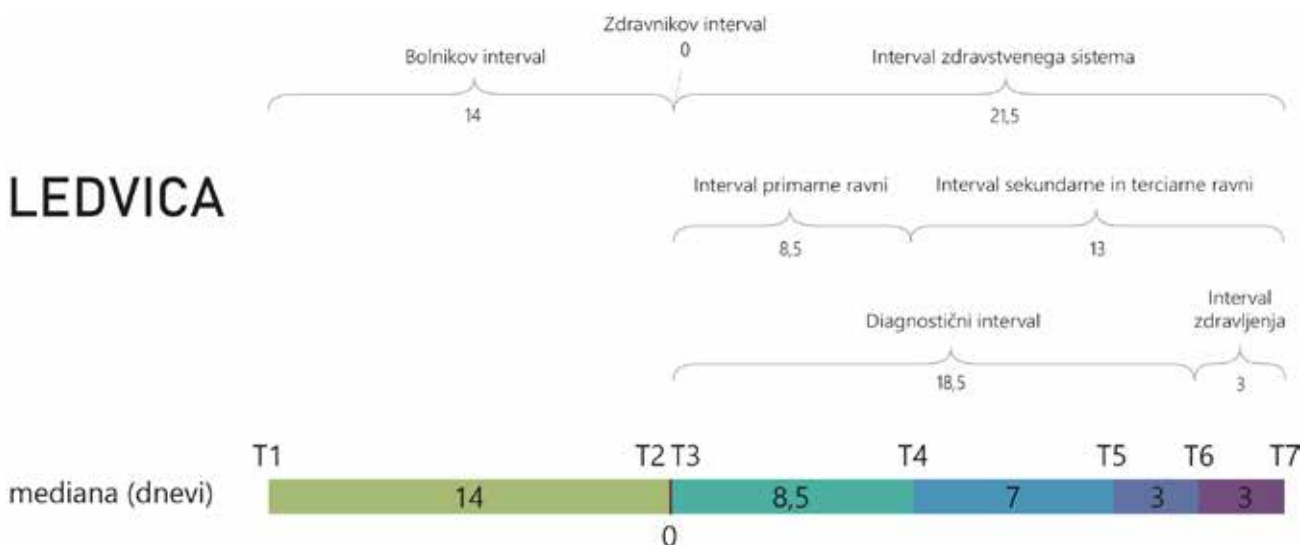
ZAMIKI PRI ZAČETKU ZDRAVLJENJA SLOVENSКИH BOLNIKOV Z LEDVIČNIM RAKOM

V Sloveniji je za ledvičnim rakom leta 2014 zbolelo 352 oseb; 11 je bila diagnoza postavljena ob smrti, 3 zboleli so bili ob diagnozi mlajši od 5 let in jih nismo vključili v nadaljnjo analizo. Za preostalih 338 smo poskušali pridobiti podatke o obravnavi pri družinskih zdravnikih, o napotitvah na sekundarno raven ter njihovi obravnavi do začetka prvega zdravljenja. Podatki o datumu diagnoze in datumu začetka onkološkega zdravljenja so bili za vse bolnike na voljo v Registru raka. Na vprašanja o obravnavi na primarni ravni so nam odgovorili izbrani osebni zdravniki za 197 (58,2 %) bolnikov, podatke o obravnavi na sekundarni in terciarni

ravni smo zbrali za 144 (42,6 %) bolnikov. Mediani časi med sedmimi ključnimi mejniki v dnevih s pripadajočimi intervali so prikazani na sliki 3. V primerjavi z rakom sečnega mehurja so intervali obravnave pri ledvičnem raku nekoliko krajši; daljša sta le bolnikov interval, torej čas med pojavom prvega simptoma do obiska pri družinskem zdravniku, ter čas med izdajo napotnice za sekundarno raven do obravnave pri specialistu. Bolniki, diagnosticirani z razsejano obliko bolezni, so imeli izrazito daljši bolnikov interval, krajši pa so bili vsi nadaljnji intervali. Vsi intervali, z izjemo intervala primarne ravni, so bili značilno daljši pri moških. Starost in izobrazba zbolelega nista značilno vplivali na dolžino intervalov.

Slika 3: Glavni mejniki in intervali (mediane v dnevih) v obravnavi slovenskih bolnikov z ledvičnim rakom, zbolelih leta 2014.

LEDVICA



T1: prvi simptomi; T2: prvi klinični znaki; T3: prva preiskava na primarni ravni; T4: napotitev k specialistu; T5: obisk pri specialistu; T6: diagnoza; T7: začetek zdravljenja; n: število bolnikov v izračunu intervala

ZAKLJUČEK

Zgodnja ustrezna obravnava bolnikov s sumom na raka je temeljnega pomena za kasnejši ugoden izid bolezni. Za Slovenijo imamo malo raziskovalnih podatkov o tako imenovanih intervalih zgodnje obravnave onkoloških bolnikov. A je zato mednarodna raziskava Orenas pokazala, da družinski zdravniki v Sloveniji menijo, da imajo veliko ovir pri napotovanju h kliničnemu specialistu (slabši rezultat je imela le Poljska) in čutijo velik pritisk glede napotovanj (tu smo na 3. mestu med 20 evropskimi državami) (15). Že več let v našem sistemu beležimo dolgo čakalne dobe za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z urološkimi raki. V času priprave predloga projekta Celostna analiza zgodnje obravnave bolnikov z urološkimi raki z oceno zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja leta 2017 je bila čakalna vrsta na operativni poseg, denimo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, za ledvičnega raka 220 dni, za raka prostate 150 dni ter za raka sečnega mehurja 60 dni (16).

V naši raziskavi, ki je obravnavala bolnike z raki sečnega mehurja in ledvic, je bil mediani interval zdravstvenega sistema (čas od prvih preiskav do začetka zdravljenja) pri bolnikih z rakom sečnega mehurja 35 dni, pri bolnikih z ledvičnim rakom pa 22 dni. Pri obeh rakih je največ časa poteklo med prvimi diagnostičnimi postopki in prvim pregledom pri specialistu, kar nakazuje na ozko grlo pri izvedbi diagnostičnih postopkov. Nadaljnje analize podatkov, pridobljenih v našem projektu, bodo sklepe še natančneje osvetlile.

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

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

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

OPENeP

by **better**

Okolje, kjer je varnost pacientov na prvem mestu.

WWW.BETTER.CARE



Lonsurf
trifluridin/tipiracil

**Več časa za
trenutke, ki štejejo**



Kolorektalni rak

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

Rak želodca

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

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



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 izvajata dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **SESTAVA***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE***: Kolorektalni rak – zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca – zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE***: Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmernjevanje, izračunano glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih z hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE***: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI***: **Supresija kostnega mozga**: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne sme začeti, če je absolutno število neutrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila**: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroičkov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerek. **Ledvična okvara**: Zdravilo Lonsurf ni primerno za uporabo pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **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*, NOSEČNOST IN DOJENJE***: Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA***: Ženske in moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV***: Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI***: **Zelo pogosti**: nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, febrilna nevropenija, limfopenija, hipoalbuminemija, disgeuzija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznine ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezije, izpuščaji, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, piroksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni**: sepični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, okužba s bakterijsko okužbo, okužba, nevropenija, sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kserozna, glavobol, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombolastinskega časa (aPTČ), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingne izkušnje**: intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI***: **Farmakoterapevtska skupina**: zdravila za delovanje na novotvorbe, antimetaboliti, označa ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata 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 neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE***: 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPOISOVANJA 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**: april 2020. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

Mutacije ret proto-onkogene v slovenski populaciji bolnikov z medularnim rakom ščitnice

Ret proto-oncogene mutations in the slovenian population of patients with medullary thyroid cancer

Miličević Sara¹, Bergant Damijan¹, Žagar Tina², Perić Barbara¹

¹Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Enota za epidemiologijo, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Barbara Perić, dr.med.

E-mail: bperic@onko-i.si

Poslano / Received: 23.10.2019

Sprejeto / Accepted: 2.2.2020

doi:10.25670/oi2020-002on

POVZETEK

Izhodišča. Medularni rak ščitnice (MRŠ) je redke endokrini tumor, ki se v približno 25 % primerov pojavlja v družinski obliki bolezni v sklopu multiple endokrine neoplazije tipa 2, v 75 % pa je bolezen sporadična. Namen dela je bil oceniti incidenco MRŠ ter pogostost in vrsto RET-mutacij v slovenski populaciji bolnikov med letoma 1995 in 2015.

Metode. Retrospektivno smo analizirali podatke Registra raka Republike Slovenije in Registra bolnikov z MRŠ Onkološkega Inštituta v Ljubljani, zbrane med letoma 1995 in 2015. Vključili smo 143 bolnikov s potrjenim MRŠ in 43 njihovih zdravih sorodnikov, ki so bili napoteni na genetsko svetovanje in testiranje. Genomsko DNK smo izolirali iz levkocitov periferne krvi. Eksone 10, 11, 13, 14, 15 in 16 RET protoonkogene smo pomnožili z verižno reakcijo s polimerazo. Točkovne mutacije RET protoonkogene smo odkrili z metodo SSCA in DNA-sekvenciranjem. Zaznane mutacije so bile potrjene z restrikcijskimi encimi.

Rezultati. Zarodno mutacijo RET protoonkogene smo odkrili pri 51 osebah; med njimi je bilo 37 bolnikov z MRŠ, kar predstavlja 25,9 % vseh bolnikov z MRŠ. Odkrili smo osem različnih mutacij RET protoonkogene. Najpogosteje smo potrdili mutacijo v kodonih 634 in 618, sledili so kodoni 790, 804 in 918. Povprečna groba letna incidenčna stopnja MRŠ v Sloveniji za opazovano obdobje znaša 0,34/100.000 prebivalcev.

Zaključek. Ocenjena povprečna groba letna incidenčna stopnja MRŠ v Sloveniji je bila 0,34/100.000. Poleg tega smo ugotovili, da se RET-mutacija pojavlja v naši populaciji bolnikov v 25,9 % ter da najpogosteje prizadene kodona 634 in 618.

Ključne besede: medularni karcinom ščitnice, multipla endokrini neoplazija 2, genetsko svetovanje in testiranje, totalna tiroidektomija, groba incidenčna stopnja

ABSTRACT

Background. Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare, endocrine tumour that occurs as part of hereditary cancer syndrome in approximately 25% of cases and develops as a sporadic form in 75%. The aim of the study was to evaluate the frequency and type of RET mutation occurrence in the Slovenian population between 1995 and 2015.

Methods. A retrospective analysis of the National Cancer Registry of the Republic of Slovenia and the Registry of Patients with MTC of the Institute of Oncology in Ljubljana between 1995 and 2015 was made. The data of 143 patients with confirmed MTC and 43 healthy relatives referred to genetic counselling and testing was analyzed. Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. Exons 10, 11, 13, 14, 15 and 16 of the RET proto-oncogene were amplified in the polymerase chain reaction (PCR). Point mutations of the RET gene were detected by single strand confirmation analysis (SSCA) and DNA sequencing. Detected mutations were confirmed by restriction enzymes.

Results. A germline mutation in the RET proto-oncogene was identified in 51 individuals, 37 among them were patients with MTC, which accounts for 25.9% of all patients with MTC. Eight different germline RET mutations were found. Codons 634 and 618 were the most frequently altered codons, followed by codon 790, codon 804 and codon 918. The average crude incidence rate of MTC (between 1995 and 2015) is 0.34 per 100,000.

Conclusions. We estimated that the crude incidence rate of MTC in Slovenia is 0.34 per 100,000. We discovered that 25.9% of Slovenian patients with MTC are RET mutation carriers. The most common mutations were found on codons 634 and 618.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia 2, genetic counselling and testing, total thyroidectomy, crude incidence rate

UVOD

Medularni rak ščitnice (MRŠ) je neuroendokrini tumor parafolikularnih oz. C-celic ščitnice. C-celice izvirajo iz embrionalnega nevralnega grebena, njihova značilnost pa je tvorba kalcitonina. MRŠ je po kliničnih lastnostih in histološki sliki podoben neuroendokrinim tumorjem, kot so karcinoidi in otočkastocelični tumorji (1).

Biološke značilnosti MRŠ so za bolnike manj ugodne v primerjavi z drugimi dobro diferenciranimi raki ščitnice (2). 10-letno celokupno preživetje bolnikov z MRŠ je približno 50 %. Najpomembnejši prognostični faktor je stadij tumorja ob diagnozi, zato sta pomembna zgodnja diagnostika in zgodnje kirurško zdravljenje (2, 3).

MRŠ predstavlja 5–10 % vseh rakov ščitnice (2). MRŠ najpogosteje odkrijemo kot solitaren nodus v zgornjem polu ščitnice. Najpogosteje se pojavi med 4. in 6. desetletjem življenja (4). Moški in ženske zbolijo v približno enakem odstotku (2).

Večina MRŠ je sporadičnih, v približno 20–25 % pa odkrijemo družinsko obliko bolezni, v sklopu multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2), ki se deduje avtosomno dominantno (1). Zaradi pogostosti družinske oblike bolezni vse bolnike z MRŠ in krvne sorodnike nosilcev mutacije napotimo na genetsko svetovanje in testiranje. Le tako lahko odkrijemo mutacijo pri zdravih nosilcih še pred razvojem MRŠ (4).

MRŠ se pojavlja v sklopu dveh sindromov, MEN 2A in MEN 2B (1). Oba povzročata konstitutivna aktivacija mutiranega RET protoonkogenega. Bolniki s klasičnim sindromom MEN 2A zbolijo z MRŠ, lahko pa tudi s feokromocitom (PHEO) v 40–50 % nosilcev mutacije, primarnim hiperparatiroidizmom (HPTH) v 10–20 %, Hiršprungovo boleznijo (HSCR) v 7 % in v redkih primerih s kožno lihenamiloidozo (4). Penetranca MRŠ v družinah z RET-mutacijo je kar 95 % (5). Z opisanim klasičnim fenotipom MEN 2A so povezane mutacije kodona 634, nekoliko manj pa kodonov 609, 611, 618 ali 620 (4). Za bolnike s sindromom MEN 2B sta značilna zgodnejši pojav MRŠ in večja smrtnost kot pri bolnikih z MEN 2A. MEN 2B se pojavlja redkeje, samo v 5–10 % bolnikov s sindromom MEN 2. Za bolnike s sindromom MEN 2B je značilen MRŠ v kombinaciji s PHEO (45 %), z multiplimi mukoznimi nevrinomi (100 %) in marfanoidnim habitusom (65 %) (5). Za kar 95 % bolnikov s klasičnim fenotipom MEN 2B je značilna zarodna mutacija RET protoonkogenega v kodonu 918 (4).

Prognosa zgodaj odkritega in zdravljenega MRŠ je boljša, zato se nosilec RET-mutacije svetuje preventivna totalna tiroidektomija (TT) (6). V katerem življenjskem obdobju je treba opraviti preventivno TT, je odvisno od vrste mutacije (4). Poleg mutacij so opisane tudi spremembe RET protoonkogenega, katerih klinični pomen ni jasen. Za nekatere izmed teh različic nejasnega pomena (*angl. variant of unknown significance, VUS*) se je tradicionalno uporabljal izraz polimorfizmi, mednje pa sodijo tudi intronske mutacije (4).

Oceniti, kako pogosto se v neki populaciji pojavlja mutacija, ki šele po nekaj letih ali desetletjih vodi v nastanek bolezni, je zahtevno. Natančno incidenco in prevalenco mutacij v populaciji lahko poznamo, le če skrbno beležimo nosilce mutacij v populacijskem registru (7). Tovrstni registri za nosilce RET-mutacij v Evropi niso na voljo.

Slovenski bolniki z MRŠ po potrditvi te oblike raka ščitnice zdravljenje nadaljujejo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI). Od leta 1995 sta v tej ustanovi na voljo genetsko svetovanje in testiranje prisotnosti mutacij RET protoonkogenega. Podatki o bolnikih z MRŠ in nosilcih RET-mutacije so se do pred kratkim beležili v bolnišnični zbirki podatkov (Register bolnikov z MRŠ

OI Ljubljana), v zadnjem letu pa bolnike z MRŠ obravnavamo v sklopu Ambulante za onkološko genetsko svetovanje.

Namen našega dela je bil oceniti grobo letno incidenčno stopnjo MRŠ v Sloveniji ter opisati vrsto in pogostost RET-mutacij v naši populaciji.

MATERIAL IN METODE

Retrospektivno smo analizirali podatke 199 bolnikov, obolelih za MRŠ, v letih 1995–2015 in zdravih oseb, vključenih v program genetskega svetovanja in testiranja. Iz Registra raka Republike Slovenije (RRRS) smo prejeli podatke o 156 bolnikih z MRŠ. Te smo primerjali s podatki Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana. V Registru bolnikov z MRŠ OI Ljubljana so zbrani podatki 149 bolnikov z MRŠ ter 43 testiranih sorodnikov, pri katerih MRŠ nismo dokazali. Pregledali smo vse citološke in histološke izvide ter iz raziskave izločili tri bolnike, ki niso imeli dokazanega MRŠ. Zdravniška dokumentacija dveh bolnikov, ki nista bila zdravljeni na OI, ni bila dostopna. Dva bolnika iz RRRS zaradi neznanega razloga nista bila v Registru bolnikov MRŠ OI. Osem bolnikov, ki med ugotovitvijo MRŠ niso bili prebivalci Slovenije, smo izločili iz raziskave. Število vseh slovenskih bolnikov z MRŠ, ki so bili zdravljeni na OI med letoma 1995 in 2015, je torej 143. Časovno obdobje smo opredelili glede na leto uvedbe genetskega testiranja v Sloveniji leta 1995 in razpoložljivost podatkov v RRRS, ki so trenutno na voljo za leto 2015.

V Sloveniji genetsko svetovanje in testiranje ponudimo vsem bolnikom s histološko potrjenim MRŠ. V navedenem obdobju smo na OI Ljubljana bolnikom z MRŠ in njihovim zdravim sorodnikom v prvem kolenu sorodstva po podpisu soglasja za genetsko testiranje odvzeli vzorec periferne venske krvi. Iz levkocitov je bila nato z uveljavljenimi metodami pridobljena genomska DNK (deoksiribonukleinska kislina). Eksoni 10, 11, 13, 14, 15 in 16 RET protoonkogenega so bili pomnoženi z verižno reakcijo s polimerazo. Točkovne mutacije RET protoonkogenega so bile odkrite z metodo enoverižne konformacijske analize (*angl. Single Strand Conformation Analysis, SSCA*) in DNK-sekvenciranjem. Zaznane mutacije so bile potrjene z restrikcijскими encimi. Ob pozitivnih rezultatih je bilo za dvojno potrditev ponovljeno genetsko testiranje (z novim krvnim vzorcem). Metoda je standardna in predhodno natančno opisana (8, 9). Genetsko testiranje so opravili v Laboratoriju za Molekularno genetiko Inštituta za patologijo MF Ljubljana pod vodstvom prof. dr. Glavača.

Pacientne smo razdelili glede na to, ali so imeli v družinski anamnezi MRŠ, PHEO in/ali HPTH ali pa je bila družinska anamneza negativna. Upoštevali smo starost bolnikov z MRŠ med postavitvijo diagnoze ter starost nosilcev mutacije med preventivno TT. Grobo letno incidenčno stopnjo smo izračunali kot število novih primerov MRŠ v časovnem obdobju (v enem letu), deljeno s številom oseb, ki so na sredini tega opazovnega obdobja živele v slovenski populaciji. Podatke o številu prebivalstva smo pridobili na podatkovnem portalu SI-STAT Statističnega urada Republike Slovenije (10). Časovni trend smo ovrednotili z regresijsko analizo Joinpoint. Uporabili smo program Joinpoint Regression Program (Version 4.6.0.0.–April 2018) (11,12). Pogostnost mutacij smo izrazili glede na število družin z določeno mutacijo. Število testiranih smo izrazili kot razmerje – število testiranih sorodnikov/indeks bolnik. Pri izračunu smo upoštevali le družine, katerih indeks bolnik je imel histološko potrjen MRŠ v obdobju 1995–2015 ter dokazano mutacijo RET protoonkogenega. Statistično analizo podatkov smo opravili s pomočjo programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences za Windows verzija 19.0). Rezultati so izraženi kot povprečje s standardnim odklonom. Kot statistično pomembno smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Retrospektivno smo analizirali podatke 199 oseb, obolelih za MRŠ, in oseb, vključenih v genetsko svetovanje in testiranje prisotnosti RET-mutacije v letih 1995–2015. Sprva smo primerjali osebne podatke bolnikov z MRŠ, zbranih v RRRS, s podatki bolnikov iz Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana in odkrili popolno ujemanje v 149 primerih. Primerjava podatkov RRRS in Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana je tako pokazala, da se populaciji bolnikov ujemata v 95,5 %. V 21-letnem opazovanem obdobju smo v slovenski populaciji zasledili 143 novih primerov MRŠ. Povprečna groba letna incidenčna stopnja MRŠ v Sloveniji v obdobju 1995–2015 znaša 0,34/100.000. Letna incidenčna stopnja je v povprečju skozi celotno obdobje naraščala s 3,6-odstotnim letnim prirastkom ($p < 0,05$). Slika 1 prikazuje grobe letne incidenčne stopnje in trendno črto, temelječo na modelu Joinpoint.

Med bolniki z MRŠ je bilo 72 (72/143; 50,3 %) žensk in 71 (71/143; 49,7 %) moških. Izmed 143 bolnikov z MRŠ je družinsko obremenitev navajalo 21 bolnikov (21/143; 14,7 %), negativno družinsko anamnezo pa 113 bolnikov (113/143; 79,0 %); v dokumentaciji 9 bolnikov (9/143; 6,3 %) podatka o družinski anamnezi ni. Pri vseh bolnikih (21/21) s pozitivno družinsko anamnezo smo odkrili mutacijo RET protoonkogenega.

Med bolniki z negativno družinsko anamnezo smo odkrili 16 (16/113; 14,2 %) nosilcev mutacije RET protoonkogenega, pri 10 (10/113; 8,8 %) pa smo dokazali VUS. Sporadično obliko MRŠ smo potrdili pri 85 (85/113; 75,2 %) bolnikih, saj prisotnosti mutacije nismo dokazali, dva bolnika pa v genetsko testiranje nista privolila. Štirje (4/16; 25,0 %) bolniki z mutacijo RET protoonkogenega, a z negativno družinsko anamnezo so navajali pri sorodnikih v prvem ali drugem kolenu druge boleznī ščitnice.

Povprečna starost bolnikov s sporadično obliko MRŠ je bila med odkritjem bolezni $58,8 \pm 14,4$ leta, bolnikov z RET-mutacijo pa $41,4 \pm 19,3$ leta. Med obema skupinama je bila statistična pomembna razlika v starosti med odkritjem bolezni ($p < 0,05$). Preventivna TT je bila opravljena v povprečni starosti $22,2 \pm 17,0$ leta.

Skupno smo mutacijo RET protoonkogenega odkrili pri 51 osebah. Med 143 bolniki z MRŠ je bila mutacija prisotna v 37 primerih (37/143), kar predstavlja 25,9 % opisane populacije bolnikov. Odkriti nosilci mutacij so izvirali iz 20 različnih družin. Najpogostejše smo odkrili mutacijo v kodonih 634 (6/20; 30,0 %) in 618 (6/20; 30,0 %), sledili so kodon 790 (5/20; 25,0 %), kodon 804 (2/20, 10,0 %) in kodon 918 (1/20; 5,0 %).

Odkritih je bilo 10 bolnikov z MRŠ in VUS, ki so pripadali 10 različnim družinam. Zaznani sta bili dve različici na intronu in štiri različice na eksonu. Pri treh bolnikih smo odkrili kombinacijo intronskih sprememb +84 G>A ter +88delC.

Testirali smo tudi 55 sorodnikov 30 bolnikov, ki so znani nosilci sprememb zaporedja RET protoonkogenega, s histološko dokazanim MRŠ po terapevtski TT. Odkrili smo 31 (31/55; 56,4 %) nosilcev mutacije in/ali VUS ter 24 (24/55 43,6 %) sorodnikov brez sprememb zaporedja RET protoonkogenega. Genetsko testiranje sta opravila 2,8 sorodnika/indeks bolnika (nosilca mutacije). Na podlagi rezultatov testiranja smo preventivno TT opravili pri 26 nosilcih RET-mutacije. Pri dvanajstih (12/26; 46,2 %) je patohistološki izvid po posegu potrdil MRŠ, pri dvanajstih (12/26; 46,2 %) le hiperplazijo C-celic (HCC), pri dveh (2/26; 7,7 %) pa v tkivu ščitnice nismo našli MRŠ ali HCC. Pet sorodnikov bolnikov z MRŠ ter VUS zaradi nejasnosti vpliva teh sprememb na tveganje za razvoj MRŠ redno ambulantno spremljamo. V tabeli 1 so navedeni fenotipi družin vseh odkritih nosilcev mutacije ali VUS.

Slika 1: Groba letna incidenčna stopnja MRŠ v obdobju 1995–2015 s trendno črto, temelječo na modelu Joinpoint

Groba letna incidenčna stopnja MRŠ v obdobju 1995 – 2015 s trendno črto

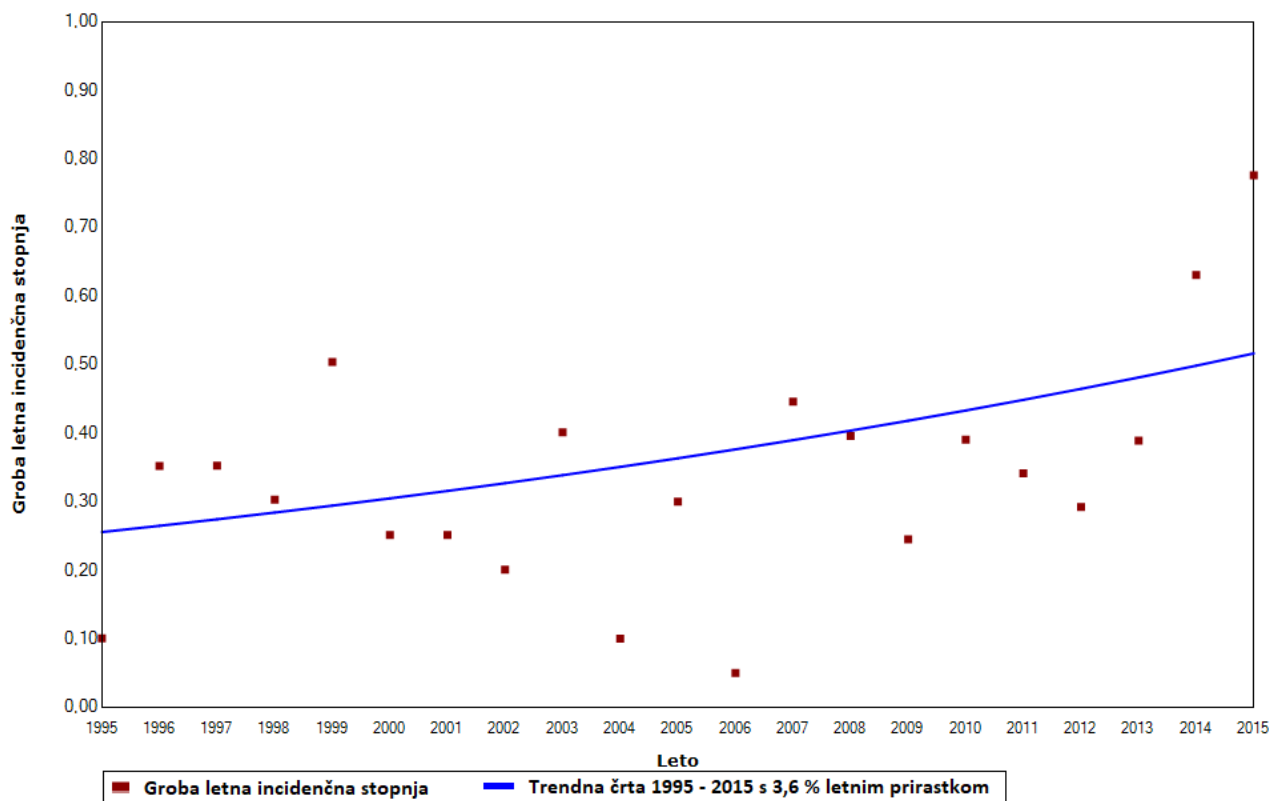


Tabela 1: Fenotipi družin vseh odkritih nosilcev mutacije ali VUS

DRUŽINA	SPOL		ŠT. TESTIRANIH	GC	MUTACIJA	BOLEZNI				TERAPEVTSKA TT	PROFILAKTIČNA TT		
	M	F				MRŠ	PHEO	HPTH	HSCR		MRŠ	MRŠ	HCC
1	2	2	4	4	C618S	2	0	0	1	0	2	2	0
2	2	1	3	1	C634R	1	1	1	0	1	0	0	0
3 ^a	2	3	5	2	C634G	2	2	1	0	2	0	0	0
4 ^a	4	3	7	6	C634Y	6	3	0	0	2	4	0	0
5	4	2	6	3 + 1 ^b	C618S	2	0	0	0	2	0	0	1
6 ^a	0	2	2	2	L790F	1	0	0	0	1	0	1	0
7 ^a	2	2	4	1	C634Y	1	0	0	0	1	0	0	0
8 ^a	4	2	6	4	C618F	3	1	0	0	2	1	1	0
9 ^a	0	1	1	1	C618F	1	0	0	0	1	0	0	0
10 ^a	2*	1	3*	3*	C634R	2*	2*	2*	0	2*	0	1	0
11 ^a	1	1	2	2	C618F	2	0	0	0	2	0	0	0
12 ^a	0	2	2	2	L790F	2	0	0	0	1	1	0	0
13 ^a	2	3	5	3	L790F	2	0	0	0	2	0	1	0
14 ^a	4	4	8	5	L790F	1	0	1	0	1	0	3	1
15 ^a	2	0	2	2	V804M	1	0	0	0	1	0	1	0
16 ^a	4	4	8	7	L790F	5	0	0	0	1	4	2	0
17 ^a	0	1	1	1	V804M	1	0	0	0	1	0	0	0
18 ^a	1	3	4	1	C634R	1	1	1	0	1	0	0	0
19 ^a	2	0	2	1	C618F	1	0	0	0	1	0	0	0
20 ^a	1	1	2	1	M918T	1	0	0	0	1	0	0	0
21	1	0	1	1	S649L	1	0	0	0	1	0	0	0
22	0	1	1	1	S836S	1	0	0	0	1	0	0	0
23	1	1	2	2	IVS8+84G>A, IVS8+88delC	1	0	0	0	1	0	0	0
24	1	0	1	1	S904S	1	0	0	0	1	0	0	0
25	2	0	2	2	IVS8+84G>A, IVS8+88delC, S836S	1	0	0	0	1	0	0	0
26	0	1	1	1	S836S	1	0	0	0	1	0	0	0
27	2	1	3	3	IVS8+84G>A, IVS8+88delC	1	0	0	0	1	0	0	0
28	0	1	1	1	G691S	1	0	0	0	1	0	0	0
29	0	1	1	1	S904S	1	0	0	0	1	0	0	0
30	1	0	1	1	G691S	1	0	0	0	1	0	0	0

GC – nosilec mutacije; MRŠ – medularni karcinom ščitnice; PHEO – feokromocitom; HPTH – hiperparatiroidizem; HSCR – Hiršprungova bolezen; HCC – hiperplazija C celic; TT - totalna tiroidektomija; a Družine, katerih indeks bolnik je imel histološko potrjen MTC že pred letom 1995; b Družinski član je imel dokazan VUS S-904-S na 15. eksonu; *1 bolnik ni bil prebivalec Republike Slovenije.

RAZPRAVA

Retrospektivna analiza podatkov RRRS in bolnišničnega Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana je pokazala, da je v obdobju 1995–2015 z MRŠ zbolelo 143 bolnikov, prebivalcev RS. RRRS, ki je eden najstarejših populacijskih registrov v Evropi, elektronsko beleži vse bolnike z diagnozo raka v Sloveniji. Podatki, pridobljeni s pomočjo nacionalnega registra, omogočajo natančnejšo oceno pogostosti bolezni v slovenski populaciji kot bolnišnični registri, na podlagi katerih poročajo drugi raziskovalci (13). Zaradi načina obdelave podatkov RRRS so bili med nastankom raziskave na voljo podatki za leto 2015 (14). Te podatke smo primerjali s podatki bolnišničnega Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana, v katerem so zabeleženi podatki o bolnikih z MRŠ in sorodnikih, vključenih v program genetskega svetovanja in testiranja. To bazo na OI Ljubljana vodimo od leta 1995. Ob tem je pomembno vedeti, da so mutacije RET protoonkogeni in njihov pomen za nastanek MRŠ znane šele iz let 1993 in 1994, kar je omogočilo genetsko svetovanje (15). Primerjava podatkov RRRS in Registra bolnikov z MRŠ OI Ljubljana je pokazala, da se zabeleženi podatki o bolnikih z MRŠ ujemajo v 95,5 % primerov. V petih primerih neujemanja bolnikom, navedenim v RRRS, s ponovnim pregledom dokumentacije MRŠ nismo potrdili, dva bolnika iz RRRS pa zaradi neznanega razloga nista bila v Registru bolnikov MRŠ OI.

V obdobju 1995–2015 je bilo v RRRS zabeleženih 2.695 primerov raka ščitnice, od tega 143 MRŠ (16). Delež MRŠ torej znaša 5,3 % vseh karcinomov ščitnice, kar je skladno z opisi v literaturi (2). V majhni slovenski populaciji letno na novo zbolijo številni osebki, kot je MRŠ. Leta 2015 smo odkrili največ bolnikov, MRŠ smo namreč diagnosticirali 16 osebam, medtem ko je bil v letu 2006 MRŠ histološko dokazan le pri eni osebi. Posledično se grobe letne incidenčne stopnje med leti močno razlikujejo. S pomočjo programa Joinpoint Regression, ki se uporablja za opis in kvantifikacijo trendov s prilagajanjem opazovanih (incidenčnih) stopenj v krivuljo, ki z naklonom in s smerjo predstavlja spreminjanje trendov (12), smo ugotovili, da je incidenca MRŠ v slovenski populaciji v opazovanem obdobju v povprečju naraščala. Povprečni letni prirastek je znašal 3,6 % in je statistično pomemben ($p < 0,05$). Povprečna groba letna incidenčna stopnja MRŠ v Sloveniji v obdobju 1995–2015 znaša 0,34/100.000.

Kljub majhni populaciji slovenskih bolnikov z MRŠ je bila med nosilci mutacije in sporadičnimi bolniki z MRŠ statistično pomembna razlika v starosti med odkritjem bolezni; povprečna starost bolnikov s sporadično obliko MRŠ je bila $58,8 \pm 14,4$ leta, bolnikov z RET-mutacijo pa $41,4 \pm 19,3$ leta. Tudi tuji raziskovalci poročajo, da je družinska oblika MRŠ odkrita 15–20 let prej kot sporadična, kar je posledica predvsem aktivnega iskanja nosilcev mutacij pri sorodnikih bolnikov s sindromom MEN 2 ter posledičnim odkritjem MRŠ, ko bolezen še ni klinično izražena (17, 18). MRŠ pa se pri nosilcih mutacije v povprečju pojavi pri mlajših bolnikih kot sporadična oblika bolezni (4).

V izbrani populaciji bolnikov z MRŠ jih je 14,7 % navajalo družinsko obremenitev, na podlagi katere bi lahko posumili na sindrom MEN. Pri preostalih bolnikih družinska obremenitev ni bila prisotna (79,0 %) ali pa podatke ni bil znan (6,3 %). Mutacijo RET protoonkogeno smo odkrili pri vseh bolnikih z MRŠ in družinsko obremenitvijo ter pri 14,2 % tistih, ki niso navedli družinske obremenitve. Raziskovalci poročajo o 5–10 % odkritih RET-mutacij v navidezno sporadični skupini bolnikov z MRŠ (19). Skupno smo v slovenski populaciji mutacijo RET protoonkogeno odkrili pri 25,9 % bolnikov z MRŠ, kar je skladno s poročili drugih raziskovalcev (1).

Opisali smo tudi VUS-spremembe RET protoonkogeno, ki smo jih odkrili pri 7,0 % bolnikov z MRŠ. Tudi pri petih testiranih sorodnikih smo odkrili VUS, ki je mogoče prav tako povezana

z večjo dovzetnostjo za razvoj ali progres MRŠ (5). Pri treh bolnikih odkrita kombinacija intronskih sprememb +84G > A ter +88 del C v literaturi še ni bila opisana. V zadnjih letih so bile objavljene raziskave, ki so opisovale povečano prevalenco VUS pri bolnikih z družinskim ali sporadičnim MRŠ v primerjavi s splošno populacijo (5). VUS naj bi bile odgovorne za višjo ogroženostjo za razvoj MRŠ, nekatere tudi za zgodnejši nastanek bolezni in večje tveganje za zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljenih organih (20). Drugi avtorji razlike v pojavnosti VUS med pacienti z MRŠ in splošno populacijo niso potrdili (5).

Pri bolnikih, ki so zboleli za MRŠ v obdobju 1995–2015, in njihovih testiranih družinskih članih smo zasledili mutacije na eksonih 10, 11, 13, 14 ter 16. Testiranja prisotnosti mutacije na eksonih 8 in 9 v naši populaciji bolnikov trenutno ne izvajamo. Čeprav so mutacije teh eksonov redke, bi bilo smiselno razmisliti o uvedbi testiranja. Irci so namreč leta 2013 objavili prikaz primera 30-letne slovenske bolnice, pri kateri so odkrili nadledvične žleze PHEO ter z genetskimi testi dokazali zarodno mutacijo RET protoonkogeno na eksonu 8, in sicer G533C. Opravili so tudi preventivno TT in potrdili HCC. To je prvi opisan primer mutacije eksona 8 pri osebi slovenskega izvora. Pri materi opisane bolnice je bila opravljena TT, ne pa tudi genetsko testiranje, in odkrit MRŠ (21). Mutacija G533C je sicer karakteristična za grško etnično skupino, s prevalenco 36,2 % v skupini bolnikov z dednim MRŠ, in specifična za mediteransko območje. Dejstvo, da vse države ne testirajo 8 eksona RET protoonkogeno, je mogoče razlog za redko odkritje te mutacije v družinah zunaj zahodne Evrope (22).

V slovenski populaciji bolnikov z MRŠ so bile najpogostejše družine z mutacijo kodonov 634 (30,0 %) in 618 (30,0 %). Mutacije, izražene glede na število odkritih družin, omogočajo primerjavo z drugimi evropskimi populacijami. Mutacija v kodonu 634 je tudi v literaturi opisana kot najpogostejša mutacija dedne oblike MRŠ (5). Z njo povezujemo pogostejši pojav PHEO in agresivnejši potek MRŠ (22). Tretje najpogostejše odkrito mutacijo smo našli na kodonu 790 (ekson 13). Mutacija L790F je v drugih populacijah opisana kot manj pogosta (5). Visok odstotek teh mutacij so zasledili le še v Nemčiji (13 %), kjer so 3-krat pogostejše kot v opisani francoski ali italijanski populaciji (7). V italijanski populaciji zelo pogosto odkrito mutacijo V804M smo pri nas potrdili le pri dveh družinah (23). V družinah s to mutacijo se najpogosteje pojavlja samo MRŠ, bolezen pa naj bi bila manj agresivna. V novejšem času to mutacijo povezujejo z neobčutljivostjo na tirozin kinazne inhibitorje, kar mogoče kaže na to, da lahko vrsta mutacije vpliva tudi na zdravljenje napredovalega MRŠ (19). Pri enem bolniku pa smo odkrili de novo mutacijo na kodonu 918, ki se pojavlja v več kot 95 % primerov bolnikov s sindromom MEN 2B in ki je zaradi zgodnjega nastopa in agresivne oblike bolezni uvrščena med mutacije z zelo visokim tveganjem (4). V izbranem obdobju nismo dokazali mutacij v kodonih 620 in 891, ki se pogosteje pojavljajo v drugih evropskih državah (22).

Znano je, da se fenotip bolnikov razlikuje glede na mesto mutacije RET protoonkogeno (24). Največ pridruženih endokrinopatij smo odkrili pri nosilcih mutacije v kodonu 634 RET protoonkogeno. Bolniki z mutacijo na s cisteinom bogati ekstracelularni domeni tirozin kinaznega receptorja (kodona 618 in 634) so imeli poleg MRŠ pridružen uni- ali bilateralni PHEO v 39,1 % primerov, HPTH pa v 17,4 %. Prisotnost spremljajočih paratiroidnih in adrenalnih neoplazij je skladna z opisi v literaturi (4). Tudi v naši populaciji smo pri nosilki mutacije C618S poleg MRŠ odkrili HSCR. Koeksistenca MEN2A in HSCR je opisana pri nosilcih mutacij v kodonu 620, v manjši meri pa tudi v kodonih 609, 611 in 618 (23).

MRŠ kot samostojno entiteto smo odkrili pri 4 od 5 družin z

dokazano mutacijo L790F ter pri 12 družinah, v katerih je bila odkrita mutacija V804M ali pa VUS. Eden izmed članov družine z dokazano mutacijo L790F je imel poleg MRŠ tudi HPTH. V literaturi HPTH v povezavi z mutacijo L790F ne poročajo (25, 26). L790F in V804M sta tudi sicer opisani kot mutaciji, značilni za podtip sindroma MEN 2A, pri katerem se MRŠ pojavlja brez spremljajočih endokrinopatij (4).

Nosilci mutacij RET protoonkogeno so pripadali 20 različnim družinam. V povprečju sta genetsko testiranje v slovenski populaciji opravila 2,8 sorodnika/indeks bolnika. Na število testiranih sorodnikov in opravljenih preventivnih TT vplivata velikost družin in tudi compliance bolnikov oziroma zdravih sorodnikov. To razmerje je v naši populaciji višje kot v sorodni grški študiji (2,2 sorodnika/indeks bolnika) in nižje od študije Italijanov (3,4 sorodnika/indeks bolnika) (22, 23). Zanimivo je, da so podatki španske študije o testiranju BRCA zarodne mutacije primerljivi, saj so v povprečju testirali 3,6 sorodnika/indeks bolnika, čeprav je ozaveščenost ljudi o dednem raku dojke in/ali jajčnikov višja kot ozaveščenost o družinski obliki MRŠ (27). V nasprotju z mediteranskimi državami pa lahko precej višjo compliance opazimo na Danskem, kjer je bilo za mutacijo RET protoonkogeno v povprečju testiranih kar 8,9 sorodnika/indeks bolnika (15). Sicer uspešen program genetskega svetovanja in testiranja bolnikov z MRŠ v naši populaciji bo v prihodnje treba nadgraditi z ozaveščanjem o pomenu sindroma MEN in pravočasnem odkrivanju nosilcev mutacij.

ZAKLJUČKI

Z retrospektivno analizo podatkov smo ocenili povprečno grobo letno incidenčno stopnjo MRŠ v slovenski populaciji, ki za opazovano obdobje znaša 0,34/100.000 prebivalcev. RET-mutacijo smo odkrili pri 25,9 % bolnikov, rezultat pa je skladen s poročili drugih raziskovalcev. Najpogosteje mutacija prizadene kodona 634 in 618.

LITERATURA

- Somnay YR, Schneider D, Mazeh H. Thyroid: Medullary Carcinoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2013 Apr;17(4):291-6.
- Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013 Jan;1(4):216-31.
- Qi XP, Zhao JQ, Du ZF, Yang RR, Ma JM, Fei J, et al. Prophylactic thyroidectomy for MEN 2-related medullary thyroid carcinoma based on predictive testing for RET proto-oncogene mutation and basal serum calcitonin in China. *Eur J Surg Oncol* 2013 Sep;39(9):1007-12.
- Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015 Jun;25(6):567-610.
- Ceolin L, Siqueira DR, Romitti M, Ferreira CV, Maia AL. Molecular basis of medullary thyroid carcinoma: the role of RET polymorphisms. *Int J Mol Sci* 2012;13(1):221-39.
- Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Lett* 2001 Feb 26;163(2):143-56.
- Machens A, Lorenz K, Sekulla C, Hoppner W, Frank-Raue K, Raue F, et al. Molecular epidemiology of multiple endocrine neoplasia 2: implications for RET screening in the new millennium. *Eur J Endocrinol* 2013 Mar;168(3):307-14.
- Zupan A, Glavac D. The development of rapid and accurate screening test for RET hotspot somatic and germline mutations in MEN2 syndromes. *Exp Mol Pathol* 2015 Dec;99(3):416-25.
- Bergant D, Hocevar M, Besic N, Glavac D, Korosec B, Caserman S. Hereditary medullary thyroid cancer in Slovenia—genotype-phenotype correlations. *Wien Klin Wochenschr* 2006 Jul;118(13-14):411-6.
- Podatkovni portal SI-STAT [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 22.5.2017 s spletne strani: <http://pxweb.stat.si/pxweb/dialog/statfile2.asp/>.
- Joinpoint Regression Program [računalniški program]. Version 4.5.0.0. - May 2017.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000 Feb 15;19(3):335-51.
- Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res* 2013 Jan;752(1):36-44.
- Rak v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen AK, et al. Distribution of RET Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia 2 in Denmark 1994-2014: A Nationwide Study. *Thyroid* 2017 Feb;27(2):215-23.
- Zadnik V, Primic ZM, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017 Mar 1;51(1):47-55.
- Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbecks Arch Surg* 1998 Oct;383(5):334-6.
- Kihara M, Miyauchi A, Yoshioka K, Oda H, Nakayama A, Sasai H, et al. Germline RET mutation carriers in Japanese patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma: A single institution experience. *Auris Nasus Larynx* 2016 Oct;43(5):551-5.
- Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, Taccaliti A, Pacini F, Opocher G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. *Eur J Endocrinol* 2010 Aug;163(2):301-8.
- Ceolin L, Siqueira DR, Ferreira CV, Romitti M, Maia SC, Leiria L, et al. Additive effect of RET polymorphisms on sporadic medullary thyroid carcinoma susceptibility and tumor aggressiveness. *Eur J Endocrinol* 2012 May;166(5):847-54.
- Casey R, Prendeville S, Joyce C, O'Halloran D. First reported case in Ireland of MEN2A due to a rare mutation in exon 8 of the RET oncogene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013;2013:130044.
- Sarika HL, Papatoma A, Garofalaki M, Saltiki K, Pappa T, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Genetic screening of patients with medullary thyroid cancer in a referral center in Greece during the past two decades. *Eur J Endocrinol* 2015 Apr;172(4):501-9.

23. Romei C, Tacito A, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Viola D, et al. Twenty years of lesson learning: how does the RET genetic screening test impact the clinical management of medullary thyroid cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Jun;82(6):892-9.
24. Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts. *Clinics (Sao Paulo)* 2013 Jul;68(7):1039-56.
25. Bihan H, Murat A, Fysekidis M, Al-Salameh A, Schwartz C, Baudin E, et al. The clinical spectrum of RET proto-oncogene mutations in codon 790. *Eur J Endocrinol* 2013 Sep;169(3):271-6.
26. Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, Niederle B, Dralle H, Raue F. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Aug;69(2):259-63.
27. Moreno L, Linossi C, Esteban I, Gadea N, Carrasco E, Bonache S, et al. Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol* 2016 Oct;18(10):981-7.

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

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

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

RAZMIŠLJATE O PROFILAKSI NEVTROPENIJE?

SEDAJ JE IZBIRA ENOSTAVNA.



PELMEG®

Pegfilgrastim

Sodoben dolgodelujoči G-CSF



- Razvoj in proizvodnja zdravila Pelmeg® potekata v Evropski uniji (Španija) v skladu z najnovejšimi priporočili, usmeritvami in strokovnimi predlogi Evropske agencije za zdravila (EMA).¹
- Zdravilo Pelmeg® ima dokazano visoko stopnjo biološke podobnosti glede kakovosti, varnosti, profila imunogenosti in učinkovitosti v primerjavi z referenčnim zdravilom.*¹
- Uporabniku prijazna napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom igle - BD Ultrasafe Plus®, velikim držalom za prste, tanko 29G injekcijsko iglo.^{2,3}

G-CSF: faktor, ki stimulira humane granulocitne kolonije /*Neulasta®

Reference: 1. EMA. EPAR Public Assessment Report: Pelmeg®, EMA/703393/2018 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pelmeg-epar-public-assessment-report_en.pdf)

2. Data on File, Mundipharma International Limited. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pelmeg®, datum zadnje revizije besedila 03/2020

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce prosimo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; Sektor za farmakovigilanco; Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; telefon: +386 (0)8 2000 500; telefaks: +386 (0)8 2000 510; e-naslov: h-farmakovigilanca@jazmp.si; spletna stran: www.jazmp.si

Datum priprave informacije: april 2020

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila Pelmeg/ pegfilgrastim

Ime zdravila: Pelmeg 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeno injekcijsko brizgo Sestava zdravila: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Terapevtske indikacije: Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). Odmernost: Zdravljenje z zdravilom Pelmeg morajo uvedti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji. Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6 miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Pelmeg, ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. Način uporabe: Zdravilo Pelmeg se injicira subkutano v stegno, trebuh ali nadlaket. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti v bolnikovi kartoteki jasno dokumentirana ime in številka serije prejetega zdravila. Pri bolnikih z de novo akutno mieloidno levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji. Vendar dolgoročni učinki zdravila Pelmeg pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno. Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbudi rast mieloidnih celic in vitro; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloidnih celicah in vitro. Varnost in učinkovitost zdravila Pelmeg nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, kronično mielogeno levkemijo in sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloidne levkemije od AML. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja. Neželene reakcije na pljučih: Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Glomerulonefritis: Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa izveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina. Sindrom kapilarne prepustnosti: Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi. Splenomegalija in ruptura vranice: Po uporabi pegfilgrastima so poročali o v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih ruptur vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri. Zato moramo skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo ruptur vranice moramo misliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečinah v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice. Trombocitopenija in anemija: Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo. Srpastocelična anemija: Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpisujejo zdravilo Pelmeg bolnikom s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povežavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno

krizo. Levkocitoza: Če število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže 50 x 10⁹/l, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom. Preobčutljivost: Pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Imunogenost: Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu je na splošno nizka. Vežavna protitelesa se pojavijo po pričakovanih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem. Aortitis: Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Interakcije: Zaradi možne občutljivosti hitro se deležih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba zdravilo Pelmeg dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasna uporaba zdravila Pelmeg s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastima in 5 fluorouracila (5 FU) ali drugih anti-metabolitov okrepi mielosupresijo. Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali. Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo. Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženim mielosupresijo, na primer nitrozoure, varnosti in učinkovitosti zdravila Pelmeg niso ovrednotili. Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnovne niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili. Nosečnost: Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zdravila Pelmeg ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dojenje: Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Pelmeg, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Povzetek neželenih učinkov: Zelo pogosti: glavobol, navzea, bolečina v kosteh. Pogosti: trombocitopenija, levkocitoza, mišično-skeletna bolečina (mialgija, artralgijska, bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu), bolečina na mestu injiciranja, bolečina v prsih, ki ne izvira od srca. Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila: H/Rp Imetnik dovoljenja za promet: Mundipharma Corporation (Ireland) Limited, Millbank House, Arkle Road, Sandford Industrial Estate, Dublin 18, Irska Datum revizije besedila: 03/2020. Pred predpisovanjem in izdajanjem zdravila Pelmeg® natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobnejše informacije so na voljo na www.cbz.si, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> in v podjetju Medis, d.o.o., Brncičeva 1, Ljubljana, telefon: (01) 589 69 00, e-naslov: info@medis.si.



MEDIS

SI-PEL-0420-002 Samo za strokovno javnost

Naše izkušnje z zdravilom bevacizumab v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov

Our experience with bevacizumab in the primary treatment of epithelial ovarian cancer

Škof Erik¹, Mangaroski Dušan

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: doc. dr. Erik Škof, dr. med.
E-mail: eskof@onko-i.si
Poslano / Received: 10.2.2020
Sprejeto / Accepted: 27.3.2020
doi:10.25670/oi2020-003on

IZVLEČEK

Izhodišče: Zdravilo bevacizumab uporabljamo v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja napredovalga epiteljskega raka jajčnikov v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom od leta 2013.

Namen: Prikazati učinkovitost in varnost zdravljenja z bevacizumabom v redni klinični praksi v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili bolnice z epiteljskim rakom jajčnikov, ki so se zdravile z bevacizumabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2016. Cilja raziskave sta bila varnost in učinkovitost (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje) zdravljenja z bevacizumabom. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Rezultati: V opazovanem obdobju je bilo z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov. Najpogostejši neželeni učinki so bili: bolečine (52 %), krvavitev (45 %), arterijska hipertenzija (44 %). Resne neželene učinke (stopnja 3/4) je imelo 12 % bolnic: venska tromboza/embolija (3 %), proteinurija (3 %), arterijska hipertenzija (2 %), krvavitev (2 %), bolečine (1 %), fistula (1 %). Mediani čas sledenja je bil 59 mesecev. Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 18 mesecev, mediano celokupno preživetje pa 41 mesecev.

Zaključki: Zdravljenje z bevacizumabom v redni klinični praksi je varno in učinkovito – v skladu z do zdaj znanimi rezultati prospektivnih raziskav GOG 218 in ICON 7.

Ključne besede: bevacizumab, epiteljski rak jajčnikov, neželeni učinki zdravljenja, učinkovitost

ABSTRACT

Introduction: Bevacizumab has been used in advanced epithelial ovarian cancer patients as a part of standard primary systemic therapy together with paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy since 2013.

Aim of study: To evaluate the safety and efficacy of bevacizumab in treatment of patients with advanced epithelial ovarian cancer in daily clinical practice.

Methods: Retrospective analysis of patients with advanced epithelial cancer treated with bevacizumab at the Institute of Oncology Ljubljana in the period from 1 Jan 2013 to 31 Dec 2016. The end points of the study were safety and efficacy (relapse-free survival, overall survival). The study was approved by our institutional ethics board.

Results: In the observed period, a total of 111 patients with advanced epithelial ovarian cancer were treated with bevacizumab. The most common adverse events were: pain (52%), bleeding (45%), and arterial hypertension (44%). Serious adverse events (grade 3/4) were observed in 12% of patients: 3% venous thrombosis/embolism, 3% proteinuria, 2% arterial hypertension, 2% bleeding, 1% pain, and 1% fistula. Median follow up was 59 months. Median progression-free survival was 18 months, while median overall survival was 41 months.

Conclusions: Treatment with bevacizumab in daily clinical practice is safe and effective – in concordance with published data from prospective studies GOG 218 and ICON 7.

Keywords: bevacizumab, epithelial ovarian cancer, adverse events, efficacy

UVOD

Epitelijski rak je najpogostejša oblika malignih tumorjev jajčnikov. Med epitelijske rake uvrščamo različne histološke tipe: serozni rak visokega gradusa (*ang. high-grade serous carcinoma*), serozni rak nizkega gradusa (*ang. low-grade serous carcinoma*) ter endometroidni, svetlocelični in mucinozni rak (1). Najpogostejši je serozni rak visokega gradusa, ki spada med najbolj kemosenzitivne solidne rake, saj je odgovor na prvo zdravljenje s kemoterapijo dosežen pri 80 % bolnic. Čeprav so preostali histološki tipi epitelijskega raka manj kemosenzitivni (zlasti to velja za svetlocelični in mucinozni rak), je primarno sistemsko zdravljenje enako za vse epitelijske rake jajčnikov (2).

Sodobno zdravljenje raka jajčnikov se začne s kirurškim posegom, katerega namen je optimalna citoredukcija, in se nadaljuje s sistemskim zdravljenjem. V sklopu sistema zdravljenja poleg kemoterapije uporabljamo tudi tarčno zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu faktorju za nastanek žil (*ang. vascular epidermal growth factor – VEGF*). Leta 2011 sta bili objavljeni raziskavi GOG 218 in ICON 7, ki sta pokazali, da je dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v primarnem zdravljenju epitelijskega raka jajčnikov značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni – v raziskavi GOG 218 za 4 mesece (14 mesecev proti 10 mesecem; HR 0,7; $p < 0,0001$), v raziskavi ICON 7 pa za 2 meseca (19 mesecev proti 17 mesecem, HR 0,87; $p < 0,039$) – v primerjavi z bolnicami, ki niso bile zdravljene z bevacizumabom (3,4). V obeh raziskavah bevacizumab ni imel vpliva na celokupno preživetje bolnic: v raziskavi GOG 218 je bilo celokupno preživetje v obeh skupinah 39 mesecev (HR 1,036; $p = 0,45$), v raziskavi ICON 7 pa 45 mesecev proti 44 mesecem (HR 0,99; $p = 0,85$) (5,6). Razlika v preživetju brez ponovitve bolezni in celokupnem preživetju med raziskavama GOG 218 in ICON 7 je nastala zato, ker so bile v raziskavo GOG 218 vključene le bolnice z napredovalo boleznijo (stadij III, IV), medtem ko so bile v raziskavo ICON 7 vključene tudi bolnice z nižjimi stadiji (stadiji I–IV). V raziskavi GOG 218 so bolnice prejemale bevacizumab v odmerku 15 mg/kg v skupnem trajanju 15 mesecev, v raziskavi ICON 7 pa bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg v skupnem trajanju 12 mesecev. Za bevacizumab je značilno, da lahko povzroča arterijsko hipertenzijo, proteinurijo, osteomuskularne bolečine, tromboze ali krvavitve (venske ali arterijske) in fistule (3,4).

V Sloveniji uporabljamo bevacizumab v sklopu primarnega zdravljenja epitelijskega raka jajčnikov od leta 2013 v skladu s priporočili Evropske agencije za zdravila (EMA). Ta je odobrila zdravljenje z bevacizumabom na osnovi rezultatov raziskave GOG 218. Bevacizumab uporabljamo v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom v primarnem zdravljenju napredovalega epitelijskega raka jajčnikov (stadiji IIIB, IIC in IV), če za to ni kontraindikacij. Priporočljiv odmerek bevacizumaba je 15 mg/kg intravensko, aplikacije ponavljamo na 3 tedne. Bevacizumab se običajno priključi ob kemoterapiji (od 2. cikla dalje), lahko pa se uvede tudi ob koncu kemoterapije. Po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo se nadaljuje zdravljenje z bevacizumabom kot vzdrževalno zdravljenje v skupnem trajanju 15 mesecev (22 aplikacij), ki ga vodi internist onkolog. Namen naše raziskave je bil, da prikažemo rezultate večletne rutinske uporabe bevacizumaba v primarnem zdravljenju epitelijskega raka jajčnikov.

BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, ki so se začele zdraviti z bevacizumabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana med 1. 1. 2013 in 31. 12. 2016. Primarna cilja raziskave sta bila varnost (neželeni učinki zdravljenja) in

preživetje brez napredovanja bolezni. Sekundarni cilj raziskave je bil celokupno preživetje bolnic. Preživetje brez ponovitve bolezni smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja do ponovitve bolezni ali smrti. Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja do smrti. Ponovitev bolezni smo opredelili glede na mednarodno uveljavljene kriterije RECIST (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (7) in GCIG (*ang. Gynecologic Cancer InterGroup criteria*) (8). Podatke smo zbrali iz bolnišnične dokumentacije. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

REZULTATI

V opazovanem obdobju je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov (stadij IIIB, IIC, IV). V tabeli 1 prikazujemo klinične značilnosti in način zdravljenja bolnic.

Tabela 1: Klinične značilnosti in način zdravljenja bolnic.

Vse bolnice	n = 111
Starost (leta)	58 (36–75)
Stanje zmogljivosti po WHO#:	
- stanje zmogljivosti 0	61 (55 %)
- stanje zmogljivosti 1	50 (45 %)
- stanje zmogljivosti ≥ 2	0
Stadij bolezni:	
- IIIB	8 (7 %)
- IIC	85 (77 %)
- IV	18 (16 %)
Arterijska hipertenzija pred uvedbo zdravljenja z bevacizumabom	40 (36 %)
Patohistološki tipi raka jajčnikov:	
- serozni rak visokega gradusa	98 (88 %)
- serozni rak nizkega gradusa	3 (3 %)
- svetlocelični rak	1 (1 %)
- endometroidni rak	1 (1 %)
- drugi tipi	8 (7 %)
Vrsta operacije:	
- primarna operacija	42 (38 %)
- intervalna operacija	68 (61 %)
- brez operacije	1 (1 %)
Radikalnost operacije:	
- brez makroskopskega ostanka	72 (65 %)
- < 1 cm makroskopskega ostanka	38 (35 %)
- > 1 cm makroskopskega ostanka	0
Vrsta kemoterapije:	
- adjuvantna kemoterapija	42 (38 %)
- neoadjuvantna kemoterapija	65 (61 %)
Shema kemoterapije:	
- paklitaksel + karboplatin	108 (97 %)
- PLD* + karboplatin	3 (3 %)
Število ciklov kemoterapije**	7 (2–10)
Začetek jemanja bevacizumaba	
- med kemoterapijo	102 (92 %)
- po koncu kemoterapije	9 (8 %)

stopnja zmogljivosti po lestvici WHO: 0 – brez znakov bolezni, 1 – minimalni znaki bolezni, 2 – zmerni znaki bolezni, 3 – hudi znaki bolezni, 4 – zelo hudi znaki bolezni, 5 – smrt

* PLD – pegilirani liposomalni doksorubicin

** mediana (razpon)

Mediana starost bolnic je bila 63 let. Vse bolnice so imele ocenjeno stanje zmogljivosti 0 (55 %) ali 1 (45 %) po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Večina (77 %) je imela ob diagnozi bolezen v stadiju IIIC. Tretjina bolnic je imela arterijsko hipertenzijo pred uvedbo zdravljenja z bevacizumabom. Ob zdravljenju z antihipertenzivi je bil krvni tlak pri teh bolnicah pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom v mejah normale. Najpogostejši histološki tip raka je bil serozni rak visokega gradusa (88 %). Večina bolnic (61 %) je prejela zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledila intervalna ginekološka operacija. Večina bolnic (65 %) je imela operacijo brez makroskopskega ostanka bolezni. Velika večina (97 %) je bila zdravljena s kemoterapijo v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom. Mediano število aplikacij kemoterapije je bilo 7. Pri večini bolnic (92 %) je bilo zdravljenje z bevacizumabom uvedeno med kemoterapijo.

V tabeli 2 prikazujemo neželene učinke zdravljenja z bevacizumabom.

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z bevacizumabom (vse stopnje) so bili krvavitev (45 %), arterijska hipertenzija (44 %), bolečine (52 %) – večinoma so bili neželeni učinki blagi do zmerni (stopnje 1/2). Do resnega neželenega učinka (stopnja 3/4) je prišlo pri 13 bolnicah (12 %): venska tromboza/embolija (3 %), proteinurija (3 %), krvavitev (2 %) (krvavitev v centralni živčni sistem, krvavitev iz črevesa), arterijska hipertenzija (2 %), bolečine (1 %), vezikovaginalna fistula (1 %).

Mediano število aplikacij bevacizumaba je bilo 18, kar je 82 % od pričakovanih 22 aplikacij v sklopu 15-mesečnega priporočene zdravljenja. Pri 32 % bolnic je bil med zdravljenjem znižan odmerek bevacizumaba kot posledica neželenih učinkov. Načrtovano zdravljenje je bilo končano pri 46 % bolnic. Najpogostejši razlog za predčasno prekinitve zdravljenja z bevacizumabom je bila ponovitev bolezni pri 31 % bolnic, pri 21 % je bilo zdravljenje predčasno zaključeno zaradi neželenih učinkov bevacizumaba.

Mediani opazovani čas sledenja bolnic je bil 59 mesecev (36–78 mesecev). Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 18,4 meseca (slika 1). V opazovanem obdobju je bilo brez ponovitve bolezni 21 bolnic (19 %). Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo odvisno od radikalnosti operacije: bolnice brez ostanka po operaciji so imele daljše preživetje brez ponovitve bolezni (26,6 meseca) v primerjavi s tistimi, ki so imele ostanek po operaciji (14,1

meseca) – razlika je bila statistično značilna ($p = 0,001$) (slika 2).

Celokupno preživetje bolnic je bilo 40,9 meseca (slika 3). V opazovanem obdobju je bilo 42 bolnic (38 %) še živih. Celokupno preživetje je bilo odvisno od radikalnosti operacije: bolnice brez ostanka bolezni po operaciji so imele daljše celokupno preživetje (56,0 mesecev) v primerjavi s tistimi, ki so imele ostanek bolezni po operaciji (32,8 meseca) – razlika je bila statistično značilna ($p = 0,001$) (slika 4).

RAZPRAVA

V raziskavi prikazujemo retrospektivno analizo bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov, ki so bile na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljene z bevacizumabom v obdobju med letoma 2013 in 2016. Naše klinične izkušnje z bevacizumabom v primarnem sistemskem zdravljenju so dobre, vendar smo želeli z opravljeno analizo prikazati objektivne podatke glede varnosti in učinkovitosti takšnega zdravljenja.

V opazovanem obdobju je bilo z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic, kar je po našem mnenju zadostno število za analizo učinkovitosti in varnosti zdravljenja. Ker so imele bolnice napredovalo bolezen, se je večina začela zdraviti z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledila intervalna operacija. Pri večini bolnic je bilo zdravljenje z bevacizumabom uvedeno med zdravljenjem s kemoterapijo.

Bevacizumab je tarčno zdravilo (zaviralec VEGF), pri katerem gre za posebnost, da se njegova tarča (VEGF) ne nahaja na površini tumorja niti v samem tumorju, ampak je prisotna v krvi (9). Zaradi tega indikacija za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom ni pogojena z določanjem tarče (VEGF), ampak je odvisna le od stadija bolezni, kar je izjema pri zdravljenju raka s tarčnimi zdravili. Predpogoj za uvedbo tarčnega zdravila je običajno namreč prisotnost tarče na površini tumorja ali v njem. Specifični neželeni učinki bevacizumaba se razlikujejo od klasičnih neželenih učinkov citostatikov: zvišan krvni tlak, motnje v koagulaciji (krvavitve in/ali tromboze), bolečine, podaljšano celjenje ran, fistule (3,4).

Kot je razvidno iz naših rezultatov, so bili najpogostejši neželeni učinki bevacizumaba krvavitve, bolečine in arterijska hipertenzija, ki pa so bili večinoma blagi. Naši rezultati glede neželenih učinkov zdravljenja z bevacizumabom so primerljivi z rezultati

Tabela 2: Neželeni učinki zdravljenja z bevacizumabom.

Neželeni učinki	Vse stopnje*	Stopnja 3/4*
Krvavitev	50 (45 %)	2 (2 %)
Arterijska hipertenzija	49 (44 %)	2 (2 %)
Proteinurija	10 (9 %)	3 (3 %)
Bolečine	58 (52 %)	1 (1 %)
Venska tromboza/embolija	3 (3 %)	3 (3 %)
Fistula	1 (1 %)	1 (1 %)
Uveitis	1 (1 %)	0
Aritmija	2 (2 %)	0
		Skupaj: 12 (12 %)

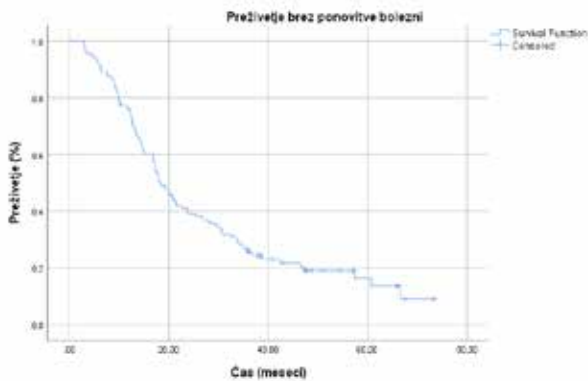
* stopnje neželenih učinkov glede na kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events): stopnja 1 – blag, stopnja 2 – zmeren, 3 – resen, 4 – hud/življenjsko ogrožajoč, 5 – smrt

Tabela 3: Potek zdravljenja z bevacizumabom

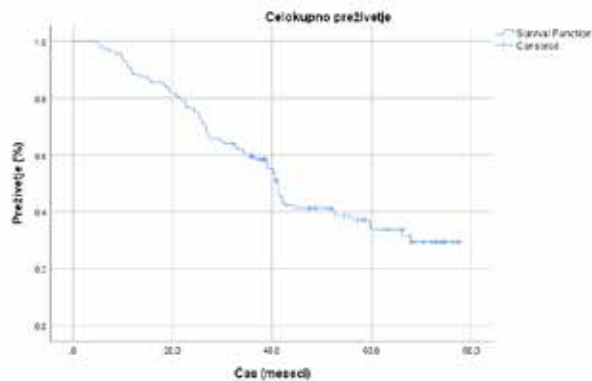
Vse bolnice	n = 111
Število aplikacij bevacizumaba *	18 (1–22)
Nižanje odmerka	36 (32 %)
Dokončanje zdravljenja po načrtu	51 (46 %)
Vzrok za predčasno prekinitve zdravljenja:	
- ponovitev bolezni	34 (31 %)
- neželeni učinki zdravljenja	23 (21 %)
- želja bolnice	1 (1 %)
- poškodba**	1 (1 %)

* Mediana (razpon).

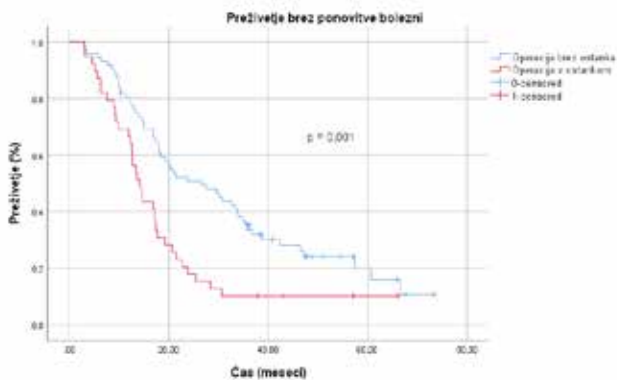
** Ena bolnica je imela frakturo kosti po padcu (zaplet ni bil posledica zdravljenja z bevacizumabom).



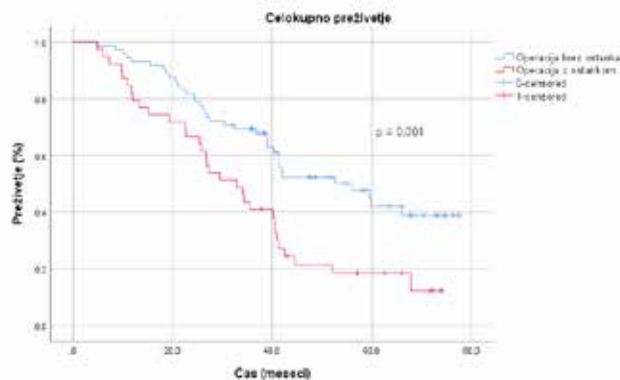
Slika 1. Preživetje brez ponovitve bolezni.



Slika 3. Celokupno preživetje bolnic.



Slika 2. Preživetje brez ponovitve bolezni glede na radikalnost operacije.



Slika 4. Celokupno preživetje bolnic glede na radikalnost operacije.

raziskav GOG 218 in ICON 7 (3,4). Krvavitve so se pojavljale kot blaga epistaksa ali krvavitev iz dlesni, ki je spontano izzvenela. Ob zdravljenju z bevacizumabom je pri 44 % bolnic prišlo do pojava arterijske hipertenzije (na novo ali do poslabšanja že znane arterijske hipertenzije), zaradi česar je bila potrebna uvedba ali prilagoditev antihipertenzivne terapije. Arterijska hipertenzija je sicer pričakovana neželeni učinek zdravljenja z bevacizumabom, zato so med zdravljenjem potrebne redne kontrole krvnega tlaka. Pogoj za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom je urejen krvni tlak (z zdravili ali brez njih). Zdravljenje arterijske hipertenzije, povzročene z bevacizumabom, je enako kot v preostali populaciji. Pri večini bolnic z arterijsko hipertenzijo je uvedena oziroma prilagojena antihipertenzivna terapija, ki jo vodi izbrani lečeči zdravnik, le izjemoma je potrebna konzultacija s kardiologom. Bolečine ob zdravljenju z bevacizumabom so bile večinoma opredeljene kot osteomuskularne bolečine ali bolečine v sklepih. Pri večini bolnic je zadoščalo občasno jemanje nesteroidnih protirevmatikov. Pri 12 % bolnic je prišlo do resnega neželenega učinka (stopnja 3/4), kar je v skladu z do zdaj objavljenimi rezultati raziskav GOG 218 in ICON 7 (3,4). Vsi resni neželeni učinki so bili pravočasno prepoznani in ustrezno zdravljeni, tako da pri bolnicah ni prišlo do kroničnih posledic.

Med zdravljenjem z bevacizumabom se najbolj bojimo venskih ali arterijskih tromboemboličnih zapletov ali fistul/perforacij, ki se sicer zelo redko pojavljajo. Motnje v koagulaciji, kronično antikoagulantno ali antiagregacijsko zdravljenje in/ali težave s celjenjem ran v perioperativnem obdobju so kontraindikacije za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom. Med zdravljenjem se odsvetuje

kakršenkoli kirurški poseg 6 do 8 tednov pred uvedbo ali po zaključku zdravljenja s tem zdravilom (2).

Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo pri naši skupini bolnic 18,4 meseca, celokupno preživetje pa 40,9 meseca, kar je povsem primerljivo z raziskavama GOG 218 in ICON 7 (3–5). Večina bolnic (65 %) je imela operacijo brez makroskopskega ostanka, kar je zelo spodbudno. Radikalnost operacije je namreč eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov pri tej bolezni, ne glede na to, ali gre za primarno kirurško zdravljenje ali za intervalno operacijo po predhodnem zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo (10). Tudi v naši raziskavi je bila radikalnost operacije najpomembnejši prognostični dejavnik – bolnice, ki so imele operacijo brez ostanka bolezni, so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (26,6 meseca proti 14,1 meseca; $p = 0,001$) in daljše celokupno preživetje (56,0 mesecev proti 32,8 mesecem; $p = 0,001$) v primerjavi s tistimi, ki so imele operacijo z ostankom bolezni.

ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo na to, da je zdravljenje z bevacizumabom v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov varno in učinkovito ter v skladu z objavljenimi rezultati prospektivnih raziskav GOG 218 in ICON 7.

LITERATURA:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. Fourth edition. IARC 2014: 1–307.
2. ŠKOF E., CERAR O, Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC): priporočila za sistemsko zdravljenje. *Onkologija* 2015; 1: 17–21.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer (GOG 218). *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473– 83.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Schouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Lemin A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
5. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 10;37(26):2317–2328. doi: 10.1200/JCO.19.01009. Epub 2019 Jun 19
6. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–36
7. Therasse P, Arbruck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
8. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4054–7.
9. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004; 165 (1): 35–52.
10. Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, Goodall RJ, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 (10). doi: 10.1002/14651858.CD005343.pub4.

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

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

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



Emmanuel, 54
Nigerija
policist
Crohnova bolezen

Peter, 42
Slovenija
električar
rak

Bolniki morajo imeti
dostop do zdravil,
ki jih potrebujejo.

podobna biološka zdravila brez meja

SKRBIMO ZA VAS

Družba Mylan po celem svetu zdravnikom in bolnikom zagotavlja dostop do visokokakovostnih bioloških zdravil.

Slednjega zagotavljajo zavezanost h kontinuiranemu razvoju, kakovostnim raziskavam, nadzoru kakovosti in logistični odličnosti. To je naš svet.

Naš svet je svet, ki mu je mar za vas.

Poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka med slovenskimi najstniki

Knowledge of cancer risk factors among Slovenian teenagers

Košir Ana¹, Hadžić Enej¹, But-Hadžić Jasna²

¹Osnovna šola Karla Destovnika-Kajuha, Jakčeva ulica 42, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

E-mail: jbut@onko-i.si

Poslano / Received: 14.4.2020

Sprejeto / Accepted: 22.4.2020

doi:10.25670/oi2020-004on

IZVLEČEK

Uvod: Glede na trenutne trende lahko pričakujemo, da naj bi eden od dveh fantov in ena od treh deklet današnjih najstnikov do 75. leta starosti zboleli za rakom. Po podatkih državnega programa za obvladovanje raka bi lahko kar 40 % rakavih boleznih preprečili z zdravim načinom življenja in izogibanjem dejavniki tveganja. Za to bi morali najstniki dobro poznati dejavnike tveganja, da bi v prihodnosti zmanjšali pojavnost te bolezni.

Namen: Glavni namen raziskave je bil ugotoviti, kako dobro najstniki poznajo dejavnike tveganja nastanka raka, ter preveriti, ali je razlika v znanju med spoloma ter med različno starimi najstniki.

Metode dela: V raziskavo smo vključili 185 najstnikov, starih med 12 in 15 let (54 % fantov, 46 % deklet), ki so izpolnili mednarodni vprašalnik o poznavanju dejavnikov tveganja nastanka raka. Vprašalnike smo nato prenesli v elektronsko obliko s pomočjo spletnega orodja IKA, ki nam je omogočil pripravo in tudi delno obdelavo rezultatov.

Rezultati: Najstniki na splošno dobro poznajo dejavnike tveganja za nastanek raka, saj so med najpogostejšimi 10 dejavniki pravilno opredelili 6,7 dejavnika. Fantje so imeli statistično pomembno ($p = 0,026$) nižjo povprečno oceno 6,44 kot dekleta, ki so imela oceno 6,95, pri čemer sta razliki nastali v oceni kajenja in telesne mase. V obeh primerih je več deklet kot fantov pravilno opredelilo ta dejavnik tveganja. 58 % učencev skrbi, da bodo

zboleli za rakom, pri tem pa je med spoloma bistvena razlika, saj to skrb izraža 74 % deklet in le 44% fantov ($p < 0,001$). Med najpomembnejšimi dejavniki tveganja slovenski najstniki na prvem mestu navajajo kajenje (55 %), na drugem alkohol (24 %), na tretjem sevanje (14 %) in na četrtem nezdravo prehrano (14 %). Med učenci se jih 83 % strinja, da nekatera živila povečajo možnost nastanka raka. Pri vprašanju o številu potrebnih dnevniških porcij sadja in zelenjave je povprečen odgovor 3,5 porcije od priporočenih 5. Večina učencev (69 %) meni, da je rdeče meso dejavnik tveganja za nastanek raka, samo polovica pa ve, da je treba dnevno zaužiti manj kot 5 g soli. Da je vzdrževanje zdrave telesne mase eden najpomembnejših načinov preprečitve raka, se strinja 81 % učencev, 85 % pa jih meni, da je telesna dejavnost povezana s preprečevanjem nastanka raka. 87 % učencev dobro pozna nevarnost sončenja, prav tako pa dobro opredeljujejo alkohol kot dejavnik tveganja, čeprav jih 74 % ni prepričanih, ali imajo vse alkoholne pijače enak učinek.

Zaključki: Raziskava kaže na zelo dobro poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka med slovenskimi najstniki. Zato menimo, da lahko današnja mladina v primerjavi s prejšnjimi generacijami doseže manjšo obolevnost za rakom ob nadaljnjem širjenju informacij o teh dejavniki, ki temeljijo na dokazih.

Ključne besede: dejavniki tveganja, rak, kajenje, alkohol, prehrana, telesna dejavnost, osnovna šola, UV-sevanje

ABSTRACT

Introduction: Based on current trends, one can expect that one in two teenage boys and one in three teenage girls will have been diagnosed with cancer by the age of 75. According to the National Cancer Management Program, as many as 40% of cancers could be prevented through healthy lifestyles and avoidance of risk factors, and teens should be well aware of risk factors in order to reduce the incidence of this dangerous and common disease in the future.

Purpose: The main aim of our study was to determine how well teenagers are aware of the cancer risk factors and to check for sex- and age-related differences in knowledge.

Methods: We included 185 teenagers between the ages of 12 and 15 (54% boys, 46% girls) who completed an international questionnaire on cancer risk factors. We then transmitted the questionnaires electronically using the IKA online tool, which allowed us to prepare and partially process the results.

Results: In general, teenagers are well aware of the risk factors for cancer, with 6.7 factors correctly identified among the top ten. Boys had a statistically significant ($p = 0.026$) lower mean score of 6.44 than girls who had a score of 6.95, with knowledge about smoking and body weight being the source of differences. In both cases, more girls than boys correctly identified those risk factors. 58% of teenagers worry about being diagnosed with cancer, with a signifi-

cant gender gap, with 74% of girls and only 44% of boys expressing this concern. Smoking (55%), alcohol (24%), radiation (14%) and unhealthy nutrition (14%) are among the most important cancer risk factors for Slovenian teenagers. Among teenagers, 83% agree that certain foods increase the chance of cancer. When asked about the number of daily servings of fruit and vegetables required for cancer prevention, the average answer was 3.5 servings out of the recommended 5. Most students (69%) believe that red meat is a risk factor for cancer, and only half know that we should consume less 5 g of salt daily. 81% of schoolchildren agree that maintaining a healthy body weight is one of the most important ways to prevent cancer, and 85% believe that physical activity is related to preventing cancer. 87% are well aware of the dangers of UV radiation (sunbathing) and are also good at identifying alcohol as a risk factor, although 74% are not convinced that all alcoholic beverages have the same effect.

Conclusions: The research indicates a very good knowledge of the cancer risk factors among Slovenian teenagers, so we believe that today's youth can achieve a lower cancer incidence rate than previous generations through further dissemination of evidence-based information about these factors.

Keywords: risk factors, cancer, smoking, alcohol, nutrition, physical activity, elementary school, UV radiation

UVOD

Leta 2018 so bile rakave bolezni po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) vodilni vzrok smrti pri moških (36 % vseh smrti) ter drugi vodilni vzrok smrti pri ženskah (29 % vseh smrti) (1). Število zbolelih za rakom se v zadnjih desetih letih na leto povprečno poveča za 2 %. Med moškimi je najpogostejši rak prostate (21 %), med ženskami pa kožni rak (razen melanoma) (21 %). Najpogosteje zbolevamo še za rakom dojke, pljuč ter debelega črevesa in danke, ki skupaj predstavljajo 60 % vseh na novo ugotovljenih malignih bolezni (2, 3).

Danes za najpogostejše rakave bolezni poznamo nekatere pomembne dejavnike tveganja, kar nam omogoča bolj usmerjene in učinkovite preventivne ukrepe (4). Veliko jih je povezanih z življenjskim slogom posameznika (denimo kajenje, alkohol, telesna dejavnost, prehrana, telesna masa), na katerega lahko vplivamo že zelo zgodaj v otroštvu. Drugi dejavniki tveganja so vezani na dednost, sevanje (ionizirajoče in ultravijolično), onesnaženost okolja, različne okužbe (kot so okužbe s humanimi papilomavirusi – HPV pri raku materničnega vratu) ter reproduktivni dejavniki (denimo kratek skupni čas dojenja). Dobro poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka (v nadaljevanju: dejavnikov tveganja) pri najstnikih je lahko še toliko bolj pomembno, saj nam omogoča, da jim znanje o njih posredujemo pravočasno in kakovostno še v času obveznega osnovnošolskega izobraževanja. Glede na trenutne trende lahko namreč pričakujemo, da naj bi eden od dveh fantov in ena od treh deklet današnjih najstnikov do 75. leta starosti zboleli za rakom (2). Kar 40 % rakavih bolezni bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja (5) in izogibanjem dejavnikom tveganja, zato bi morali biti najstniki dobro obveščeni o dejavnikih tveganja za nastanek raka, da bi v prihodnosti lahko zmanjšali pojavnost te bolezni.

Podatki NIJZ o deležu mladostnikov, ki kadijo vsaj enkrat na teden, kažejo na zdravstveno ugodno spremembo trenda kajenja. Leta 2002 je bilo namreč takšnih mladostnikov 29 %, leta 2018 pa je ta delež 9 % (6), kar je seveda še vedno veliko, vendar kaže

na učinkovitost sistematičnih ukrepov za omejevanje kajenja. Žal nismo tako učinkoviti na vseh področjih, saj je delež mladostnikov, starih 13 let, ki uživajo alkoholne pijače vsaj enkrat na teden, 5-odstoten, nato pa pri starosti 15 let znaša že skrb zbujajočih 14 %. O tem dodatno priča dejstvo, da je bilo pri tej starosti 30 % vprašanih najstnikov v življenju opitih vsaj dvakrat (7). Podobne težave imamo tudi na področju vzdrževanja zdrave telesne mase, ki je prav tako pomemben dejavnik tveganja za rakave bolezni. Delež čezmerno hranjenih in debelih mladostnikov iz starostne skupine 11, 13 in 15 let je 21-odstoten pri fantih in 14-odstoten pri dekletih (8). Na področju redne telesne dejavnosti je situacija nekoliko boljša, saj je vsak dan po priporočilih (vsaj 60 minut) telesno dejavnih (9) 23 % mladostnikov, starih od 11 do 15 let, najmanj trikrat na teden pa 77 %, kar je vsekakor spodbudno. Na področju prehranjevanja je samo 37 % mladostnikov v starosti 11, 13 in 15 let vsak dan uživalo svežo zelenjavo ter samo 43 % sveže sadje. Podatkov o uživanju soli ali rdečega in predelanega mesa ali ocvrte hrane v tej starostni skupini nimamo. Kar zadeva dejavnike tveganja, ki niso vezani na življenjski slog, pa imamo na voljo zgolj podatke o precepljenosti deklet šestih razredov osnovnih šol proti HPV, ki je bila leta 2018 59-odstotna. Cepljenje proti okužbam HPV se je kot priporočeno pri dekletih v 6. razredu osnovne šole začelo izvajati v šolskem letu 2009/10, ko je bila precepljenost 49-odstotna. Koliko slovenski najstniki poznajo druge dejavnike tveganja, nam ni znano.

V svetu so bile podobne raziskave pri najstnikih opravljene le nekajkrat, zato o tem, koliko poznajo dejavnike tveganja, vemo zelo malo (10). V eni od raziskav so z vprašalniki ocenili znanje 478 najstnikov o raku. Ugotovili so, da je njihovo znanje o raku slabo, saj prepoznajo le 4,4 od 11 naštetih dejavnikov tveganja (11). Obravnavali so naslednje dejavnike: kajenje, pasivno kajenje, čezmerno pitje alkohola, uživanje manj kot 5 porcij sadja in zelenjave na dan, uživanje rdečega in predelanega mesa, čezmerna telesna masa, sončenje, starost, dedovanje, okužbo z virusom HPV in telesna nedejavnost. Po raziskavi so izvajali dodatni pouk o dejavnikih tveganja in znanje pomembno izboljšali. V Veliki Britaniji (12)

so prav tako z vprašalniki preverili znanje 226 15- in 16-letnikov o raku ter sklenili, da največ vedo o raku pljuč, saj je kajenje kot dejavnik navedlo 57 % vseh udeležencev. Drugi dejavniki po pogostosti so naslednji: onesnaženje (53 %), čezmerno sončenje (44 %), okolje (43 %), alkohol (36 %) in stres (31 %). Med drugimi rakavimi boleznimi so navedli še poznavanje raka dojk kože in krvnega raka (levkemije). Ko so njihovo znanje primerjali še s 100 otroki, starimi od 9 do 10 let, so ugotovili, da je podobno in da tudi precej dobro prepoznavajo dejavnike za nastanek raka. A to ne pomeni, da te nasvete tudi upoštevajo (13). V slovenskem okolju podobnih raziskav, ki bi obravnavale to problematiko, nismo zasledili.

Osnovni namen naše raziskave je bil ugotoviti, kako dobro slovenski najstniki (osnovnošolci) poznajo najpogostejše dejavnike tveganja za nastanek raka. Tako lahko odkrijemo morebitne vrzeli v znanju, ki bi jih lahko z ustreznimi izobraževalnimi ukrepi izboljšali, in omogočili, da bodo te generacije najstnikov bolj učinkovite pri preprečevanju raka.

METODE DELA

Opravili smo presečno raziskavo, pri kateri smo uporabili vprašalnik o dejavniki tveganja za nastanek raka, ki je že bil uporabljen pri odrasli populaciji (14). Ta se nam je po tipu vprašanj zdel najprimernejši, saj zajema najpogostejše dejavnike in tudi vse najpogostejše vrste raka. Preostali vprašalniki, uporabljeni v do zdaj objavljenih raziskavah, so bili bodisi presplošni, primerni le za zelo majhne otroke bodisi usmerjeni proti le eni vrsti raka. Od avtorice omenjenega vprašalnika (14) smo dobili dovoljenje za uporabo, kot tudi izdelavo slovenskega prevoda in prilagoditev vprašanj za populacijo najstnikov. Vprašalnik je sestavljen iz 34 vprašanj odprtega in zaprtega tipa, ki so bila urejena elektronsko s pomočjo odprtokodne platforme IKA (15). Razumljivost in uporabnost vprašalnika smo preizkusili na manjšem ($N = 15$) vzorcu osnovnošolcev ter ugotovili, da so vsa vprašanja razumeli, časovno pa so ga izpolnjevali približno 15 minut.

V raziskavi so po prvotnem preizkušanju vprašalnika sodelovali učenci in devetih razredov treh osnovnih šol ljubljanske regije. Sodelovanje je bilo anonimno in prostovoljno. Skupaj je vprašalnike izpolnilo 185 najstnikov, starih od 12 do 15 let (54 % fantov in 46 % deklet).

Rezultate smo prikazali z opisnimi statistikami, kot so frekvenčne porazdelitve ali povprečne vrednosti. Prikazani so vedno veljavni odstotki, ki so dejanski delež vseh, ki so odgovarjali na vprašanje. Na podlagi odgovorov na 10 izbranih vprašanj o kajenju, pasivnem kajenju, starosti, alkoholu, številu porcij sadja in zelenjave, vplivu rdečega mesa, telesne mase, dedovanja, telesne dejavnosti in sončenja na nastanek raka smo oblikovali nove spremenljivke. Te so imele vrednost 1, če je učenec poznal dejavnik tveganja, oziroma 0, če je odgovor nakazoval, da vpliva dejavnika ne pozna. Pri vprašanjih da/ne je imel pritrdilni odgovor vrednost 1, zanikani pa 0. Pri vprašanjih, pri katerih so se morali opredeliti, ali dejavnik tveganja zveča, zelo zveča, nima vpliva, zmanjša ali pa zelo zmanjša tveganje, smo odgovore zveča in zelo zveča ocenili z 1 ter zmanjša in zelo zmanjša tveganje ter nima vpliva z oceno 0. Na podlagi teh novih spremenljivk smo nato oblikovali skupno oceno poznavanja raka, ki je lahko imela vrednost od 0 do 10. Višja ocena je pomenila boljše poznavanje dejavnikov raka. Če učenec na katero od 10 izbranih vprašanj ni odgovoril, ni dobil nobene ocene in ni bil upoštevan pri izračunu skupne ocene. Na podoben način so to naredili tudi v že prej omenjeni raziskavi (11). Razlike v frekvenčnih razporeditvah smo primerjali s testom hi kvadrat, razlike v povprečnih vrednostih pa s t-testom (denimo skupna ocena ali število porcij sadja in zelenjave).

REZULTATI

Splošne ugotovitve

Večina učencev (58%) je odgovorila, da jih skrbi, da bi kdaj zboleli za rakom. Pri tem je treba omeniti, da obstaja med dekleti in fanti statistično značilna razlika, saj pri dekletih to skrb izraža 74 % udeleženk, pri fantih pa samo 44 % ($\chi^2(1, N = 182) = 16,6$, $p = 0,00005$). Za rakom se je iz različnih virov pozanimalo 52 učencev (30 %), pri čemer je bil najpogostejši vir splet (68 %), manj pogosteje pa so informacije iskali v družini (21 %) ter v tiskanih gradivih (11 %). Pri trditvi, da rak narašča s starostjo, je 76 % najstnikov odgovorilo pravilno, da trditev drži. Kljub temu sta pri vprašanju odprtega tipa, pri katerem so morali učenci naštetih najpomembnejše dejavnike tveganja po njihovi oceni, starost kot dejavnik tveganja izpostavila le 2 učenca (1,2 %). Pri vprašanju, pri katerem so morali učenci navesti dejavnike tveganja tako, da so na prvo mesto napisali tistega, ki se jim je zdel najpomembnejši, nato drugi najpomembnejši in tako dalje, je bilo na prvem mestu kajenje (55 %), na drugem je bil alkohol (24 %), na tretjem sevanje (14 %) in na četrtem nezdrava prehrana (14 %). Dedovanje je kot dejavnik tveganja navedlo le 5 % učencev, telesno dejavnost in stres pa le 3 %.

Prehrana

Med učenci se jih 149 (83 %) strinja, da nekatera živila povečajo možnost nastanka raka. Podrobnejša vprašanja nam razkrijejo nekatera napačna zavedanja najstnikov o prehrani. Na primer pri vprašanju o številu porcij sadja in zelenjave je povprečen odgovor $3,5 \pm 2,9$ porcije, trenutno veljavna priporočila pa navajajo 5 porcij. Povedati je tudi treba, da so fantje navajali večje število porcij kot dekleta, saj je povprečno število pri fantih 3,7 pri dekletih pa 3,3. Večina učencev (88 %) je prepričanih, da zmrznjena zelenjava in sadje nimata enakih hranilnih vrednosti kot sveža zelenjava in sadje. Večina učencev (69 %) meni, da je rdeče meso dejavnik tveganja za nastanek raka, 77 % teh učencev pa je prepričanih, da bi morali dnevno jesti manj kot 150 g rdečega mesa. Pri soli je 74 % učencev prepričanih, da je sol dejavnik tveganja za nastanek raka, le polovica pa jih ve, da je treba dnevno zaužiti manj kot 5 g soli.

V obstoj specifičnih živil, ki bi lahko preprečila raka, verjame približno polovica učencev (45 %). 53 % jih meni, da so vitaminsko-mineralni dodatki priporočljivi pri preprečevanju nastanka raka. Kot zelo zaščitno hrano so učenci izpostavili surovo zelenjavo (22 %), hrano rastlinskega izvora (21 %) ter organsko hrano (21 %). Kot hrano, ki tveganje za raka zelo poveča, pa so navedli surovo jajca (19 %), razstrupljevalne diete (detoks diete) (17 %) in pokovko (13 %).

Telesna masa

Da je vzdrževanje zdrave telesne mase eden najpomembnejših načinov preprečitve raka, se zelo strinja ali strinja 81 % učencev, 62 % pa jih pravilno meni, da je razporeditev maščobe po telesu (telo oblikovano po tipu hruška ali jabolko) pomembna. Učenci so mejo, pri kateri je 180 cm moški že debel (96 kg) in 160 cm visoka ženska že debela (72 kg), kar dobro ocenili. Dobro so ocenili tudi obseg pasu, saj jih je 72 % pravilno odgovorilo za moškega (< 95 cm) ter 70 % za žensko (< 80 cm).

Alkohol

Slovenski najstniki zelo dobro opredeljujejo alkohol kot dejavnik tveganja za nastanek raka, čeprav niso prepričani, ali imajo vse alkoholne pijače enak učinek. 74 % jih meni, da nimajo vse alkoholne pijače enakega učinka (na primer 53 % jih je neodločenih pri izjavi, da žgane pijače bolj verjetno povzročajo raka kot pivo in vino, in samo 4 % se jih ne strinja s to izjavo). Pri vprašanju o dejavniki tveganja, kjer je bilo tudi naštetu rdeče vino, je 50 % učencev menilo, da rdeče vino zveča ali zelo zveča tveganje, 22 % jih je trdilo, da nima učinka, kar 27 % pa jih je odgovorilo, da je rdeče vino zaščitno ali zelo zaščitno.

Telesna dejavnost

Pomen telesne dejavnosti je pri učencih dobro poznan, saj 85 % učencev meni, da je telesna dejavnost povezana s preprečevanjem nastanka raka. Najpogostejši pojmi, uporabljeni za opis zmerne telesne dejavnosti, so telovadba, šport in trening (40 %), gibanje (39 %) in hoja (21 %). Učenci menijo, da bi v povprečju na teden morali biti dejavni 5,3 dneva, v teh dnevih pa bi v povprečju morali biti aktivni približno 80 minut.

Drugi dejavniki tveganja

Na koncu ankete je bil učencem ponujen seznam dejavnikov, ki lahko povečajo možnost za nastanek raka, nato so se morali opredeliti, ali to zveča tveganje, ga zmanjša ali pa nanj nima vpliva. Da kajenje zveča tveganje, je vedelo 93 % učencev, 81 % jih je vedelo, da stres slabo vpliva na zdravje. Vidno je bilo tudi, da so učenci obveščeni o nevarnosti nezaščitenih spolnih odnosov, saj jih 77 % meni, da ti zvečajo tveganje. Zavedajo se tudi pomena čistega okolja, saj jih je 85 % prepričanih, da onesnaženost zraka oziroma okolja poveča tveganje. Učenci dobro poznajo tudi nevarnost sončenja in UV-žarkov, saj 87 % učencev meni, da to zveča ali zelo zveča tveganje za nastanek raka. Da je dojenje zaščitno tako za mamo kot za otroka, meni 73 % učencev, 89 % učencev pa verjame, da je za otroka materino mleko boljše od umetnih formul.

Skupna ocena poznavanja dejavnikov tveganja za raka

Na vprašanja o desetih najpogostejših dejavnikih tveganja je v celoti odgovorilo 124 učencev. Skupna ocena o poznavanju dejavni-

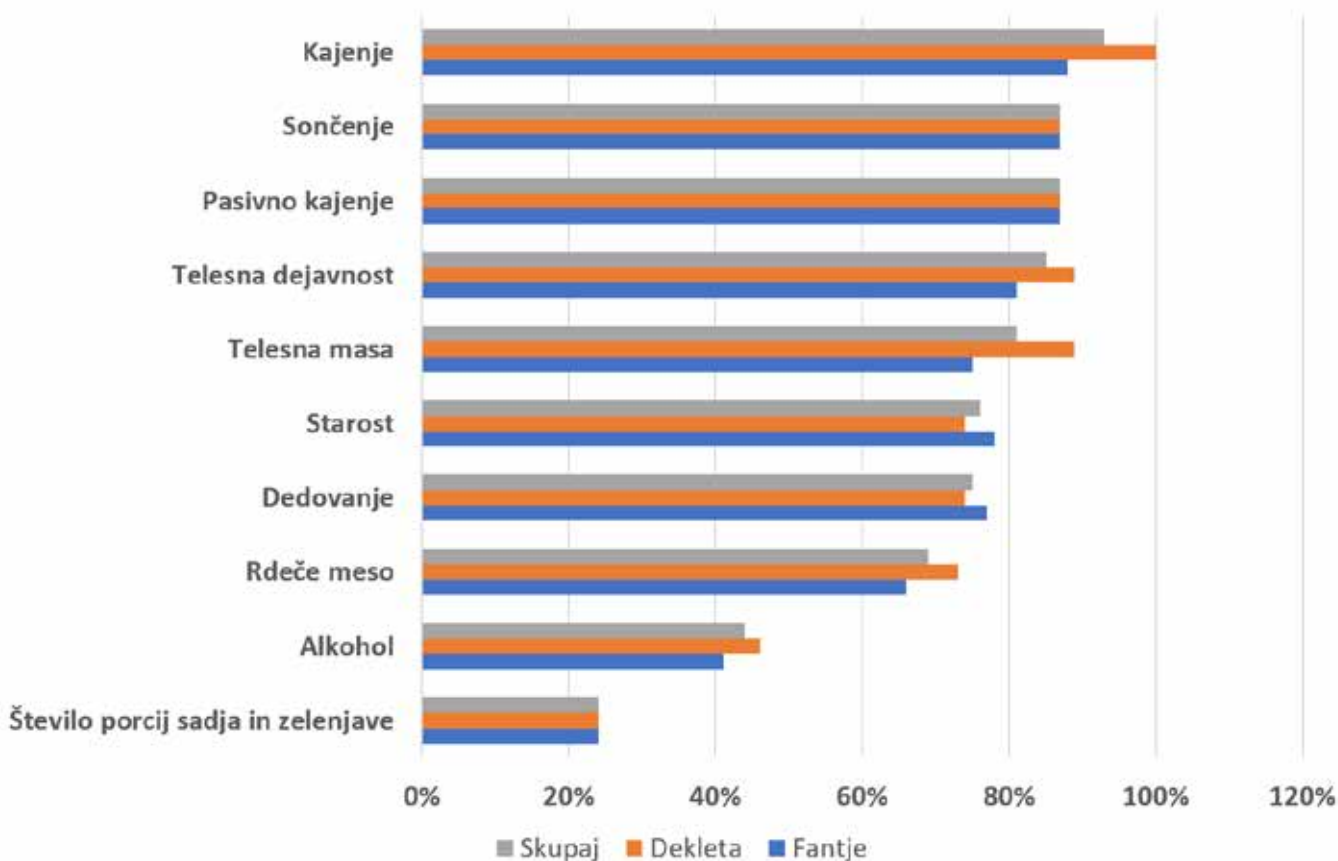
kov tveganja je bila 6,69, kar govori o dobrem poznavanju dejavnikov tveganja za raka med slovenskimi najstniki. Fantje so imeli statistično pomembno ($p = 0,026$) nižjo povprečno oceno 6,44 kot dekleta, ki so dosegla oceno 6,95. Ko smo primerjali odstotke pozitivnih odgovorov za posamezna vprašanja, smo ugotovili, da se deleži med spoloma pomembno razlikujejo pri oceni kajenja in telesne mase kot dejavnikoma tveganja (slika 1). V obeh primerih je več deklet kot fantov pravilno opredelilo ta dejavnik tveganja.

Ko smo skupno oceno poznavanja dejavnikov tveganja za nastanek raka primerjali glede na starost anketirancev (tabela 1), nismo ugotovili statistično pomembnih razlik ($p > 0,05$ za vse primerjave), čeprav je res, da so 12-letniki prejeli najnižjo oceno 6.

Tabela 1: Ocene poznavanja dejavnikov tveganja za nastanek raka po starosti

Starost	Povprečna ocena
12 let	6,0
13 let	6,7
14 let	6,8
15 let	6,7
Skupna ocena	6,7

Slika 1: Poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka



RAZPRAVA

Glavna ugotovitev raziskave je, da slovenski najstniki dobro poznajo dejavnike tveganja za nastanek raka. To lahko prikažemo na podlagi prejetih odgovorov na 10 vprašanj, s katerimi smo ocenjevali najstniško povprečno poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka, upoštevali smo le tiste učence ki so odgovorili na vseh 10 vprašanj. Na podoben način je bila raziskava izvedena že v Veliki Britaniji (11), kjer so to povprečje dobili z odgovori na 11 vprašanj. Da smo podatke lahko primerjali, smo izbrali podobna oziroma enaka vprašanja ter to prikazali z odstotki pravih odgovorov. Povprečno število pravih odgovorov v Veliki Britaniji je bilo 4,4 od 11, v Sloveniji pa 6,7 od 10. Če to primerjamo v odstotkih, so v Veliki Britaniji povprečno pravilno odgovorili na 40 % v Sloveniji pa na kar 67 % vprašanj. Na podlagi tega lahko trdimo, da je med najstniki v Sloveniji boljše zavedanje o dejavnih tveganja kakor v Veliki Britaniji. Do te razlike bi verjetno lahko prišlo zaradi razlik v šolskem programu med Slovenijo in Veliko Britanijo, je pa res, da je med našo in britansko raziskavo dolg časovni interval (7 let) in bi bili lahko britanski rezultati danes drugačni.

Dodatne dokaze, da slovenski najstniki dobro poznajo dejavnike tveganja za nastanek raka, lahko pokažemo tudi tako, da primerjamo odgovore na vprašanja o specifičnih dejavnih tveganja. Iz tabele 2 je razvidno, da so v Sloveniji najstniki o večini dejavnikov tveganja bolj obveščeni in o njih vedo več kot najstniki v Veliki Britaniji. Izpostaviti moramo, da v Veliki Britaniji bolj poznajo priporočeno število porcij zelenjave in sadja, saj je njihovo povprečje porcij 6,5, slovensko pa le 3,5. Vidimo lahko tudi, da je v obeh primerih kajenje najpogostejše omenjen dejavnik tveganja, iz česar lahko sklepamo, da so najstniki v šoli zelo dobro obveščeni o nevarnosti aktivnega ter pasivnega kajenja. V Sloveniji je na tem področju treba le nekoliko bolj nasloviti fante kot dekleta, saj so naši rezultati pokazali, da so kajenje kot dejavnik navedla prav vsa dekleta in 88 % fantov.

Tabela 2: Primerjava britanskih in slovenskih najstnikov v poznavanju dejavnikov tveganja za raka

Dejavnik tveganja	Velika Britanija	Slovenija
Kajenje	88 %	93 %
Pasivno kajenje	60 %	87 %
Starost	22 %	76 %
Alkohol	47 %	44 %
Rdeče meso	15 %	69 %
Telesna masa	58 %	81 %
Dedovanje	41 %	75 %
Telesna dejavnost	26 %	85 %
Sončenje	52 %	87 %
Število porcij sadja in zelenjave	6,5 porcije	3,5 porcije

Zanimiv podatek, ki smo ga dobili v raziskavi, je, da dekleta bolj skrbijo, ali bodo zbolele za rakom kot fante, saj delež deklet znaša 74 %, fantov pa le 44 %. Ali so klasični stereotipi o moških in ženskah (na primer, da moške ne sme biti strah, da morajo biti močni), bi bilo treba še dodatno preučiti. Pomembno je tudi povedati, da se glavni vir iskanja informacij o raku z leti spremenil. Podatki raziskave, ki je bila opravljena leta 1996 v Veliki Britaniji (12), nam pokažejo, da je bila glavni vir informacij o dejavnih tveganja

za nastanek raka takrat televizija, bolj natančno dokumentarni filmi, iz katerih je dobilo 83 % najstnikov uporabne informacije. V naši raziskavi, ki je bila opravljena 24 let pozneje, so podatki zelo drugačni, saj so glavni vir informacij svetovni splet in spletni strani, ki so širše dostopne in lahko dosegljive vsakomur ob želenem času. Informacije o dejavnih tveganja za nastanek raka s spleta dobi 68 % najstnikov. To je verjetno treba upoštevati pri izbiri medijev, s katerimi najstnikom sporočamo pomembne informacije o zdravju.

Nedoseganje zadostnega prehranskega vnosa priporočenih količin sadja in zelenjave so poročali tudi v avstralski raziskavi na najstnikih, kjer je zadosti zelenjave uživalo zgolj 14 % najstnikov, sadja pa kar 71 % (16). Poleg sadja in zelenjave je treba omeniti tudi vnos soli, saj je 74 % učencev prepričanih, da je to tudi dejavnik tveganja za nastanek raka, le polovica pa jih ve, da je treba zaužiti manj kot 5 g soli na dan. Te podatke lahko primerjamo z irsko raziskavo (14), v kateri je 46 % odraslih menilo, da je sol dejavnik tveganja za nastanek raka, s tem pa lahko povemo, da so najstniki v Sloveniji dobro obveščeni o negativnem vplivu soli. Dodatno je treba med najstniki poudariti mejo varnega uživanja soli, saj vemo, da tudi odrasli Slovenci uživajo preveč soli, kar 11,8 g dnevno (17).

Pri poznavanju alkohola kot dejavnika tveganja lahko slovenske najstnike pohvalimo, saj ga zelo dobro navajajo kot dejavnik, niso pa prepričani, ali imajo vse alkoholne pijače enak učinek. 53 % jih je namreč neodločenih pri trditvi, da žgane pijače bolj verjetno povzročajo raka kot pivo in vino. Povedati je treba tudi, da so učenci dobro obveščeni o nevarnosti nezaščitenih spolnih odnosov, saj jih 77 % meni, da to zveča tveganje za nastanek raka. Ali nezaščiten spolne odnose najstniki povezujejo z možnostjo okužbe s HPV, nismo preverili, smo pa prepričani, da bi morali ozaveščenost o nevarnosti HPV okužb dodatno poudariti in dodatno informirati najstnike o namenu cepljenja proti HPV, saj raziskave iz drugih držav, kažejo na uspešnost takšnih pristopov (18). Kar zadeva UV-sevanje, so naše ugotovitve, da 87 % najstnikov pozna povezavo med tem sevanjem in rakom kože, podobne ugotovitvam švicarske raziskave (19), kjer je to povezavo poznalo 80 % najstnikov.

Avtorji se zavedamo tudi omejitev pričujoče raziskave, saj vzorec učencev morda ni reprezentativen in ne kaže nujno realne slike vseh slovenskih najstnikov iz vseh slovenskih regij. Zavojo tega bi bilo smiselno raziskavo razširiti na večji vzorec slovenskih dijakov, tako osnovnošolcev kot tudi srednješolcev, s katero bi preverili naše rezultate.

ZAKLJUČEK

Tako kot drugi avtorji (20, 21) tudi sami menimo, da lahko današnja mladina v primerjavi s prejšnjimi generacijami doseže manjšo obolevnost za rakom. Za doseg tega cilja je potreben interdisciplinarni pristop, ki bi poleg medicinskih strokovnjakov vključeval sodelovanje različnih strok, ki pokrivajo znane dejavnike tveganja (nutriciste, dietetike, kineziologe, psihologe in podobno). Največ izboljšav bi lahko zagotovile tiste intervencije pri najstnikih, ki bi temeljile na čvrstih znanstvenih dokazih, ki bi bili najstnikom predstavljeni na njim prijazen način in v sklopu rednega izobraževanja.

LITERATURA

1. NIJZ. Zdravstveno stanje prebivalstva – umrljivost. Zdravstveni statistični letopis 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. p. 631–.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Jarm K. Nekaj osnovnih podatkov in zanimivosti iz zadnjega letnega poročila o raku. 2010. p. 1–5.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiology and Oncology*. 2017;51(1):47–55.
4. Arem H, Loftfield E. Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *Am J Lifestyle Med*. 2017;12(3):200–10.
5. Primarna preventiva – DPOR 2020 [Available from: <http://www.dpor.si/primarna-preventiva/>].
6. NIJZ. Dejavniki tveganja – kajenje tobaka. Zdravstveni statistični letopis 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. p. 5.
7. NIJZ. Dejavniki tveganja – alkohol. Zdravstveni statistični letopis 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. p. 631–.
8. NIJZ. Dejavniki tveganja – čezmerna hranjenost in debelost. Zdravstveni statistični letopis 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. p. 631–.
9. Bratina N, Hadzic V, Batellino T, Pistotnik B, Pori M, Sajber D, et al. Slovenian guidelines for physical activity in children and adolescents in the age group 2-18 years. *Zdr Vestn*. 2011;80(12):885–96.
10. Woodgate RL, Safipour J, Taylor K. Canadian adolescents' perspectives of cancer risk: a qualitative study. *Health Promot Int*. 2015;30(3):684–94.
11. Kyle RG, Nicoll A, Forbat L, Hubbard G. Adolescents' awareness of cancer risk factors and associations with health-related behaviours. *Health Education Research*. 2013;28(5):816–27.
12. Bendelow G, Williams SJ, Oakley A. Knowledge and beliefs about health and cancer prevention: The views of young people. *Health Education*. 1996;96(6):23–32.
13. Oakley A, Bendelow G, Barnes J, Buchanan M, Husain OA. Health and cancer prevention: knowledge and beliefs of children and young people. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;310(6986):1029–33.
14. Ryan AM, Cushen S, Schellekens H, Bhuachalla EN, Burns L, Kenny U, et al. Poor awareness of risk factors for cancer in Irish adults: results of a large survey and review of the literature. *The oncologist*. 2015;20(4):372–8.
15. FDV. 1KA (Verzija 17.05.02) [programska oprema]. 17.05.02 ed. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede; 2017.
16. Jongenelis MI, Scully M, Morley B, Pratt IS. Vegetable and fruit intake in Australian adolescents: Trends over time and perceptions of consumption. *Appetite*. 2018;129:49–54.
17. Prehrana.si. Sol in natrij. Ljubljana: Inštitut za nutricistiko; 2020 [Available from: <https://prehrana.si/sestavine-zivil/sol-in-natrij?highlight=WyJzb2wiXQ==>].
18. Prayudi PK, Permatasari AA, Winata IG, Suwiyoga K. Impact of human papilloma virus vaccination on adolescent knowledge, perception of sexual risk and need for safer sexual behaviors in Bali, Indonesia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(12):1829–38.
19. Vuadens A, Ackermann S, Levi F, Bulliard JL. Sun-related knowledge and attitudes of primary and secondary schoolchildren in western Switzerland. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(5):411–7.
20. White MC, Peipins LA, Watson M, Trivers KF, Holman DM, Rodriguez JL. Cancer prevention for the next generation. *J Adolesc Health*. 2013;52(5 Suppl):S1–S7.
21. Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2012;4(127):127rv4–rv4.

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

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

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

Vloga imunskega sistema in imunoterapija pri trojno negativnem raku dojk

The role of the immune system in triple-negative breast cancer

Grašič Kuhar Cvetka¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 30.3.2020

Sprejeto / Accepted: 1.5.2020

doi:10.25670/oi2020-006on

IZVLEČEK

Interakcija med tumorskimi celicami in imunskimi celicami v tumorski stromi je pomembna za nastanek, razvoj in napredovanje raka. Pri raku dojk je najbolj preučena vloga tumorskega limfocitnega infiltrata (TIL) in izraženosti liganda za programirano smrt-1 (PD-L1). Večja izraženost TIL je neodvisni napovedni dejavnik za popolno patološko remisijo po neoadjuvantni sistemski terapiji pri HER2+ in trojno negativnem podtipu raka dojk ter za celotno preživetje pri trojno negativnem raku dojk. Največ raziskav z zaviralniki kontrolnih točk (imunoterapijo) poteka pri trojno negativnem metastatskem raku dojk. V klinični praksi se že uporablja atezolizumab v kombinaciji z nabpaklitakselom pri primarno metastatskih bolnicah in tistih s progresom več kot 12 mesecev po adjuvantni terapiji, če imajo čezmerno izražen PD-L1. Še vedno pa se raziskuje, kateri mehanizmi in biomarkerji so udeleženi pri odzivu imunskega sistema na tumor, saj ima le majhen delež bolnikov dolgotrajno dobrobit od imunoterapije.

Ključne besede: trojno negativen rak dojke, PD-L1, limfocitna infiltracija tumorja, imunoterapija

ABSTRACT

The interaction between tumour and immune cells in tumour stroma is very important for the formation, development and progression of cancer. The most evaluated interactions are tumour lymphocyte infiltration (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression. Higher TIL density is an independent prognostic factor for the achievement of complete pathologic remission (pCR) after neoadjuvant systemic treatment in HER2-positive and triple-negative breast cancer. In triple-negative breast cancer, TIL is also prognostic for overall survival. Many studies with immunotherapy (checkpoint inhibitors) are ongoing in triple-negative breast cancer. In routine clinical practice, patients can be treated with atezolizumab+Nab-paclitaxel in primary metastatic breast cancer and those with progression after more than 12 months after the end of adjuvant treatment, if their tumours express PD-L1. Many studies addressing the mechanisms of the immune system and biomarkers are ongoing to reveal why only a subset of patients profit from immunotherapy.

Keywords: triple-negative breast cancer, PD-L1, tumour lymphocyte infiltration, immunotherapy

UVOD

K nastanku in napredovanju raka prispevajo posebne sposobnosti rakavih celic, kot so stalno spodbujanje rasti, izogibanje zaviralnikom rasti, genomska nestabilnost, sposobnost invazije, angiogeneze in tvorjenja oddaljenih zasevkov, nenehna delitev in nesmrtnost rakavih celic, poleg tega pa tudi spodbujanje obtuskega vnetja ter izogibanje delovanju imunskega sistema (1).

Interakcija tumorskih in imunskih celic poteka v obliki tako imenovanega protitumorskega imunskega cikla. Dendritične celice

prepoznajo tumorske antigene, ki so telesu tuje, in jih v bezgavkah predstavijo T-celicam, kar povzroči nastanek citotoksičnih T-celic CD8+, ki prek krvnega obtoka prispejo v tumor, prepoznajo tumorske celice in jih uničijo (2). Vendar je potek takšen le na začetni stopnji razvoja raka, to je v fazi eliminacije, ko imunski sistem še uspe prepoznati in izločiti (eliminirati) rakave celice. V naslednji fazi, fazi ravnotežja, postanejo tumorske celice manj imunogene, s tem se izognejo prepoznavi strani imunskih celic, vendar je tumor še (lokalno) omejen. V fazi pobega pa se tumor povsem izogne vplivu imunskih celic in nenadzorovano napreduje (3).

VLOGA LIMFOCITNEGA INFILTRATA V TUMORJU

Mikrookolje tumorja je zelo kompleksna mreža različnih celic in faktorjev, ki imajo pomembno vlogo pri razvoju in progresu tumorja. Najbolj preučena je vloga limfocitnega infiltrata v tumorju (angl. tumor infiltrating lymphocytes), ki ga označimo s TIL. TIL je skupek celic CD4⁺ (T-celic pomagalk), celic CD8⁺ (citotoksičnih T-celic) in B-celic (4).

Leta 2015 so bila objavljena prva priporočila za določevanje TIL na hematoksilin-eozinskih preparatih pri raku dojk, ki jih je pripravila mednarodna delovna skupina za TIL (International TIL Working Group) (5). Priporočajo oceno TIL na operativnem preparatu raka dojk, saj je to bolj zanesljivo kot na vzorcu debeloigelne biopsije, vendar se tudi slednje izvaja v primerih, ko se zdravljenje raka začne z neoadjuvantno sistemsko terapijo. Leta 2018 so bila objavljena posodobljena priporočila, vključno s priporočili za oceno TIL na morebitnem rezidualnem tumorju po neoadjuvantni sistemski terapiji (6). Gostota TIL se ocenjuje kot kontinuirana, in ne kot kategorična vrednost. Za visoko vrednost gostote TIL velja vrednost nad 50–60 %, za srednjo 10–50 % in nizko manj kot 10 %. Pri visokem TIL govorimo o limfocitno predominantnem raku dojk. Rak dojk kot celota ima visok TIL le v 19 %. Pri trojno negativnem (TN) podtipu raka dojk je visok TIL pri 30 % bolnic (7).

TIL je prediktivni in prognostični biomarker. V združeni analizi, ki je vsebovala podatke o 3771 bolnicah, ki so bile zdravljene v okviru 6 neoadjuvantnih raziskav v Nemčiji (German Breast Cancer Group), je bil višji TIL povezan z večjih odstotkom popolne patološke remisije (angl. pathologic complete remission – pCR), in to pri vseh podtipih raka dojk. Pri luminalnem HER2-negativnem podtipu je bil dosežena pCR v 6 %, 11 % in 28 % (nizek, srednji, visok TIL). Pri HER2-pozitivnem podtipu je bil pCR dosežen v 32 %, 39 % in 48 % (nizek, srednji, visok TIL). Pri trojno negativnem podtipu je bil dosežen pCR v 31 %, 31 % in 50 % (nizek, srednji, visok TIL). Visok TIL je bil v multivariatni analizi neodvisni prediktivni dejavnik za doseg pCR po neoadjuvantni sistemski terapiji pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem podtipu raka dojk. V omenjeni analizi so dokazali tudi, da je vsako zvečanje TIL za 10 % pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem podtipu povezano z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni. Visok TIL pri trojno negativnem raku dojk je bil tudi neodvisen ugoden prognostični dejavnik za celotno preživetje, medtem ko je bil visok TIL pri luminalnem HER2-negativnem raku dojk celo neugoden napovedni dejavnik za celotno preživetje (7). Loi in sod. so objavili združeno analizo 9 ameriških raziskav pri trojno negativnem raku dojk, ki je vključevala 2148 bolnic. Te so bile operirane in so nato prejele adjuvantno kemoterapijo z antraciklini s taksani ali brez njih. Povprečna vrednost TIL je bila 23 %. TIL je bil neodvisen prognostični dejavnik za preživetje brez invazivne ponovitve, oddaljene ponovitve in celotno preživetje. Vsako zvečanje TIL za 10 % je za okoli 15 % zmanjšalo relativno tveganje invazivne in oddaljene ponovitve ter celotno preživetje (7). Bolnice z visokim TIL in zgodnjim rakom dojk imajo po dopolnilni kemoterapiji odlično preživetje. Priporočajo vključitev TIL v model z drugimi kliničnopatološkimi dejavniki za bolnice s trojno negativnim rakom dojk (8). Ta model lahko najdete na spletni povezavi: www.tilsinbreastcancer.org. Tako bi se nekatere bolnice s trojno negativnim rakom dojk z majhnimi tumorji (< 1 cm) in/ali brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah lahko izognile dopolnilni kemoterapiji ali prejele manj intenzivno (denimo 4 cikli doksorubicina + ciklofosfamida ali 4 cikli docataksela + ciklofosfamida) namesto 6 do 8 običajnih ciklov kemoterapije z antraciklini in taksani (8).

Raziskave tudi podrobneje preučujejo sestavo TIL. Raziskovalci so ugotovili, da je zvišana infiltracija s T-celicami CD8⁺

napovedni dejavnik za izboljšano specifično preživetje pri trojno negativnem raku dojk. Nasprotno pa prisotnost celic FoxP3⁺ zavira učinek T-celic CD8⁺. FoxP3 je pomemben negativni regulator, ki vpliva na izločanje nekaterih citokinov in ekspresijo kemokinov. Tako je višje razmerje med T-celicami CD8⁺ in regulatornimi T-celicami FoxP3⁺ povezano z večjim odstotkom pCR pri agresivnih rakih in z izboljšanim preživetjem brez bolezni in celotnim preživetjem. (9–11) Sestava TIL tako pomeni endogeno protitumorsko imunost.

TIL in s tem vloga različnih limfocitov je sicer najbolj preučena, vedno več pa je raziskav, ki preučujejo še vplive drugih imunskih celic v tumorski stromi (angl. tumor infiltrating immune cells – TIIC). Delovanje TIIC lahko razdelimo v dve skupini: kot antitumorska in protumorigena. Nekatere imunske celice imajo lahko obe vloge, odvisno od mikrookolja oziroma njihovega funkcionalnega programa (tabela 1) (4). Glavni rivali so torej celice, ki nasprotujejo obstoju tumorja (T-celice pomagalk podtipa Th1, citotoksični limfociti CD8⁺, makrofagi M1, nevtrofilci N1 in dendritične celice), proti celicam, ki spodbujajo obstoj tumorja (makrofagi M2, nevtrofilci N2, mieloidne supresorske celice in regulatorni limfociti T) (4).

VLOGA IZRAŽENOSTI PD-L1 NA IMUNSKIH IN TUMORSKIH CELICAH

Imunski odgovor na tumor vključuje imunske kontrolne točke, ki preprečujejo preveč buren odziv na tumor in avtoimunski odziv. Med njimi sta najbolj preučeni kontrolni točki CTLA-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) in PD-1 (receptor za programirano celično smrt-1, angl. programmed death). CTLA-4 je izražen na regulatornih T-celicah. PD-1 je prisoten na T-limfocitih CD4⁺ in CD8⁺ in spodbuja apoptozo antigensko specifičnih T-celic v bezgavkah ter zmanjšuje apoptozo regulatornih T-celic. Nanj se lahko vežeta liganda PD-L1 ali PD-L2. Afiniteta vezave PD-1/PD-L2 je 2- do 6-krat močnejša kot vezava PD-1/PD-L1. PD-L1 izražajo imunske celice in s tem regulirajo imunski odziv. Tudi tumorske celice v tretji fazi (fazi pobega) izražajo PD-L1 ali PD-L2. V kontekstu tumorskih celic ta vezava pomeni, da se tumor izogne uničenju z efektorскими imunskimi celicami, saj tumorskih celic ne prepoznajo kot nevarne. (12–14) Tukaj imajo vlogo tako imenovani zaviralniki kontrolnih točk (imunoterapija) (13). Zaviralniki kontrolnih točk so monoklonska protitelesa, uperjena proti PD-1, PD-L1 ali CTLA-4. Njihova vezava na PD-1 ali PD-L1 omogoči, da se ponovno zažene zavrt imunski odziv na tumor.

Opravljen je bila metaanaliza raziskav, ki so preučevale prognostični pomen izražanja PD-L1 na tumorskih celicah raka dojk na preživetje brez bolezni in celotno preživetje. Ugotovili so, da imajo bolniki s tumorji PD-L1⁺ slabše preživetje brez ponovitve bolezni (razmerje tveganj 1,43; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,21–1,70) in slabše celotno preživetje (razmerje tveganj 1,58; 95 % IZ 1,14–2,20) kot s tumorji, ki so PD-L1 negativni. Kazala se je tudi tendenca k slabši pCR po neoadjuvantni kemoterapiji pri tumorjih PD-L1⁺ (razmerje tveganj 1,65; 95 % IZ 0,99–2,73). V isti metaanalizi so opravili še eksploratorno analizo na raziskavah, kjer so imeli podatke o izražanju PD-L1 na imunskih celicah (na TIL). Ugotovili so, da imajo tumorji s PD-L1 pozitivnim TIL boljše preživetje brez ponovitve bolezni (razmerje tveganj 0,45 (95 % IZ 0,28–0,78) in celotno preživetje (razmerje tveganj 0,41; 95 % IZ 0,27–0,43) kot s PD-L1 negativnim TIL (15).

Tabela 1: Dvojna vloga imunskih celic v mikrookolju tumorja

Imunske celice v tumorju	Vloga, ki nasprotuje tumorju	Vloga, ki spodbuja tumor
CD 4+	Th1: prepoznavanje tumorskih antigenov Th17:	Th17: aktivacija angiogeneze imunosupresivna funkcija
CD 8+	prepoznavanje tumorskih antigenov citotoksičnost proti celicam, ki izražajo tumorske antigene nima te vloge	nima te vloge
Regulatorna T-celica (FoxP3+)	nima te vloge B-celica tvorba protitumorskih protiteles	zavira T-celice CD8+ zmanjšuje izraženost molekul, vključenih v aktivacijo T-celic
B-celica	tvorba protitumorskih protiteles neposredno ubijanje tumorskih celic indukcija odgovora Th1	tvorba regulatornih T-celic tvorba regulatornih B-celic (različne zaviralne funkcije)
NK-celice (celice naravne ubijalke)	citotoksične za tumorske celice sproščanje citotoksičnih citokinov	podpirajo angiogenezo v tumorju
Dendritične celice Zrele:	Zrele: predstavitev tumorskih antigenov T- in B-celicam in stimulacija T- in B-celic sproščanje citotoksičnih citokinov	Nezrele: okvarjena predstavitev tumorskih antigenov zavirajo T-celice spodbujajo ekspanzijo regulatornih T-celic
Makrofagi (M)	M1: predstavitev antigena T-celici aktivacija odgovora Th1	M2: sekrecija citokinov, kemokinov in supresorskih encimov ekspanzija regulatornih T-celic zaviranje celic CD8+ aktiviranje odgovora Th2
MDSC (myeloid derived supresor cell)	nima te vloge	zavirajo celice CD8+ prek številnih mehanizmov rekrutirajo supresivne imunske celice pospešujejo polarizacijo makrofagov v obliko M2
Nevtrofilci	N1: ubijanje tumorskih celic sekrecija imunostimulatornih citokinov	N2: rekrutacija regulatornih T-celic in s tumorjem povezanih makrofagov pospešujejo invazijo, angiogenezo in metastaziranje
Fibroblasti (CAF-cancer associated fibroblast)	omejena vloga	aktivirajo imunosupresivne celice izločajo imunosupresivne faktorje

CD – angl. cluster of differentiation; odgovor Th1: spodbujanje celično posredovanega imunskega odgovora; odgovor Th2: spodbujanje humoralno (s protitelesi) posredovanega imunskega odgovora

IMUNOTERAPIJA (ZAVIRALNIKI KONTROLNIH TOČK) PRI TROJNO NEGATIVNEM RAKU DOJK

Raziskave z imunoterapijo so se najprej začele pri razsejanem trojno negativnem raku dojke. K temu sta pripomogli dve dejstvi: trojno negativni podtip ima največje mutacijsko breme (z mutacijami nastanejo novi antigeni, ki aktivirajo imunske T-celice) in največji delež tumorjev z visokim TIL (30 %) (16). Poleg tega ima trojno negativni podtip med vsemi podtipi raka dojke najslabšo prognozo (s srednjim preživetjem po ponovitvi 13 mesecev), kar terja iskanje novih mehanizmov zdravljenja. Čeprav je TIL pri metastatskem trojno negativnem raku dojke manj raziskan kot pri zgodnjem raku, so že znanji podatki, da je TIL v metastazah nižje gostote kot v primarnem tumorju.

Prve raziskave pri metastatskem trojno negativnem raku dojke so potekale kot monoterapija (samo zaviralnik kontrolnih točk PD-1 ali PD-L1, brez kombinacije s kemoterapijo). V tabeli 2 so prikazane nekatere zgodnje raziskave (faze I, II). (17–21) Razvidno je, da je bil odstotek objektivnih odgovorov na

zdravljenje majhen (5–23 %). Pri raziskavi s pembrolizumabom (Keynote-086) je višji TIL napovedoval večji odstotek objektivnega odgovora na imunoterapijo (18, 19). Pri raziskavah z atezolizumabom in avelumabom pa sta poleg TIL napovedovala višji odgovor na zdravljenje še večja izraženost celic CD8+ in izraženost PD-L1 (20, 21).

V nadaljnjih raziskavah pri metastatskem trojno negativnem raku dojke so zaviralnike kontrolnih točk preizkušali predvsem v kombinaciji s kemoterapijo, ki lahko deluje sinergistično z imunoterapijo. Kemoterapija namreč povzroči nekrozo tumorskih celic, pri čemer se sproščajo neoantigeni, kar sproži aktivacijo imunskega sistema. V tabeli 3 so prikazane pomembnejše raziskave faze III, ki potekajo z zaviralnikoma kontrolnih točk atezolizumabom in pembrolizumabom. (22–27) Zdravljenje poteka do progressa bolezni, pri kemoterapiji je omejitvev 4 do 6 ciklov (oziroma do pojava omejujočih neželenih učinkov), v roki z imunoterapijo pa se zdravljenje z imunoterapijo nadaljuje še po koncu kemoterapije, če ni prišlo do progressa bolezni.

Tabela 2: Zgodnje raziskave z imunoterapijo (monoterapija) pri metastatskem trojno negativnem raku dojk

Raziskava (referenca)	Faza raziskave	Število bolnikov	Podtip raka dojk	Zaviralnik kontrolnih točk	PD-L1 pozitivni (%)	Objektivni odgovor (%)
Keynote-012 (Ref. 17)	IB	32	TN	pembrolizumab	58,6	15,6
Keynote-086 Kohorta A (ref. 18)	II	170	TN	pembrolizumab	62	12
Keynote-086 Kohorta B (ref. 19)	II	52	TN	pembrolizumab	100	23,1
PCD4989 g (ref. 20)	IA	112	TN	atezolizumab	74	10
JAVELIN (ref. 21)	IA	168	različni	avelumab	63,2	4,8

TN: trojno negativni rak dojk; JAVELIN – ime raziskave; PD-L1: ligand 1 za vezavo na receptor PD-1 (angl. programmed death; programirana celična smrt)

Tabela 3: Raziskave faze III z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo pri metastatskem trojno negativnem raku dojk

Raziskava (referenca)	Število bolnikov	Red zdravljenja	Ekperimentalna roka	Kontrolna roka
Keynote-119 (ref. 22)	640	2. ali 3. red	pembrolizumab brez KT	KT (kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin)
Keynote-355 (ref. 23)	858	1. red	pembrolizumab +KT	KT (paklitaksel, nabpaklitaksel, karboplatin + gemcitabin)
Impassion 131 (ref. 24, 25)	540	1. red	atezolizumab + KT	KT (paklitaksel)
Impassion 130 (ref. 26)	452	1. red	atezolizumab + KT	KT (nabpaklitaksel)
Impassion 132 (Ref. 27)	350	1. red	atezolizumab + KT	KT (gemcitabin + karboplatin ali kapecitabin)

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); OS: celotno preživetje (angl. overall survival); KT: kemoterapija

Raziskava Impassion 131 je zaključena in je privedla do registracije prvega zaviralnika kontrolnih točk (atezolizumaba) pri trojno negativnem raku dojk (24, 25). Vključevala je bolnice z metastatskim ali lokalno napredovalim inoperabilnim rakom dojk brez predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen. Dovoljeno je bilo predhodno zdravljenje s kemoterapijo v okviru (neo) adjuvantnega zdravljenja zgodnjega raka, vendar je moral biti interval brez zdravljenja vsaj 12 mesecev. Vključevali so bolnice z zelo dobrim stanjem zmogljivosti (0 in 1 po lestvici ECOG). Raziskava (III. faze) je bila randomizirana (1 : 1) v roki atezolizumab + nabpaklitaksel v primerjavi z roko placebo + nabpaklitaksel. Bolnice so stratificirali glede na predhodno zdravljenje s taksani v (neo)adjuvantnem zdravljenju (da/ne), prisotnost jetrnih zasevkov (da/ne) in status PD-L1 (pozitiven/negativen). Raziskava je imela dva primarna cilja: preživetje brez progressa bolezni (angl. progression free survival; PFS) in celokupno preživetje (angl. overall survival; OS) v populaciji z namenom zdravljenja (angl. intention to treat population – ITT) in v populaciji PD-L1+ (slednje bi bilo testirano, če bi bilo preživetje v populaciji ITT značilno podaljšano). PD-L1 so določali na imunskih celicah z imunohistokemičnim barvanjem s pomočjo kita Ventana SPI42. Test je bil pozitiven, če je bila izražena imunskih celic v tumorju $\geq 1\%$. Po tej metodi je bilo v raziskavi 41% tumorjev PD-L1+. PD-L1 so določali iz metastaz, če to ni bilo mogoče, pa iz preparata primarnega tumorja. V tabeli 4 so prikazani rezultati za PFS in OS v populaciji ITT, PD-L1+ in PDL1-. Interakcijski test nam potrjuje, da daljši PFS korelira z zdravljenjem z atezolizumabom, če gre za tumorje PD-L1+. PD-L1+ je torej napovedni

dejavnik za dobrobit zdravljenja z atezolizumabom. Po podatkih prve analize je bilo podaljšanje OS v ITT pri bolnicah, zdravljenih z atezolizumabom in nabpaklitakselom, daljše za 10 mesecev v primerjavi z bolnicami, ki so prejele samo nabpaklitaksel. V tem smislu je to po dolgem času prva raziskava, ki je podaljšala preživetje pri bolnicah z metastatskim trojno negativnim rakom dojk s sicer slabo prognozo. OS v populaciji ITT v roki z atezolizumabom v drugi vmesni analizi ni bil več statistično podaljšan.

Od imunsko pogojenih neželenih učinkov so bili v roki z atezolizumabom najpogostejši izpuščaji v obliki osipa (34%), hipotiroidizem (18%), hipertiroidizem (5%), pneumonitis (4%), hepatitis (2%) in kolitis (1%). Nekatere bolnice so zaradi imunsko pogojenih neželenih učinkov potrebovale sistemsko terapijo s kortikosteroidi. Preostali neželeni učinki so prikazani v tabeli 5.

Prikazani so neželeni učinki katerekoli stopnje (1–4), ki so se pojavili pri vsaj 20% bolnic, in neželeni učinki stopnje 3–4, ki so se pojavili pri vsaj 3% bolnic. V krepkem tisku so poudarjeni neželeni učinki z značilno različno pogostostjo pojavljanja med skupinama.

Preučevali so tudi kakovost življenja. Obe skupini bolnikov (imunoterapija v kombinaciji s kemoterapijo ali kemoterapijo in placebo) v analizi ITT sta imeli enak čas do poslabšanja globalne kakovosti življenja. Eksploratorna analiza pa je pokazala počasnejše poslabšanje v modulu fizično funkcioniranje in funkcioniranje v vlogi v podskupini tumorjev PD-L1+, če so prejeli atezolizumab in nabpaklitaksel v primerjavi s skupino, ki je prejela samo atezolizumab.

Tabela 4: Primerjava rezultatov preživetja brez progressa bolezni (PFS) in celotnega preživetja (OS) pri bolnicah s trojno negativnim rakom dojk, zdravljenih z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo (KT) nabpaklitaksel ali samo KT

	HR, 95 % IZ	p	Mediana (atezolizumab + KT proti KT)	Interakcijski test (PD-L1+ x zdravljenje); p
PFS ITT populacija	0,80 (0,69–0,92)	0,002	7,2 proti 5,5 meseca	
PFS PD-L1+ populacija	0,62 (0,49–0,78)	< 0,001	7,5 proti 5,0 mesecev	0,0055
PFS PD-L1- populacija	0,94 (0,78–1,13)	0,52	5,6 proti 5,6 meseca	
OS ITT populacija	0,62 (0,45–0,86)		25,0 proti 15,5 meseca	srednji čas spremljanja 12,9 mesecev (objavljeno 29. 11. 2018)
OS ITT populacija	0,86 (0,72–1,02)	0,078	21 proti 18,7 meseca	srednji čas spremljanja 17,5 in 18,5 meseca analiza 2. 1. 2019
OS PD-L1+ populacija	0,71 (0,54–0,94) (neformalni test)		25 proti 18 mesecev	analiza 2. 1. 2019
OS PD-L1- populacija	/	/	/	

PD-L1: ligand 1 za vezavo na receptor PD-1 (angl. programmed death; programirana celična smrt); OS: angl. overall survival, celotno preživetje; PFS - angl. progression-free survival, preživetja brez progressa bolezni ; *OS v populaciji ITT (angl. intention to treat) ni bil značilno daljši pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, zato formalni test v populaciji PD-L1+ ni bil narejen

Tabela 5: Neželjeni učinki zdravljenja v raziskavi Impassion 131 (raziskovalna roka: atezolizumab + nabpaklitaksel; kontrolna roka: placebo + nabpaklitaksel).

Neželjeni učinki (vse stopnje) ali ≥ 3 n(%)	Atezolizumab + nabpaklitaksel (n = 452)		Placebo + nabpaklitaksel (n = 438)	
	Katerakoli stopnja (pri ≥ 20 % bolnic)	Stopnja ≥ 3–4 (pri ≥ 3 % bolnic)	Katerakoli stopnja (pri ≥ 20 % bolnic)	Stopnja ≥ 3–4 (pri ≥ 3 % bolnic)
Alopecija	255 (56 %)	3 (1 %)	252 (58 %)	1 (< 1 %)
Oslabelost	211 (47 %)	18 (4 %)	196 (45 %)	15 (3 %)
Slabost	208 (46 %)	5 (1 %)	167 (38 %)	8 (2 %)
Diareja	147 (33 %)	6 (1 %)	150 (34 %)	9 (2 %)
Anemija	125 (28 %)	13 (3 %)	115 (26 %)	13 (3 %)
Obstipacija	113 (25 %)	3 (1 %)	108 (25 %)	1 (< 1 %)
Kašelj	112 (25 %)	0	83 (19 %)	0
Glavobol	105 (23 %)	2 (< 1 %)	96 (22 %)	4 (1 %)
Periferna nevropatija	98 (22 %)	25 (6 %)	97 (22 %)	12 (3 %)
Nevtropenija	94 (21 %)	37 (8 %)	67 (15 %)	36 (8 %)
Inapetenca	91 (20 %)	3 (1 %)	79 (18 %)	3 (1 %)
Hipertenzija	22 (5 %)	4 (1 %)	24 (5 %)	11 (3 %)

Pri raziskavah s pembrolizumamom (22, 23) je bil kriterij za PD-L1+, če je bil skupni pozitiven rezultat na imunskih in rakavih celicah (angl. combined positive score – CPS) večji od 1. Uporabljen je bil kit PD-L1 IHC 22C3 PharmDx. Raziskava Keynote-199, ki je potekala pri bolnicah po več redih terapije (ne prva linija metastatske bolezni) in ki je primerjala samo imunoterapijo s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo po izboru zdravnika, je bila negativna, saj primarni cilj (podaljšanje OS v populaciji ITT kot tudi v CPS > 1 in CPS > 10) ni bil dosežen. V eksploratorni analizi pa se je nakazovala dobrobit pembrolizumaba pri podskupini s CPS > 20 (22).

Pri raku dojke potekajo številne raziskave z različnimi zaviralniki kontrolnih točk (največ s pembrolizumabom, sledita atezolizumab in durvalumab, nato pa še nivolumab, avelumab in drugi) (28). Raziskave se iz konteksta metastatske bolezni širijo tudi na zgodnji rak dojke (neoadjuvantna in adjuvantna terapija). Poleg morebitnega vpliva na podaljšanje časa brez progressa bolezni in celotnega preživetja je zelo pomembno spremljanje morebitnih trajnih posledic zdravljenja predvsem na endokrine žleze (ščitnico, hipofizo).

ZAKLJUČEK

Trenutno je raziskovalcem uspelo odkriti le del zapletenega prepletanja vlog med tumorjem in imunskimi celicami. Rezultati prvih raziskav z zaviralniki kontrolnih točk pri metastatskem trojno negativnem raku dojke so obetajoči, vendar bo treba vložiti še veliko napora, da bi ugotovili dodatne biomarkerje za napoved odgovora na zdravljenje. Pričakujemo tudi nova spoznanja glede drugih celic v mikrookolju tumorja (stromi) in kombinacije s terapijami, ki ciljajo še na druge mehanizme, ki omogočajo rakavim celicam nesmrtnost.

LITERATURA

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1–10.
3. García-Aranda M, Redondo M. Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment. *Cancers*. 2019; 11(12): 1822.
4. Baxevanis CN, Fortis SP, Perez SA. The balance between breast cancer and the immune system: Challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies. *Semin Cancer Biol*. 2019 Dec 24. pii: S1044-579X(19)30418-3. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.018. [Epub ahead of print]
5. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26:259–71. doi:10.1093/annonc/mdu450.
6. Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52(Pt 2): 16–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
7. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018;19:40–50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
8. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 559–569. doi: 10.1200/JCO.18.01010.
9. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Kurata K, Noda S, Takashima T et al. Tumour-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer. *Br J Surg*. 2016 Jun;103(7):845–54. doi: 10.1002/bjs.10127.
10. Papaioannou E, Sakellakis M, Melachrinou M, Tzoracoleftherakis E, Kalofonos H, Kourea E et al. Standardized Evaluation Method for FOXP3+ Tregs and CD8+ T-cells in Breast Carcinoma: Association With Breast Carcinoma Subtypes, Stage and Prognosis. *Anticancer Res*. 2019 Mar;39(3):1217–1232. doi: 10.21873/anticancer.13232.
11. Blackley EF, Loi S. Targeting immune pathways in breast cancer: review of the prognostic utility of TILs in early stage triple negative breast cancer (TNBC). *The Breast* 2019; 48S1: S44–S48.
12. Spellman S, Tang SC. Immunotherapy for breast cancer: past, present and future. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35(4): 525–546.
13. Elezov DS, Kudryavtsev IV. PD-1 receptor on immune cells, its expression and potential role in cancer therapy.

- Cellular Therapy and Transplantation 2019; 8 (2): 6-16. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-8-16
14. Vranic S, Cyprian FS, Gatalica Z, Palazzo J. PD-L1 status in breast cancer: Current view and perspectives. *Semin Cancer Biol* 2019. pii: S1044-579X(19)30397-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.003. [Epub ahead of print]
 15. Huang W, Ran R, Shao B, Li H. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 178(1): 17-33. doi: 10.1007/s10549-019-05371-0.
 16. de la Cruz-Merino L, Palazón-Carrión N, Henao-Carrasco F, Nogales-Fernández E, Álamo-de la Gala M, Vallejo-Benítez A, Chiesa M, Sánchez-Margalet V; GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group) and GÉTICA (Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy). New horizons in breast cancer: the promise of immunotherapy. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(2): 117-125. doi: 10.1007/s12094-018-1907-3.
 17. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21): 2460-7. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
 18. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer ER, Loirat D, Awada A, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Keynote-086 cohort A. *J Clin Oncol*. 2017;35(15suppl):abstr 1008.
 19. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Preliminary data from Keynote-086 cohort B. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):abstr 1088.
 20. Schmid P, Cruz C, Braiteh FS, et al: Atezolizumab in metastatic TNBC: Long-term clinical outcomes and biomarker analysis. 2017 AACR Annual Meeting. Abstract 2986. Presented April 3, 2017
 21. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinos P, Arkenau HT, Forero-Torres A et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):671-686. doi: 10.1007/s10549-017-4537-5.
 22. Winer EP, Dang T, Karantza V, Su SC. Keynote-119: a randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2016;34((15_Suppl.)):abstr TPS1102. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.tps1102.
 23. Cortés J, Guo Z, Karantza V, Aktan G. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (PBO) + chemo for previously untreated, locally recurrent, inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2018;36((5_Suppl.)):abstr TPS18. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.5_suppl.tps18.
 24. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
 25. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(1): 44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8
 26. Emens LA, Adams S, Loi S, Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, et al. IMpassion130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_Suppl):abstr TPS1104. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.tps1104.
 27. Hoffmann-La Roche. A Phase III, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in combination with paclitaxel compared with placebo with paclitaxel for patients with previously untreated inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer. In: *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902>
 28. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e175-e186. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30026-9.

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

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

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

**Prva in edina terapija
za zdravljenje odraslih bolnikov
z metastatskim ali lokalno
napredovalim ploščatoceličnim
karcinomom kože (PCKK), ki
niso kandidati za kurativni
kirurški poseg ali kurativno
obsevanje.** ^{1,2}

**Nov zaviralec PD-1:
spodbuja bolnikov imunski protitumorski
odziv za izboljšanje rezultatov zdravljenja** ³

PD-1, receptor programirane celične smrti 1



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

Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA: Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. **Ime zdravila:** LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml raztopine. Cemiplimab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v suspenzijski kulturi celic jajčnika kitajskega hrčka. Terapevtske indikacije: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (PCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. **Priporočeni odmerek:** Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Za priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne populacije:** **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. **Starejše osebe, okvara ledvic, okvara jeter:** odmerka ni treba prilagoditi. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Dajati ga je treba v intravenski infuziji v obdobju 30 minut po intravenski liniji, ki vsebuje sterilno, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba čitljivo zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom. Za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. Odvisno od izrazitosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. **Imunsko pogojeni pnevmonitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni pnevmonitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. **Imunsko pogojeni kolitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno drisko ali kolitis, opredeljena s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. **Imunsko pogojeni hepatitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. **Imunsko pogojene endokrinopatije:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojene endokrinopatije, opredeljene kot med zdravljenjem nastale endokrinopatije brez jasne alternativne etiologije. **Ščitnične motnje (hipotiroidizem/ hipertiroidizem):** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojene ščitnične motnje. **Hipofizitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hipofizitis. **Nadledvična insuficienca:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali nadledvično insuficienca **Sladkorna bolezen tipa 1.** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. **Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:** Med zdravljenjem s cemiplimabom so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, opredeljenih s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije; med njimi so bili hudi neželeni učinki na kožo, na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in druge kožne reakcije, na primer izpuščaj, multiformni eritem in pemfigoid. **Imunsko pogojeni nefritis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. **Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali še druge življenjsko nevarne in smrtne imunsko pogojene neželene učinke, med njimi paraneoplastični encefalomielit in meningitis. **Z infundiranjem povezane reakcije:** Cemiplimab lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne z infundiranjem povezane reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizolona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Cemiplimab ni priporočljiv med nosečnostjo in za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojeti. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev: Po zdravljenju s cemiplimabom so poročali o utrujenosti. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: driska, izpuščaj, pruritus, utrujenost. **Pogosti:** z infundiranjem povezane reakcije, hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, stomatitis, hepatitis, artralgija, mišično-skeletna bolečina, artritis, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. **Občasni:** s jgorenov sindrom, imunsko pogojena trombocitopenična purpura, vaskulitis, sladkorna bolezen tipa 1, nadledvična insuficienca, hipofizitis, tiroiditis, praneoplastični encefalomielit, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, encefalitis, meningitis, Guillain-Barréjev sindrom, vnetje osrednjega živčevja, periferna nevropatija, miastenija gravis, keratitis, miokarditis, perikarditis, šibkost mišic, nefritis.

Preveliko odmerjanje: V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. **Način in režim izdaje zdravila:** H-Prepisovalje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), Europa House, Harcourt Centre, Harcourt Street, Dublin 2, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 09 2019

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

REGENERON | SANOFI GENZYME 

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO (cemiplimab).
© 2019 sanofi-aventis Slovenija LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. GZHS.GZ.19.09.0429e(1);04/20

1. Libtayo (cemiplimab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila, www.ema.europa.com

2. www.nice.org.uk, technology appraisal guidance TA592.07.08.2019. 3. www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pd-1

Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

Reccomendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer

Vrankar Martina¹, Boc Nina¹, Kern Izidor², Rozman Aleš², Stanič Karmen¹, Štupnik Tomaž³, Unk Mojca¹, Ebert Moltara Maja¹, Zadnik Vesna¹, Adamič Katja², Benedik Jernej¹, Bitenc Marko⁵, But Hadžić Jasna¹, Crnjac Anton⁴, Čirić Eva¹, Čufer Tanja², Gačevski Goran⁴, Globočnik Kukovica Marta¹, Gornik Kramberger Kristina⁴, Ivanetič Pantar Maja¹, Jelerčič Staša¹, Kloboves Prevodnik Veronika¹, Kovačević Mile², Ležaić Luka³, Marc Malovrh Mateja², Mohorčič Katja², Vidmar Bogdan³, Vidovič Dušanka⁴, Vlačič Gregor², Vodušek Ana Lina¹, Zbačnik Rok³, Žagar Ivana¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁵Kirurgija Bitenc, Volharjev podhod 1, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc.dr.Martina Vrankar, dr.med,

E-mail: mvrankar@onko-i.si

Poslano / Received: 23.1.2020

Sprejeto / Accepted: 15.2.2020

doi:10.25670/oi2020-005on

UVOD

1. ETIOLOGIJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje cigaret. Kajenju lahko pripišemo med 80 in 85 % vseh primerov pljučnega raka. Kadilci imajo v povprečju 25-krat večje tveganje, da bodo zboleli za pljučnim rakom v primerjavi z nekadilci. Ogroženost je odvisna od trajanja kajenja, števila pokajenih cigaret, starosti ob začetku kajenja, vrste cigaret in načina inhalacije pri kadilcih ter časa od opustitve kajenja pri nekdašnjih kadilcih. Pasivni kadilci so izpostavljeni – čeprav nekoliko manj – istim karcinogenom kot kadilci. Nekadilci, izpostavljeni tobačnemu dimu na delovnih mestih ali v domačem okolju, imajo 20-odstotno povečano tveganje za nastanek pljučnega raka.¹

Poleg tobačnega dima pa so v etiologiji pljučnega raka pomembni še nekateri drugi elementi bivalnega in delovnega okolja.

Izpostavljenost radonu poveča tveganje za pljučnega raka za okoli 10 %. V onesnaženem notranjem in zunanjem zraku so lahko prisotne različne organske in anorganske snovi, ki so navedene v seznamu karcinogenih ali verjetno karcinogenih kemikalij. Med njimi so z vidika etiologije pljučnega raka najpomembnejši prašni delci, izpusti dizelskih strojev in produkti, nastali pri izgorevanju premoga v individualnih kuriščih. Mednarodna agencija za raziskovanje raka danes med zanesljivo rakotvorne za pljučnega raka uvršča 11 poklicev ali delovnih procesov in 18 na delovnih mestih prisotnih snovi – poleg že zgoraj navedenih med pomembnejše spadajo še: azbest, kremenčev prah, arzen in policiklični ogljikovodiki. Tipično njihove učinke pomnoži sočasno kajenje. K zbolevanju pomembno prispeva tudi genetski faktor, saj imajo nekadilci, ki zbolijo za pljučnim rakom, tipično drugačen molekularni profil tumorjev.¹

2. EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Med ženskami ga je manj, vendar

tudi pri obeh spolih skupaj zavzema prvo mesto po zbolevnosti in umrljivosti za rakom. Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice.²

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 6 % pri ženskah. Incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških se je v Sloveniji večala vse do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri okoli 90 primerih na 100.000 prebivalcev.³ Pri moških je pljučni rak za rakom prostate in nemelanomskim kožnim rakom tretji najpogostejši rak. Pri ženskah zaseda četrto mesto. Se pa v nasprotju z moškimi pri ženskah število zbolelih še vedno hitro povečuje – vsako leto zboli štiri odstotke več žensk. Leta 2015 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1.446 ljudi, 982 moških in 464 žensk.⁴

Pljučni rak se začne pojavljati po 40. letu starosti. Pri moških starostno specifične incidenčne stopnje naraščajo s starostjo. Število bolnikov, zbolelih pred 50. letom, s časom značilno pada. Nasprotno pa so pri ženskah starostno specifične incidenčne stopnje enake pri vseh starostnih skupinah nad 50 let. Pri ženskah je največ zbolelih danes starih med 55 in 65 let. Različne trende med spoloma je mogoče pojasniti z različnimi kadilskimi navadami med spoloma in med generacijami, rojenimi v različnih časovnih obdobjih, s kohortnim učinkom. Kot je znano iz raziskav slovenskega javnega mnenja, je bilo med moškimi največ kadilcev v generacijah, rojenih med letoma 1920 in 1935 ter med letoma 1950 in 1960. Kajenje med ženskami pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot med moškimi. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadilk začel večati in je dosegel svoj vrh med najštevilčnejšo, tj. po vojni rojeno generacijo, zato lahko pričakujemo, da se bo incidenca pljučnega raka pri ženskah še večala.

Večina pljučnih rakov je epiteljskega izvora (karcinomi); druge histološke vrste so redke. Pri moških smo dolga leta zaznavali največ ploščatoceličnih karcinomov, vendar pa se njihov delež med vsemi pljučnimi raki v zadnjih dvajsetih letih zmanjšuje, se pa povečuje delež žlezastih karcinomov, ki so v zadnjih letih že pogostejši kot ploščatocelični karcinomi. Delež drobnoceličnega pljučnega raka (DPR) je stalen; pri obeh spolih se giblje med 15 in 20 %. Pri obeh spolih je pljučni rak v več kot polovici primerov odkrit v razsejanem stadiju. Delež bolnikov z razsejano boleznijo ob diagnozi se s časom povečuje. Predvidevamo, da se delež omejenega in razširjenega stadija zmanjšuje predvsem na račun boljše diagnostike.

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Leta 2015 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 849 moških in 340 žensk. Čisto petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2011–2015, je bilo 14,6 %, bolnic pa 20,6 %, kar je v povprečju za 3 % več kot pri bolnikih, ki so zboleli pet let prej, med letoma 2006 in 2010. Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega že blizu 40-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih v stadiju regionalne razširitve, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 10 %. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov s pljučnim rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic s pljučnim rakom povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med letoma 2010 in 2014, je bilo 14,8 %; najboljše preživetje so imeli bolniki iz Švice in Islandije, kjer je petletno čisto preživetje že presegljo 20 %.⁵

DIAGNOSTIKA

Diagnostična obravnava bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita, varna, s čim manjšim številom invazivnih in drugih preiskav. Ob sumu na pljučnega raka je potrebna čim hitrejša napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center.

K skrajšanju časa od prvega stika z zdravnikom do diagnoze pomembno prispeva zmanjšanje števila vmesnih korakov, kar dosežemo z napotitvijo v diagnostični center, ki izvaja slikovno in invazivno pljučno diagnostiko.^{6–8} Bolniki s pljučnim rakom, ki jih odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni, imajo boljšo prognozo kot v napredovalnem stadiju.⁶

1. PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA

1.1. PRISTOP K OSEBAM S KLINIČNIM IN Z EPIDEMIOLOŠKIM SUMOM NA PLJUČNEGA RAKA

Med osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke pri- števamo^{8–10}:

- osebe, stare med 55 in 74 let, s kadilskim indeksom (število pokajenih cigaret dnevno × leta kajenja) vsaj 30, ki še vedno kadijo ali pa je od prenehanja kajenja minilo manj kot 15 let;
- osebe, starejše od 50 let, s kadilskim indeksom vsaj 20 in s še enim dodatnim dejavnikom tveganja (anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibro ze, izpostavljenost radonu ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu).

Bolniki z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na simptome so tisti s hemoptizami oziroma če imajo več kot tri tedne naslednje simptome in znake, ki jih ne uspemo zadovoljivo pojasniti^{11–13}:

- kašelj;
- bolečina v prsnem košu ali ramenu;
- dispneja;
- izguba telesne teže;
- patološki znaki ob kliničnem pregledu prsnega koša;
- hripavost;
- betičasti prsti;
- znaki, sumljivi za zasevke (nevrolški simptomi, lokalizirane bolečine v kosteh, ki se sčasoma stopnjujejo, bolečine pod desnim rebrnim lokom, sumljive spremembe v podkožju);
- povečane vratne ali supraklavikularne bezgavke;
- znaki paraneoplastičnih sindromov (npr. sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, hiperkalcemija, polimiozitis/dermatomiozitis).

Pri bolnikih z naštetimi simptomi in znaki je treba v čim krajšem času (do pet dni) napraviti rentgenski posnetek prsnega koša (RTG p. c.) v dveh projekcijah. Če je RTG-posnetek sumljiv (lezija, plevralni izliv, atelektaza itn.), je bolnika treba nemudoma napotiti v usposobljen diagnostični center. Enako storimo, če na RTG-posnetku ni prepričljivih sprememb, a ostaja visok klinični sum. Brez odlašanja je treba napotiti bolnike z znaki zapore zgornje votle vene, s Hornerjevimi sindromom, stridorjem ali z novonastalo hripavostjo^{11,13}.

Prva slikovnodagnostična preiskava ob kliničnem sumu na pljučnega raka je RTG p. c. v obeh standardnih (anteroposteriorna in stranska) in po potrebi dodatnih projekcijah. Za oceno dinamike na rentgenogramu vidnih sprememb vedno poizkušamo pridobiti in primerjalno oceniti morebitne starejše rentgenogramne. Če na podlagi rentgenograma prsnih organov ni mogoče ovreči suma na možnost pljučnega raka, je indicirana računalniška tomografija (CT) prsnega koša nativno ali po i. v. aplikaciji kontrastnega sredstva (KS). Spremembe na RTG p. c., ki kažejo na možnost

pljučnega raka, so: novonastala lezija ali lezija, ki kaže dinamiko rasti, enostranski plevralni izliv, povečane hilarne/mediastinalne bezgavke, segmentna ali režnjska atelektaza, postobstruktivna pnevmonija.

Če so spremembe tudi na podlagi CT-karakteristik (velikost lezije nad 15 mm, nepravilni ali spikulirani robovi, lokalizacija v zgornjih režnjih, prisotnost debelorobe kavitacije, sočasna prisotnost solidne in mlečnostelne komponente, dinamika rasti, mehkoaktivni infiltrat ob cisti ali emfizemski buli) suspektne za pljučnega raka, z namenom zamejitve preiskavo razširimo na CT-preiskavo trebuha in CT-preiskavo glave/možganov z aplikacijo KS.¹⁴ Po potrebi uporabljamo dodatne faze za opredelitev lezij v parenhimskih organih zgornjega abdomna in CT-protokol za opredeljevanje patoloških sprememb v nadledvičnih žlezah.

Pri bolnikih, pri katerih je na podlagi radioloških in patohistoloških izsledkov pričakovano radikalno zdravljenje, je za natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni indicirana ¹⁸F-fluorodeoksiglukozo (¹⁸F-FDG) pozitronska emisijska tomografija (PET) s CT-preiskavo celotnega telesa (¹⁸F-FDG PET CT), za opredelitev prisotnosti možganskih zasevkov pa kontrastna magnetnoresonančna (MRI) preiskava možganov, ki je senzitivnejša od kontrastne CT-preiskave.

Priporočila za obravnavo naključno odkritih pljučnih nodulov so ločena od priporočil za obravnavo pljučnega raka in jih navajamo v poglavju IV.2.2.

1.1.1. DOLOČANJE STADIJA T

CT, PET-CT in MRI so slikovnodijagnostične modalitete izbora za določanje stadija T CT prsnega koša z i. v. aplikacijo KS nam nudi informacijo o številu tumorjev, velikosti tumorja, mestih invazije (plevra, prsna stena, nervus frenikus, parietalni perikard, prepona, hilarno/mediastinalno maščevje). CT prsnega koša in MRI-preiskava imata podobno diagnostično natančnost (56–89 % CT in 50–93 % MRI) pri oceni preraščanja tumorja v mediastinum in tudi pri oceni preraščanja v prsno steno (CT-senzitivnost 38–87 % in specifičnost 40–90 % ter MRI-senzitivnost 63–90 % in specifičnost 84–86 %).^{15,16}

Pri oceni endobronhialnega preraščanja so zanesljivejša ocena in najdbe pri bronhoskopiji.

Pomen FDG-PET CT pri oceni stadija T

¹⁸F-FDG PET CT veliko natančneje loči med tumorjem in atelektazo ter s tem tudi primer- no mesto za odvzem vzorcev za patohistološko preiskavo.¹⁷ Boljše kot pri CT-preiskavi je tudi razlikovanje med vitalnim in nekrotičnim delom tumorja. ¹⁸F-FDG PET CT ima pre- majhno prostorsko resolucijo za natančno oceno preraščanja v sosednje strukture. Pri oceni velikosti šteje največji premer spremembe v kateri koli ravnini. Pri delno solidnih spremembah se T-stadij določa na podlagi meritve velikosti solidnega dela, izmerjenega na pljučnem CT-oknu.

Pri določanju stopnje stadija T izberemo deskriptor, ki spremembo uvršča v najvišji mo- goč stadij T.

Posebna entiteta: Pancoast tumor

Za natančno oceno T-stadija in obsežnost preraščanja tumorja v sosednje strukture (zlasti brahialni pletež in intraforaminalno) je boljše metoda MRI-preiskava prsnega koša.^{18,19}

1.1.2. DOLOČANJE STADIJA N

Da bi se izognili zmedi pri določanju stadija N, priporočamo uporabo IASLC določanje prizadetosti regionalnih bezgavk.²⁰ (Priloga I)

Merilo za oceno patoloških bezgavk pri CT-preiskavi je velikost s senzitivnostjo 60–83 %, specifičnostjo 77–82 % in z natančnostjo 75–80 % glede na metaanalizi, pri čemer je mejna velikost 10 mm v najkrajši osi.^{19,20} Izboljšanje diagnostične natančnosti pri določanju N-stadija nam omogoča ¹⁸F-FDG PET CT s senzitivnostjo 79 % in specifičnostjo 91 % (proti CT 60 % in 77 %).^{21,22} Merilo za oceno patoloških bezgavk pri ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavi je standardiziran nivo privzema (*SUV, angl. Standardized Uptake Value*) večji od SUV krvi v mediastinalnih vaskularnih strukturah.

1.1.3. DOLOČANJE STADIJA M

S CT-preiskavo lahko precej zanesljivo opredelimo zasevke znotraj prsnega koša. Opredelitev malignosti plevralnega ali perikardialnega izliva (M1a) je na podlagi samo CT-preiskave otežena;

Slika 1. N klasifikacija za tumorje v desnem in levem pljučnem krilu

Stran tumorja in N stadij		Lokacija patoloških bezgavk
Desno pljučno krilo		
	N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
	N2	2R, 3A*, 3P, 4R, 7, 8r, 9R
	N3	1R, 1L, 2L, 3As, 4L, 5, 6, 8 ^e , 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L
Levo pljučno krilo		
	N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
	N2	2L, 3A ^s , 4L, 5, 6, 7, 8 ^e , 9L
	N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8 ^r , 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R
L: levo (angl. left), R: desno (angl. right), A: anteriorno, P: posteriorno *Desno od mediane linije traheje †Desno od mediane linije požiralnika ‡Levo od mediane linije traheje §Levo od mediane linije požiralnika		

zanesljivejša je ocena maligne infiltracije plevre ali perikarda na podlagi ¹⁸F-FDG PET CT- preiskave, v določenih primerih pa prihaja v poštev tudi UZ-pre-iskava plevralnega prostora.

Pri ločevanju benignih in malignih sprememb v nadledvičnih uporabljamo CT-protokol za opredeljevanje lezij v nadledvičnih žlezah in ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavo (senzitivnost 98 % in specifičnost 91 %). ¹⁸F-FDG PET CT ima zaradi visoke senzitivnosti in specifičnosti primarno vlogo tudi pri oceni mogočih zasevkov drugje v parenhimskih organih zgornjega abdomna, mehkih tkivih in v skeletu.²³⁻²⁶ Kopičenje radiofarmaka na ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavi ima visoko senzitivnost in nizko napovedno vrednost za zaznavo maligne prizadetosti plevre.²⁶

Za oceno CZS in zajetosti perifernih živcev je priporočljiva kontrastna MRI-preiskava prizadetega področja. Kontrastna MRI-preiskava glave je do zdaj najnatančnejša slikovna preiskava za opredelitev prisotnosti zasevkov v možganovini in je primarno indicirana pri simptomatskih bolnikih, pri bolnikih s predhodno na podlagi CT-preiskave ugotovljenim solitarnim, potencialno operabilnim zasevkom ter pri bolnikih s sumom na karcinomo možganskih ovojnic, priporoča pa se tudi pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim žleznim rakom pred načrtovano radikalno radiokemoterapijo.

1.2. INVAZIVNA DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Invazivne preiskave načrtujemo na način, da biopsijski material odvezamo na najlažje dostopnem mestu in po možnosti s isto preiskavo potrdimo tudi stadij boleznii.²⁷

Osnovna invazivna preiskava za biopsijski odvzem tkiva je upogibljiva bronhoskopija, ki jo opravimo v sedaciji ali anesteziji. Material navadno odvezamo z biopsijskimi kleščicami in igelno punkcijo, ker kombinacija obeh metod poveča diagnostični izplen.²⁷ V nabor biopsijskih metod lahko dodamo tudi krtačenje in katetrsko aspiracijo, izjemoma tudi citološki izpirek.

1.2.1. ENA ALI VEČ PERIFERNIH PLJUČNIH LEZIJ

Pri perifernih lezijah ni endobronhialno vidnih sprememb, ki bi bile sumljive za tumor. Opredeliti je treba tudi manjše spremembe, saj je med njimi velik delež benignih, kar ne opravičuje kirurškega posega brez diagnoze.²⁸ Bronhoskopija je metoda izbora, ker omogoča hkraten pregled bronhov in ima nizek delež zapletov. Biopsijo opravimo s pomočjo navigacijskih tehnik (fluoroskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok z vodilnim katetrom, elektromagnetna navigacija), diagnostični izplen pa poveča kombinirana hkratna uporaba dveh ali več navigacijskih tehnik hkrati.²⁹⁻³⁴ V pomoč pri načrtovanju preiskave je virtualna bronhoskopija, leziji pa se lažje približamo z uporabo bronhoskopa z manjšim zunanji premerom.³⁵ Če lezija leži v bližini sapnika, večjega bronha ali požiralnika, lahko punkcijo opravimo transmuralno s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo (EBUS).³⁶ Ustreznost biopsijskega vzorca lahko potrdimo s hitrim citološkim pregledom med preiskavo.³⁷ Pri nediyagnostični preiskavi opravimo perkutano punkcijo lezije pod kontrolo CT-ja, pod fluoroskopijo in lahko tudi pod kontrolo ultrazvoka (UZ), če se tumor dotika prsne stene.^{38,39}

1.2.2. CENTRALNI PLJUČNI TUMOR

Centralni pljučni tumor biopsiramo s kombinacijo biopsijskih orodij, največji diagnostični izplen pa prinaša kombinacija biopsije s kleščicami in z iglo ali s kriobiopsijsko sondo.^{40,41}

1.2.3. RAZSEJAN PLJUČNI TUMOR

Biopsiramo najlažje dostopno lezijo. Ob plevralnem izlivu opravimo plevralno punkcijo, po navadi pod kontrolo ultrazvoka, lahko tudi brez njega.^{42,43} Na citološki pregled pošljemo vsaj 50 ml izliva, ob negativnem izvidu pa je preiskavo smiselno enkrat ponoviti.⁴⁴ Če gre za izpraznilno punkcijo, pošljemo celoten vzorec za citološki pregled.

1.2.4. ZAMEJITEV PLJUČNEGA RAKA IN PUNKCIJA MEDIASTINALNIH BEZGAVK

Slikovne diagnostične preiskave niso dovolj zanesljive za zamejitev pljučnega raka v mediastinalnih bezgavkah.⁴⁵⁻⁴⁹ (Algoritem I) Pri operabilnem oz. lokalno napredovalim pljučnem raku moramo opraviti sistematične punkcije mediastinalnih bezgavk pod kontrolo EBUS med isto preiskavo v naslednjih situacijah⁵⁰:

- bezgavke so povečane (večje kot 1 cm v daljši osi);
- bezgavke niso povečane, a so pozitivne na ¹⁸F-FDG PET CT;
- bezgavke niso povečane, tumor leži centralno ali je večji od 3 cm;
- mediastinalne bezgavke niso povečane, a so povečane hilarne bezgavke N1;
- bezgavke niso povečane, tumor je manjši od 3 cm, a je po ¹⁸F-FDG PET CT negativen. Povečane mediastinalne bezgavke lahko punktiramo pod kontrolo EBUS, tudi če je tumor neoperabilen, vendar je to najlažji način za potrditev diagnoze.²⁸

Če ima bolnik operabilnega pljučnega raka in citološko negativen plevralni izliv, je za dokončno izključitev karcinome plevre treba napraviti torakoskopijo.^{28,50}

Z metodo slikovno vodene perkutane punkcije opredelimo tudi druga mesta, ki so po ¹⁸F-FDG PET CT pozitivna in niso pre-ričljiva za zasevke, vendar le, če s tem spremenijo stadij boleznii oziroma način zdravljenja.²⁸

1.3. SPREMLJAJOČE BOLEZNI IN OCENA BOLNIKOVE ZMOGLJIVOSTI

Med osnovni nabor preiskav prištevamo⁵¹⁻⁵⁷:

- laboratorijske krvne preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko, testi za oceno delovanja ledvic in jeter, ocena kazalnikov vnetja, koagulacijski status);
- teste pljučne funkcije (statični in dinamični volumni, difuzijska kapaciteta);
- EKG;
- ob srčnem obolenju: UZ srca in obremenitveno testiranje;
- ob slabši pljučni funkciji: 6-minutni test hoje in meritev maksimalne porabe kisika (ergospirometrija);
- ob načrtovanju pljučne resekcije in mejne pljučne funkcije: perfuzijsko scintigrafijo pljučnega žilja in telesno pletizmografijo.

1.4. OCENA ZMOGLJIVOSTI PRED PLJUČNO RESEKCIJO

Opredelitev telesne kondicije in spremljajočih boleznii je osnovni podatek za oceno tveganja za zaplete med invazivnimi preiskavami in poznejšim kirurškim ali nekirurškim zdravljenjem, še pomembneje pa je oceniti funkcionalno stanje bolnika po končanem zdravljenju.

1.4.1. OCENA PLJUČNE FUNKCIJE

Tveganje za hude zaplete po operacijah pljuč lahko zelo dobro ocenimo z oceno kardio- respiratorne rezerve (Algoritem 2).

Za oceno kardiorespiratorne rezerve uporabljamo⁵⁸⁻⁶⁰:

- FEV₁ – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi
- D_{L,CO} – difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid
- V_{O₂ maks.} – največjo porabo kisika

V določenih primerih si lahko pri ocenjevanju kardiorespiratorne rezerve pomagamo tudi s testom vzpenjanja po stopnicah. Bolnik, ki se zmore povzpeti do 3. nadstropja, običajno lahko prenese odstranitev enega režnja pljuč, bolnik, ki se zmore povzpeti do 5. nadstropja, pa odstranitev pljučnega krila.

Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo FEV₁ in D_{L,CO} < 80 % norme za starost, spol in višino moramo vedno izračunati pričakovano pooperativno vrednost FEV₁ (ppoFEV₁) in ppoD_{L,CO}:

- bolniki s ppoFEV₁ in ppoD_{L,CO} > 40 % imajo nizko tveganje za hude zaplete; bolniki z enim izmed ppoFEV₁ in ppoD_{L,CO} med 30 % in 40 % imajo zmerno tveganje za hude zaplete;
- bolniki s ppoFEV₁ ali ppoD_{L,CO} < 30 % imajo veliko tveganje za hude zaplete, zato operacija ni smiselna.

Pri izračunu ppoFEV₁ in ppoD_{L,CO} od izmerjene pljučne funkcije odštejemo pljučno funkcijo, ki jo prispeva tisti del pljuč, ki ga nameravamo odstraniti. Prispevek odstranjenega dela pljuč lahko ocenimo s štetjem števila pljučnih segmentov, ki jih bomo odstranili:

$$\text{ppoFEV}_1 = \text{FEV}_1 \cdot \frac{1 - \text{število odstranjenih segmentov}}{\text{število vseh segmentov}}$$

Uporabimo lahko tudi preglednico prispevkov posameznih delov pljuč:

- Pljučni režnji: levi spodnji – 25 %, levi zgornji – 20 %, desni spodnji – 25 %, srednji – 10 %, desni zgornji – 20 %.
- Pljučno krilo: levo – 45 %, desno – 55 %.

Pri hudih pljučnih bolnikih in bolnikih po operacijah pljuč ali drugih operacijah v prsnem košu prispevki posameznih delov pljuč precej odstopajo od pričakovanih vrednosti. Precej natančno jih lahko ocenimo z oceno perfuzije pljuč s perfuzijsko scintigrafijo pljuč, pričakovano vrednost po operaciji pa izračunamo kot^{61,62}:

$$\text{ppoFEV}_1 = \text{FEV}_1 \cdot (1 - \text{delež perfuzije v odstranjenem delu pljuč})$$

1.4.2. OBREMENITVENI TESTI

Kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (CPET, angl. *Cardiopulmonary Exercise Test*) predstavlja standard za predoperativno ovrednotenje kandidatov pred pljučnimi resekcijami. Priporočljivo je, da vsi bolniki s FEV₁ ali D_{L,CO} < 80 % opravijo CPET-testiranje.

Številne raziskave so nedvoumno dokazale pomen V_{O₂ maks.} pri napovedovanju kardiorespiratornih zapletov in smrtnosti v zgodnjem pooperativnem obdobju:

- bolniki z V_{O₂ maks.} > 75 % predvidene vrednosti imajo manj kot 10 % zapletov;
- bolniki z V_{O₂ maks.} < 40 % imajo kar 90 % možnosti za perioperativne zaplete;
- smrtnost bolnikov s ppoV_{O₂ maks.} < 10 mL/kg/min je nesprejemljivo visoka;
- varnostni prag za večje pljučne resekcije (vključno s pnevmonektomijo) predstavlja 20 mL/kg/min.

1.4.3. OCENA FUNKCIJE SRCA

Pri oceni tveganja za srčne zaplete med nesrčnimi operacijami uporabljamo mednarodno sprejeta merila RCRI (angl. Revised Cardiac Risk Index).⁵⁸ V torakalni kirurgiji uporabljamo njihovo prilagoditev za pljučne operacije T-RCRI (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI vključuje štiri merila, ki so ovrednotena z drugačnimi utežmi^{63,64}:

- anamneza koronarne arterijske bolezni (1,5 točke);
- anamneza cerebrovaskularne bolezni (1,5 točke);
- serumska vrednost kreatinina > 200mg/mL (1 točka);
- predvidena pnevmonektomija (1,5 točke).

Pri operirancih z RCRI/T-RCRI > 2 točki obstaja tveganje za velike perioperativne zaplete.^{64,65}

Merili RCRI/T-RCRI razdelita operirance v tri skupine glede na tveganje⁶³:

- osebe brez izpolnjenih meril imajo zelo nizko tveganje za velike perioperativne zaplete (< 1,5 %);
- osebe z enim ali dvema izpolnjenima meriloma (1–2 točki) so razporejene v skupino nizkega tveganja za perioperativni srčni zaplet (tveganje za velike zaplete je približno 3-odstotno);
- osebe z dvema ali več izpolnjenimi merili (> 2 točki) sodijo v skupino bolnikov s povišanim tveganjem (tveganje je > 5 %).

Podrobna diagnostika koronarne srčne bolezni ni potrebna pri bolnikih s sprejemljivo fizično zmogljivostjo (sposobnost prehoditi dve nadstropji stopnic brez počitka), osebah, ki do zdaj niso bile obravnavane zaradi bolezni srca, in pri osebah z RCRI/T-RCRI < 2. Če je fizična zmogljivost omejena, če je RCRI/T-RCRI > 2 ali ob novem sumu na srčno bolezen, je smiselno z neinvazivnimi testiranjmi opredeliti, kateri operiranci potrebujejo popolnoma novo kardiološko obravnavo ali prilagoditev že zastavljenega kardiološkega zdravljenja. Ob potrebi po invazivnem kardiološkem zdravljenju je smiselna časovna zamaknitev pljučne resekcije.

2. PATOLOŠKA OPREDELITEV

Razdelitev pljučnega raka v nedrobnocelični in drobnocelični tip je pomembna v patološki diagnostiki, ki temelji na citoloških in malih bioptičnih vzorcih, in za zdravljenje. V nedrobnocelično skupino pljučnega raka uvrščamo predvsem dva najpogostejša histološka tipa adenokarcinom in ploščatocelični karcinom ter druge redkejše karcinome, ki jih praviloma lahko diagnosticiramo le v kirurških vzorcih (velikocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom in druge, neklasificirane karcinome). Drobnocelični karcinom sodi med neuroendokrine tumorje, kamor so uvrščeni še tipični in atipični karcinoid ter velikocelični neuroendokrini karcinom.

Laboratorij, ki izvaja patološko diagnostiko pljučnega raka, mora imeti dovoljenje za delo ministrstva za zdravje. Patolog, ki se ukvarja z diagnostiko pljučnih tumorjev v biopsijah in kirurških vzorcih, mora biti posebej usmerjen v področje pljučne patologije. Po možnosti mora obvladati tudi pljučno citopatologijo oziroma v istem laboratoriju tesno sodelovati s citopatologi, ki so usposobljeni za področje pljučne citopatologije. Pri vzporednih ali parnih citoloških in biopsijskih vzorcih je treba te pregledati skupaj, da bi dosegli najbolj specifično in skladno diagnozo ter izbrali optimalno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Čas do dokončnega izvida mora slediti objavljenim priporočilom RSK za patologijo in sodno medicino SZD.

Priloga 3 prikazuje standardiziran citološki in histološki protokol izvida.

2.1. CITOPATOLOGIJA

Na področju respiratorne citopatologije je veliko različnih vzorcev, ki so odvzeti sočasno z bioptičnimi vzorci med istim posegom (bronhoskopija) ali pa so odvzeti kadar koli med diagnostično obravnavo. Gre za vzorce eksfoliativne citopatologije (brisi biopsij, krtačenja, bronhialni ali bronhoalveolarni izpirki, plevralni izlivi) ali vzorce tankoigelne aspiracijske biopsije (punkcije tipnih sprememb: povečane bezgavke, podkožne spremembe; vodene pertorakalne punkcije; endoskopske perbronhialne punkcije). Del vzorca, pridobljenega s tankoigelnno aspiracijsko biopsijo, shranimo v tekočini za ohranjanje celic (izperemo vsebino igle in brizge), iz katerega lahko pripravimo citospine za dodatne preiskave in izdelamo citoblok.

Pri vseh citoloških vzorcih je pomembna takojšnja fiksacija. Razmaze sušimo na zraku ali takoj mokro fiksiramo, za kar običajno uporabljamo na etanolu temelječ fiksativ. Tekočinske vzorce je treba po odvzemu čim prej dostaviti v laboratorij (plevralne izlive najpozneje v 24 urah, do transporta jih hranimo v hladilniku); še posebej to velja za vzorce, pri katerih je bila za izpiranje uporabljena fiziološka raztopina (lavati najpozneje v dveh urah). Citološki vzorci so primerni za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.

Makroskopski opis

Po sprejemu vzorcev v laboratorij opišemo število razmazov/ stekelc, posebnosti, pri tekočinskih vzorcih dodatno izmerimo prejeti volumen. Pri plevralnih izlivih in bronhoalvolarnem izpirku določimo koncentracijo celic.

Obdelava vzorcev

Vzorce obdelamo glede na način fiksacije. Na zraku posušene razmaze barvamo z Giemso ali May-Grünwald Giemso, mokro fiksirane obarvamo z metodo Papanicolaou. Iz tekočinskih vzorcev naredimo citospine ali razmaze celičnega sedimenta centrifugiranja. Če je v tekočinskem vzorcu dovolj tumorskih celic, iz ostanka celičnega sedimenta naredimo celični blok (citoblok), ki ga nadalje procesiramo kot tkivo (fiksacija v nevtralnem pufriranem formalinu, vklop v parafin). Tako citološki vzorec trajno arhiviramo in vključimo v biobanko. Dodatne metode, kot so: imunocitkemija, dodatna barvanja, molekularna testiranja, opravimo po potrebi na citospinih ali citobloku. Za molekularno testiranje so najprimernejši tekočinski vzorci in vzorci tankoigelnih aspiracijskih biopsij, shranjeni v tekočini za ohranjanje celic; omenjeni vzorci so uporabni za molekularno testiranje do 5 dni po odvzemu, če so shranjeni na temperaturi 4 °C.

Hitri citološki pregled

Pri invazivnih diagnostičnih posegih je pomembna takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala za citološki pregled. Za ta namen uporabimo kratko fiksacijo citološkega vzorca, odvzetega med posegom (običajno v etanolu visoke koncentracije), in hitro barvanje (npr. toluidinsko modrilo). Usposobljen strokovnjak (patolog) prepravi pregleda in sporoči ustreznost vzorca, preliminarno diagnozo in da navodila za morebitno dodatno vzorčenje za druge laboratorijske preiskave. Celoten postopek s pripravo citološkega preparata, pregledom in s sporočanjem naj bi bil končan v manj kot petih minutah.

2.2. MALE BIOPSIJE (ODŠČIPI, DEBELOIGELNE BIOPSIJE)

Male biopsije vključujejo bronhoskopske vzorce (endobronhialne in transbronhialne biopsije), CT- ali UZ-vodene pertorakalne igelne biopsije ter kirurške biopsije, kadar predhodne niso diagnostično povedne. Bioptične vzorce takoj po odvzemu fiksiramo v ustrezni količini nevtralnega pufriranega formalina, da preprečimo izsušitev in skrajšamo čas hladne ishemije na minimum.

Makroskopski opis

V laboratorij prejete bioptične vzorce pregledamo, jih preštejemo, zapišemo posebnosti, po možnosti fotografiramo.

Obdelava vzorcev

Priporočeni čas fiksacije bioptičnih vzorcev je 6–48 ur, nato pa sledi laboratorijsko procesiranje. Vse bioptične drobce v enem vsebniku vklopimo v en parafinski blok. Ob različno velikih vzorcih (kriobiopsije, kavterske biopsije) večje vzorce vklopimo posebej.

Za rutinski pregled zadostuje do 10 zaporednih rezin, ki so HE obarvane (porabimo največ do eno tretjino globine bioptičnega vzorca). Za dokaz mucinske produkcije lahko dodamo eno rezino, obarvano za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Sočasno režemo dodatne neobarvane rezine. Ob nejasni diferenciaciji karcinoma (nedrobnocelični karcinom) uporabimo minimalni nabor protiteles za imunohistokemijo, za kar porabimo do dve rezini. Priporočena je uporaba protiteles TTF1 (adenokarcinom) in p40 (ploščatocelični karcinom). Ob dvojni imunohistokemiji dodamo še dve protitelesi (napsin A in CK5/6). Če gre za vprašanje sekundarnega tumorja v pljučih, skušamo na osnovi morfologije in klinične informacije izbrati omejen, ustrezen nabor protiteles za imunohistokemijo. Za dokaz drobnoceličnega karcinoma po potrebi izvedemo imunohistokemijo (CD56 in TTF1). Namen omejene uporabe imunohistokemije je čuvanje vzorca za poznejše testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. V malih biopsijah naj bi bilo diagnoze nedrobnoceličnega karcinoma brez drugih oznak (to je brez natančnejše opredelitve) v < 5 % primerov.

2.3. KIRURŠKI VZORCI

Kirurški vzorci predstavljajo različne obsege reseciranih pljuč zaradi odstranitve pljučnega tumorja. Gre za robne resekcije, segmentektomije, lobektomije, bilobektomije in pulmektomije. Dodatno so lahko resecirane ter v pregled poslani tudi druge strukture (npr. prsna stena, perikard) in mediastinalne bezgavke.

Makroskopski opis

Priporočeno je, da resecirane vzorce pljuč sprejemamo sveže, nefiksirane, čim prej po posegu, ustrezno transportirane iz kirurške

dvorane v laboratorij (v zaprtih vsebnikih ali vakuumsko zaprtih vrečah). Pri makroskopskem opisu resecirane pljučnega tumorja so pomembni odnosi tumorja do anatomskih struktur: visceralne pleve, dihalnih poti, resekcijskih ploskev bronha, žil in eventualno prsne stene. To najlažje ocenimo v fiksiranih vzorcih. Idealni način fiksacije je vbrizganje formalina v dihalne poti (s pomočjo brizge, rezervoarja formalina in cevi, vložene v bronh, ali direktnega vbrizganja formalina v pljučni parenhim). Lahko uporabimo tudi običajni način s potopitvijo reseciranih pljuč v zadostno količino formalina. Fiksirani vzorec pregledujemo po enodnevni fiksaciji. Pri pregledu vzorec orientiramo (levo – desno, zgornji – spodnji – srednji režanj, segment), določimo tip resekcije (VATS, pulmektomija – lobektomija – segmentektomija – klinasta/robna resekcija) in dopolnilno resecirane strukture (del drugega režnja, prsna stena, perikard, žile). Če pri makroskopskem opisu razmere niso jasne, je potreben posvet s kirurgom in z radiologom. Opišemo strukture, spete s kovinskimi sponkami. Pri tumorjih, ki segajo v neposredno bližino resekcijske ploskve ali makroskopsko lahko zajemajo visceralno plevo, površino nad tumorjem označimo s tušem. Tumor otipamo in se glede na lego odločimo za najprimernejši način rezanja pljuč (vzdolž dihalnih poti, prečni, frontalni ali sagitalni rezi), s katerim najlažje ocenimo odnose do anatomskih struktur. Poleg tumorja opišemo vrsto in obseg sprememb pljučnega tkiva neposredno ob tumorju in za njim. Pozorni smo na satelitne tumorske noduse in tumorske spremembe v drugih odstranjenih režnjih. Pregledamo tkivo pljuč, oddaljeno stran od tumorja, in ocenimo, ali je normalno oziroma spremenjeno. Zapišemo eventualno prisotne netumorske spremembe (npr. emfizem, fibroza, brazgotine ...).

Bezgavke (nadključnične, mediastinalne, intrapulmonalne) so običajno poslani v ločenih vsebnikih, označenih po dogovorjenih bezgavčnih ložah/regijah.

Vzorčenje

Za namen tumorske banke lahko vzorčimo nefiksirano tkivo, pri čemer ta postopek ne sme vplivati na elemente makroskopskega opisa in poznejši izvid.

Pred rezanjem resecirane vzorca pljuč vzorčimo resekcijsko ploskev bronha in žil. Podobno velja za parenhimsko resekcijsko ploskev pri klinastih (robni) resekcijah in segmentektomijah. Če so omenjene strukture kavterizirane in/ali spete s kovinskimi sponkami, vzorčenje prilagodimo in to navedemo.

Tumorje do premera 3 cm vzorčimo v celoti. Za večje tumorje velja pravilo: najmanj en vzorec na 1 cm največjega premera tumorja. Vzorčenje mora vključiti odnos do visceralne pleve pri perifernih tumorjih. Vzorcimo tkivo pljuč neposredno ob tumorju in za njim ter vsaj tri vzorce makroskopsko normalnega tkiva pljuč, oddaljenega od tumorja. Vzorcimo satelitne tumorske spremembe in vse druge makroskopsko vidne ali tipne spremembe. Vzorcimo druge resekcijske ploskve in dodatno resecirane anatomske strukture (parenhimske, prsna stena, mediastinalna površina, pleura, perikard, žile). Vzorcimo tudi bezgavke ob resekcijski ploskvi bronha in izolirane bezgavke znotraj resecirane vzorca pljuč (intrapulmonalne bezgavke).

Bezgavke režemo na 2–3 mm rezine po najdaljši osi in vzorcimo v celoti. Pri makroskopsko jasno tumorsko infiltrirani bezgavki zadostuje en vzorec.

Obdelava vzorcev

Optimalni čas fiksacije reseciranih vzorcev je 6–48 ur. Za dokaz mucinske produkcije lahko uporabimo eno izmed barvanj za

prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Za oceno odnosa tumorja do visceralne pleve je lahko koristno barvanje za prikaz elastičnih vlaken (Weigert). Nevroendokrino diferenciacijo tumorja dokažemo z imunohistokemijo (CD56, sinaptofizin, kromogranin). Za histološko tipizacijo tumorjev, pri katerih ni jasnih morfoloških znakov diferenciacije, uporabimo imunohistokemijo skladno s priporočili WHO-klasifikacije 2015.⁶⁶

2.4. TESTIRANJE PREDIKTIVNIH BIOMARKERJEV PLJUČNEGA RAKA

Ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomsko komponento ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve in zadostne količine viabilnega tumorja v vzorcu izvedemo refleksno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka (EGFR, BRAF, ALK, ROS1).⁶⁷⁻⁶⁹ Ob diagnozi ploščatoceličnega karcinoma in zgoraj navedenih karcinomov, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1.⁷⁰ Refleksno testiranje pomeni, da patolog takoj po postavitvi prej navedenih diagnoz naroči testiranje. Stopenjsko testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka lahko na začetku vključuje tudi določitev mutacij KRAS. Večina vodilnih mutacij je med seboj izključujoča, zato ob pozitivnem rezultatu nadaljnje testiranje ni več smiselno. Minimalna količina ohranjenega tumorskega tkiva v vzorcu za izvedbo testiranja je odvisna od uporabljene metode in prediktivnega biomarkerja:

- za komercialne validirane teste mora biti v vzorcu vsaj 10 % tumorja;
- za testiranje z metodo NGS je minimalna količina 20 %;
- za testiranje z metodo FISH mora biti v vzorcu vsaj 50 ohranjenih jeder tumorskih celic, ki se med seboj ne prekrivajo;
- za testiranje PD-L1 mora biti v vzorcu najmanj 100 viabilnih tumorskih celic.

Parafinski tkivni blok ali citološki vzorec s kopijo izvoda pošljemo v laboratorij in ta opravi celotno testiranje vseh prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Pošiljanje vzorcev za testiranje prediktivnih biomarkerjev mora slediti priporočilom RSK za patologijo in sodno medicino SZD. Testiranje prediktivnih biomarkerjev z izdajo rezultatov mora biti izvedeno v 10 delovnih dneh po prejemu vzorca. Po končanem testiranju parafinski tkivni blok skupaj z rezultatom opravljenega testiranja vrnejo naročniku preiskave.

Testiranje se lahko izvede tudi za druge tipe pljučnega karcinoma po naročilu klinika (NTRK, MET, Her2, RET ...), običajno po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem timskem sestanku. Metoda NGS je optimalna metoda za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev.

Testiranje biomarkerjev pljučnega raka se lahko izvede tudi v vzorcih periferne krvi. Vzorec periferne krvi se zbere v posebni epruveti, ki omogoča hranjenje nukleinskih kislin. Priporočeno je uporabiti validirano metodo plazemskega testiranja, ki je na voljo za primarno določitev EGFR-statusa ob neustrezni količini tumorskega vzorca in predvsem za določitev rezistenčne mutacije T790M, ko pride do napredovanja bolezni ob zdravljenju z inhibitorji tirozinskih kinaz EGFR 1. in 2. generacije.

Če vzorec ni primeren za testiranje prediktivnih biomarkerjev, je to treba navesti v izvidu. Testiranje prediktivnih biomarkerjev mora biti izvedeno skladno z mednarodnimi priporočili.

3. TNM-KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija bolezni uporabljamo TNM-klasifikacijo (8. izdaja, 2018; Priloga 2). Pri uporabi TNM-klasifikacije upoštevamo naslednja pravila:

T-stadij določimo glede na CT-preiskavo, N- in M-stadij pa glede na preiskavi CT in ¹⁸F-FDG PET CT – pred terapevtskimi posegi rTNM (*angl. Imaging*)/cTNM (*angl. Clinical*), pooperativno pTNM (*angl. Pathological*), v sklopu ponovne opredelitve obsega bolezni po zdravljenju yTNM (*angl. Restaging*) in ob ponovitvi bolezni rTNM (*angl. Recurrence*).

Predpona »i« ali »c«: označuje obseg bolezni pred terapijo

Predpona »p«: označuje patološko oceno obsega bolezni

Predpona »y«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni po zdravljenju

Predpona »r«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni ob ponovitvi bolezni

3.1. PRIMARNI TUMOR (T)

Pancoast tumor: Kadar gre za zajetost korenin samo torakalnih živcev, je stadij opredeljen kot T3. Kadar gre za zajetost korenin C8 ali kranialno in/ali brahialnega pleksusa in/ali podključničnega žilja in/ali vretenca in/ali spinalnega kanala, je stadij opredeljen kot T4.

Dva sočasna primarna tumorja: Pri dveh ločenih, sočasno prisotnih primarnih pljučnih malignomih različnega histološkega tipa oz. podtipa je treba določiti T-, N- in M-stadij za vsak tumor posebej.

Ob primarnem pljučnem tumorju prisoten nodul (intrapulmonalni zasevki): Ob sočasni prisotnosti primarnega pljučnega tumorja in od tumorja ločenega mehko tkivnega nodula enakega

histološkega tipa ali podtipa velja, da gre za stadij T3, če je nodul prisoten v istem režnju, stadij T4, če je nodul prisoten v drugem ipsilateralnem režnju, in za stadij M1a, če je nodul prisoten v kontralateralnem režnju. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Multiple lezije gostote mlečnega stekla oz. adenokarcinom z lepidično rastjo: Ob več sočasnih lezijah gostote mlečnega stekla (*GGO, angl. Ground Glass Opacity*) ali delno solidnih nodulov s histološkimi značilnostmi adenokarcinoma z lepidično rastjo T-stadij opredelimo na podlagi lezije z najvišjim T-stadijem. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Pnevmonični tip adenokarcinoma: Primarni pljučni malignom z lastnostmi difuzne pnevmonične rasti štejemo za solitarno tumorsko spremembo. Štejemo, da gre za stadij T3, če je tumor prisoten v enem režnju, stadij T4, če je tumor prisoten tudi v drugem ipsi- lateralnem režnju, in za stadij M1a, če je tumor prisoten tudi v kontralateralnem režnju. Opredelimo enoten N- in M-stadij.

3.2. REGIONALNE BEZGAVKE (N)

Nx	Ocena regionalnih bezgavk ni mogoča.
N1	Ipsilateralne peribronhialne in/ali hilarne bezgavke in intrapulmonalne bezgavke, vključno z neposrednim preraščanjem.
N2	Ipsilateralne mediastinalne in/ali subkarinalne bezgavke.
N3	Kontralateralne mediastinalne ali hilarne bezgavke; ipsilateralne/kontralateralne bezgavke v področju skalenov in/ali supraklavikularno.

TX	Tumorske celice v sputumu ali celice ob krtačenju pri bronhoskopiji, slikovno- diagnostično ali bronhoskopsko tumorja ni mogoče določiti
T0	Tumorja slikovno diagnostično ne najdemo
Tis	Karcinom in situ
T1	≤ 30 mm v največjem premeru brez znakov vraščanja v glavni bronh
	T1a (mi) Minimalno invazivni rak
	T1a (ss) S trahealno/Z bronhialno steno zamejen, površinsko rastoč rak v centralnih dihalnih poteh, katere koli velikosti
	T1a ≤ 10 mm
	T1b > 10 mm in ≤ 20 mm
T2	T1c > 20 mm in ≤ 30 mm
	> 30 mm ≤ 50 mm ali tumor, ki zajema glavni bronh (vendar brez prizadetosti karine) ali visceralno plevro oz. je prisotna atelektaza/obstruktivni pnevmonit- tis enega režnja ali celotnega krila, ki sega do hilusa
	T2a > 30 mm in ≤ 40 mm
T2b > 40 mm in ≤ 50 mm	
T3	> 50 mm in ≤ 70 mm in tumorji ne glede na velikost, ki vraščajo v steno prsne- ga koša, perikard, n. phrenicus ali s prisotnostjo satelitskega nodula v istem režnju
T4	> 70 mm ali tumorji, ki vraščajo v mediastinum, prepono, srce, velike žile, n. laryngeus recurrens, karino, trahejo, požiralnik, hrbtenico ali ločen tumor v drugem režnju ipsilateralno

Opombe: Zajetost hilarnega maščevja je opredeljena kot T2a. Zajetost mediastinalnega maščevja je opredeljena kot T4. Zajetost parietalnega perikarda je opredeljena kot T3. Zajetost visceralnega perikarda je opredeljena kot T4.

3.3. ODDALJENI ZASEVKI (M)

M1	Oddaljeni zasevki.
M1a	Tumorski nodul/-i v parenhimu pljuč kontralateralno ali perikardialni/plevralni depoziti ali maligni plevralni in/ali perikardialni izliv.
M1b	Solitarni zasevek zunaj prsnega koša, tudi solitarna oddaljena (neregionalna) patološka bezgavka.
M1c	Multipli zasevki zunaj prsnega koša v enem ali več organih.

3.4. STADIJ BOLEZNI

Stadij		
0		T _{is} , N0, M0
I	Ia	T1, N0, M0
	Ib	T2a, N0, M0
II	IIa	T2b, N0, M0
	IIb	T1/T2, N1, M0 ali T3, N0, M0
III	IIIa	T1/T2, N2, M0 ali T3/T4, N1, M0 ali T4, N0, M0
	IIIb	T1/T2, N3, M0 ali T3/T4, N2, M0
	IIIc	T3/T4, N3, M0
IV	IVa	kateri koli T, kateri koli N ob prisotnosti M1a/M1b
	IVb	kateri koli T, kateri koli N ob prisotnosti M1c

ZDRAVLJENJE

1. NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

1.1. LOKALNO OMEJENA BOLEZEN (STADIJA I IN II)

1.1.1. OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč.⁷¹ Čeprav je osnovni cilj operacije ozdravitev bolnika, moramo bolniku ohraniti čim več neprizadetega parenhima pljuč. S tem zmanjšamo možnost pooperativnih zapletov, omogočimo boljše kakovost življenja po operaciji, dolgoročno pa pustimo več možnosti za zdravljenje morebitnih novih NDPR, ki se pri teh bolnikih pojavljajo z incidenco 2–4 % letno.⁷²

- Standardna operacija je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija) z odstranitvijo bezgavk v medpljučju.
- Pri tumorjih, manjših od 2 cm, dosežemo enak delež ozdravitev, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo le prizadeti segment pljuč – segmentna resekcija pljuč, kadar lahko na tak način dosežemo varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Poteka več raziskav, ki bodo natančno opredelile pomen segmentne resekcije pljuč, ki pa je že zdaj metoda izbora pri GGO-lezijah, minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih in situ.⁷³
- Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pnevmonektomija ima nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč. Bolniki po pnevmonektomiji čutijo dolgoročne posledice, zato je priporočljiva le v izjemnih primerih. Pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni lahko skoraj vedno ohranimo sosednji – neprizadeti reženj, in sicer z rokavasto resekcijo lobarnega bronhija in/ali arterije ali pa z bronhoplastiko in/ali angioplastiko pljučne arterije, ki se je izkazala za enako onkološko učinkovito kot pnevmonektomija.
- Kakršne koli neanatomske – t. i. klinaste resekcije pri NDPR niso ustrezne, saj z onkološkega stališča niso dovolj radikalne in predstavljajo 3-krat večje tveganje za lokalno ponovitev bolezni in za 30 % povečajo umrljivost operirancev po petih letih.⁷⁴

Cilj kirurškega zdravljenja je vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti. Kadar obstaja najmanjši sum, da je s tumorjem zajet resekcijski rob, je nujna intraoperativna histološka preiskava (t. i. zmrzli rez) in dodatna resekcija ob pozitivnem robu. Za oddaljenost tumorja od resekcijskega roba bronha ni jasnih priporočil. V preteklosti so priporočali > 19 mm oddaljenost tumorja od bronhialnega resekcijskega roba, pozneje pa so odkrili, da ni bistvene razlike, če so mejo postavili na > 15 mm ali na > 10 mm.⁷⁵

Pri lokalno omejeni bolezni lahko dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, z videotorakoskopsko (VATS, *angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery*) ali robotsko operacijo (RATS, *angl. Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*), saj povzročijo manjšo pooperativno bolečino, manj perioperativnih zapletov, skrajšajo čas hospitalizacije in rehabilitacije.^{76,77} V centrih, v katerih nimajo dovolj izkušenj z minimalno invazivno kirurgijo pljučnega raka, lahko zelo podobne rezultate dosežejo tudi skozi 5–10 cm dolgo anterolateralno torakotomijo z ohranitvijo mišic m. pectoralis in m. latissimus dorsi, vendar pa izbira kirurške tehnike ne sme imeti nikakršnega vpliva na obseg resekcije, onkološko radikalnost ali na trajanje posega.

Pomemben del operacije pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju, ki omogoči natančno določitev stadija bolezni in vpliva na izbiro dodatnega zdravljenja po operaciji.

Pri lokalno omejeni bolezni sta enako učinkoviti metodi odstranitve bezgavk:

- disekcija – popolna izpraznitev bezgavčne regije;
- sistematično vzorčenje – odstranitev vsaj ene bezgavke iz bezgavčne regije.

Pri tem moramo odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih regij, izmed katerih morajo biti vsaj tri mediastinalne, vključno s subkarinalno regijo.⁷⁸ Randomizirane kontrolne raziskave, ki so ocenjevale terapevtsko vlogo disekcije bezgavk v medpljučju, niso odkrile prednosti pri 5-letnem preživetju bolnikov v primerjavi s sistematičnim vzorčenjem.⁷⁹

1.1.2. DOPOLNILNO (ADJUVANTNO/NEOAJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Dopolnilna kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje smrti pri bolnikih z operabilnim NDPR po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju za okoli 5 %. To so potrdile prospektivne randomizirane klinične raziskave in tudi dve zaporedni metaanalizi.⁸⁰

Izsledki randomiziranih kliničnih raziskav in metaanaliz so potrdili značilno dobrobit adjuvantne kemoterapije pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami in pri bolnikih s prvotnim tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let), splošno stanje zmogljivosti po lestvici WHO (PS WHO) do 2 in patohistološki tip NDPR.

Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. Pri adjuvantnem zdravljenju pa so bile preučevane tudi druge cisplatin vsebujoče kemoterapevtske sheme. Podanaliza velike prospektivne randomizirane klinične raziskave je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in z docetakselom, s cisplatinom in z gemcitabinom ter s cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in z vinorelbinom.⁸¹

Podatki o učinkovitosti in varnosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije v glavnem temeljijo na uporabi kemoterapije na osnovi cisplatina, medtem ko je za karboplatin zelo malo podatkov.

Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDPR, in sicer za okoli 5 %.⁸⁰

Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih s pljučnim rakom (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije.⁸² Zato je treba tveganja in dobrobiti adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.

Za zdaj ni zanesljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti neoadjuvantnega ali adjuvantnega tarčnega zdravljenja ali imunoterapije pri raku pljuč. Zato se ta zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljajo, potekajo pa raziskave.

Povzetek priporočil

Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje

- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatin se priporoča pri bolnikih z NDPR sta- dija II in IIIA po 8. klasifikaciji.
- Priporočajo se štirje ciklusi kemoterapije s cisplatinom v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom ali docetakselom pri ploščatoceličnem raku ali pa tudi s pemetreksedom pri neploščatoceličnem raku.
- Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju II NDPR se zdi boljša izbira adjuvantna kemoterapija, pri stadiju IIIA pa neoadjuvantna kemoterapija.
- Pred odločitvijo o kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati mogoče dobrobiti in tveganja dopolnilne kemoterapije.

1.1.3. POOPERATIVNO OBSEVANJE

Pri bolnikih v stadijih I in II pooperativno obsevanje (*PORT*, *angl. Postoperative Radiotherapy*) ni indicirano. V literaturi je opisanih 5–20 % lokalnih ponovitev.⁸³ Pri bolnikih, pri katerih pri operaciji niso našli bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom (pN0) ali so bile zajete le hilarne in/ali intrapulmonalne bezgavke (N1), *PORT* ni indicirano, saj se je v raziskavah in metaanalizi pokazalo, da obsevanje pri teh bolnikih vodi v krajše preživetje.⁸⁴ ⁸⁵ Ob nepopolni resekciji (R1 – mikroskopski ostanek ali R2 – makroskopski ostanek), ko reoperacija ni mogoča, pa je *PORT* indicirano.⁸⁶

1.1.4. STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV PLJUČ

Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (*SBRT*, *angl. Stereotactic Body Radiation Therapy*) uporabljamo v zgodnjem stadiju NDPR pri tumorjih velikosti do 5 cm brez prizadetih bezgavk (N0), kadar operacija ni mogoča zaradi medicinskih kontraindikacij ali odklonitve bolnika. Po nekaterih podatkih s *SBRT*-tehniko obsevanja dosežemo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo ter boljše rezultate kot s konvencionalnim obsevanjem, vendar podatkov randomizirane raziskave teh bolnikov za zdaj nima mo.⁸⁷⁻⁹³ Kombinirana analiza dveh randomiziranih raziskav (ki nista zaključili vključevanja), ki sta primerjali *SBRT* in lobektomijo pri operabilnih bolnikih, je pokazala manjšo toksičnost in daljše preživetje v skupini zdravljenih s *SBRT* v primerjavi z lobektomijo.⁹⁴ Analiza ni podala dovolj trdnih dokazov, da bi obsevanje s *SBRT*-tehniko nadomestilo standardno zdravljenje z lobektomijo.

SBRT je indiciran tudi pri citološko ali histološko nepotrjenem tumorju v pljučih, če diagnostični postopek življenjsko ogroža bolnika in je na ¹⁸F-FDG PET CT opisano patološko kopičenje v tumorju ali pa potrdimo rast tumorja na osnovi vsaj dveh zaporednih CT-preiskav.⁹⁵

Načrtovanje obsevanja s *SBRT*-tehniko

Za načrtovanje *SBRT*-obsevanja uporabljamo štiridimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT) in posebne tehnike

imobilizacije. Med izvajanjem obsevanja lego tumorja preverjamo neposredno pred obsevanjem in po njem.

Odmerek obsevanja predpišemo tako, da upoštevamo tveganja za toksičnost na zdrava tkiva in v vsakem posameznem primeru uporabimo najprimernejšo frakcionacijo. Odmerek in frakcionacija morata biti takšna, da je biološko ekvivalentni odmerek (BED) večji od 100 Gy. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so pokazali, da so tako obsevani bolniki imeli lokalno kontrolo bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le v 36 %.⁸⁹

Uporabljamo naslednje frakcionacije: 25–34 Gy v eni frakciji, 18 Gy x 3 frakcije, 12 Gy x 4 frakcije, 11 Gy x 5 frakcij, 10 Gy x 5 frakcij ali 7,5 Gy x 8 frakcij.^{87-93,96,97} Večje število frakcij se uporablja v primerih, ko je del načrtovanega tarčnega volumna (*PTV*, *angl. Planning Target Volume*) v stiku s prsno steno ali pa gre za centralno ležeče tumorje.

Če tudi z osmimi frakcijami ne uspemo zadostiti merilom restrikcij za različne organe in zdravnik oceni, da bi bilo za bolnika primerno zdravljenje z nižjim številom frakcij (hipofrakcionacija), se lahko odločimo tudi za drugačne režime, npr.: 5 Gy x 11 frakcij, 4 Gy x 12 frakcij, 3 Gy x 17 frakcij.

1.2. LOKALNO NAPREDOVALA BOLEZEN (STADIJ III)

Obnavo bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom prikazuje algoritem 3.

1.2.1. OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Bolnike z lokalno napredovalim NDPR zdravimo z multimodalnim zdravljenjem – kirurški poseg v kombinaciji z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo in obsevanjem, ki ga načrtuje multidisciplinarni konzilij, pri čemer je cilj kirurškega zdravljenja vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti ne glede na stadij bolezni.⁹⁸

Odločitev o obsegu operacije naj bo pri večini bolnikov sprejeta že med predoperativnim načrtovanjem; v nekaterih primerih lahko kirurg napravi tudi eksploracijo prsnega koša, tj. torakoskopsko ali skozi torakotomijo, ter se šele takrat odloči, ali je tumor odstranljiv, in nadaljuje resekcijo.

Za pnevmonektomijo pri tumorjih stadija N2 so rezultati kliničnih raziskav nasprotujoči; nekateri podatki kažejo na povečano pooperativno smrtnost, druge raziskave pa tega niso potrdile.⁹⁹⁻¹⁰¹

Predoperativno opredeljeni dejavniki, ki prispevajo k upravičenosti kirurškega zdravljenja lokalno napredovalih tumorjev¹⁰²:

- infiltriranost največ ene mediastinalne bezgavčne regije N2 (*angl. single station*), neinfilitriranost bezgavk regije N1 (*angl. skip N2*) in odsotnost preraščanja bezgavčne kapsule – bezgavke neinfilitrativnega tipa (*angl. nonbulky, noninfiltrative*);
- regres infiltriranosti mediastinalnih bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju;
- zmanjšanje tumorja pljuč po neoadjuvantnem zdravljenju.

Nepričakovana ali naključno odkrita infiltracija mediastinalnih bezgavk pomeni prisotnost maligne bolezni v bezgavkah regije N2, ki je bila naključno odkrita intraoperativno z zmrzlim rezom ali ob dokončnem patohistološkem pregledu. Najpomembnejši dejavnik, ki je tudi ključen za odločitev o nadaljevanju operativnega posega, je operaterjeva ocena o možnosti radikalne resekcije na ravni primarnega tumorja pa tudi na ravni mediastinalnih bezgavk. Če radikalna resekcija ni izvedljiva, priporočajo prekinitev operacije, saj je predvideno 5-letno preživetje nižje od 5 %.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Vraščanje tumorja v sosednje organe in strukture zahteva izvedbo zahtevnejših kirurških posegov.¹⁰⁵ Pri tem je odločitev o izvedljivosti v največji meri odvisna od kirurga. Med absolutne kontraindikacije za operativno zdravljenje štejemo oddaljene zasevke, karcinoma plevre, infiltriranost požiralnika, levega atrija, traheje, brahialnega živčnega pleteža nad živčno korenino T1 in bolezen N3.^{106,107} Relativne kontraindikacije pa so infiltriranost perikarda, vretenc, zajetost velikih žil, zgornje votle vene – resekcija je v teh primerih izvedljiva, vendar je potreben zapleten kirurški poseg, ki pogosto zahteva sodelovanje kirurgov različnih strok.^{108,109}

1.2.2. DOPOLNILNO (ADJUVANTNO/NEOADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Veljajo priporočila kot za dopolnilno zdravljenje lokalno omejene bolezni (stadija I, II), glejte poglavje 1.1.2.

1.2.3. RADIKALNO OBSEVANJE

Radikalno obsevanje ima vlogo pri omejenih in lokalno napredovalih stadijih pljučnega raka (stadiji I–III). Za radikalno obsevanje se lahko odločimo tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo (stadij IV).

Minimalni standard za radikalno obsevanje pljuč predstavljata uporaba CT-simulatorja in tridimenzionalna (3D) konformna tehnika obsevanja. Pri radikalnih obsevanjih ima jo prednost naprednejše tehnike kot so intenzivno modulirano obsevanje (*IMRT*, *angl. Intensity-Modulated Radiotherapy*), volumetrična modulirana ločna terapija (*VMAT*, *angl. Volumetric Arc Therapy*), slikovno vodeno obsevanje (*IGRT*, *angl. Image-Guided Radiation therapy*), priprava s 4D CT in priprava na ¹⁸F-FDG PET CT simulatorju, ki omogočajo lažje doseganje radikalne doze na tumor in manjšo toksičnost na okolna zdrava tkiva.^{110,111} Nekatere retrospektivne primerjave so pokazale boljše preživetje bolnikov, ki so bili obsevani z uporabo 4D CT simulatorja in *IMRT* tehniko.¹¹⁰

1.2.3.1. POOPERATIVNO OBSEVANJE

Namen PORT je zmanjšati možnost lokalne ponovitve bolezni z uničenjem potencialnih tumorskih celic v kirurškem polju, robovih in regionalnih bezgavkah.

Svetovna priporočila in smernice niso enotne v pogledu na PORT pri pN2 bolezni, saj so dokazi kontradiktorni, zato se težko pričakujejo rezultati prospektivne raziskave LungART, ki je v teku.

Bolniki s popolno resekcijo (R0)

Pri bolnikih s popolno resekcijo v stadiju IIIA brez prizadetih mediastinalnih bezgavk (pT3N1) PORT ni indicirano. Kljub popolni resekciji in dodatni kemoterapiji pa je pri bolnikih v

stadiju IIIA s pN2 boleznijo tveganje za lokoregionalno ponovitev med 20 in 40 %.⁸³ Ob popolni resekciji (R0) dodatek PORT ni rutinsko priporočen, odločitev temelji na individualni oceni tveganja za posameznega bolnika. V poštevek prihaja v primeru resekcije pri stadiju bolezni IIIA, pri katerih je bilo po operaciji ugotovljenih več bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom, kot je bilo ugotovljeno predoperativno (*angl. upstaging pN2*).^{86,112,113} Po podatkih iz literature je takšnih bolnikov kar 17 % (cN1 -> pN2).¹¹⁴ Tudi pri bolnikih v stadiju cN0, ki imajo z operacijo ugotovljeno tumorsko zajetost bezgavk le v eni regiji mediastinalnih bezgavk (»single station« pN2), se o PORT odločamo po kritični oceni tveganja za lokoregionalno ponovitev.⁸⁶

Bolniki z visokim tveganjem za lokoregionalno ponovitev bolezni, ki so kandidati za pooperativno obsevanje, niso jasno opredeljeni. V literaturi je navedenih več dejavnikov, ki povečujejo tveganje: primarni tumorji večji kot 7 cm, tumorji s ploščatocelično histologijo, klinasta resekcija ali segmentektomija, zajetje visceralne plevre, več kot 20 % pozitivnih bezgavk ali več kot 4 pozitivne bezgavke, ekstrakapsularna invazija, negotov status resekcije (brez tumorja v resekcijskih robovih, vendar nepopolno vzorčenje bezgavk, najvišja odstranjena bezgavka zajeta s tumorskim tkivom, karcinom in situ v robu bronha, pozitivna pleuralna lavaža).⁸⁵

PORT metaanaliza prospektivnih randomiziranih raziskav iz leta 1998, kjer so bile uporabljene zastarele tehnike obsevanja in je vključevala bolnike z pN0, pN1 in pN2, ni pokazala izboljšanja preživetja s PORT.¹¹⁵ Dve novejši metaanalizi, ki sta vključili tudi retrospektivne raziskave, pa sta pokazali, da obsevanje z linearnimi pospeševalniki in novejšimi tehnikami izboljša preživetje bolnikov s pN2 boleznijo.^{115,116} Retrospektivna analiza iz SEER leta 2006 je pri bolezni N2 pokazala 14 % izboljšano preživetje.⁸⁶ V raziskavi ANITA je PORT pri N2 bolnikih zmanjšal lokalno ponovitev za 12 % in povečal 5-letno preživetje za 4,7 % v skupini brez in za 13,4 % s skupini s kemoterapijo.¹¹⁷ Analiza Wagnerja iz leta 2005 je pokazala, da je morebitna korist PORT na preživetje (če sploh obstaja) v območju dobiti 5–10 %.¹¹⁸

Bolniki z mikro- ali makroskopskim ostankom tumorja po operaciji (R1,R2)

PORT brez ali s kemoterapijo je indiciran pri vseh bolnikih z R1, R2 resekcijo v vseh stadijih operabilne bolezni.^{84,86}

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (ypN2 in/ali R1/R2 resekcija) je meta analiza 2016 pokazala, da PORT zmanjša tveganje iz 33 % na 20 % v 5 letih.¹¹⁹

Priporočena kemoterapija je kombinacija cisplatina in etopozida, cisplatina in vinblastina ali karboplatina in paklitaksela. Pri neploščatoceličnih rakih je mogoča tudi kombinacija platine in pemetrekseda.⁸⁶

Tabela 1: Indikacije za obsevanje glede na stadij nedrobnoceličnega pljučnega raka

Stadij IA	R1, R2	RT, če ni mogoča reoperacija
Stadij IB, IIA	R1, R2	RT, če ni mogoča reoperacija z ali brez KT
Stadij IIB	R1	KT-RT (zaporedna ali sočasna), če ni mogoča reoperacija s KT
	R2	KT-RT sočasno, če ni mogoča reoperacija s KT
Stadij IIIA, IIIB	R1	KT-RT (zaporedna ali sočasna)
	R2	KT-RT (sočasna)

Vrisovanje volumnov

Vrisovanje pooperativnih volumnov ni natančno določeno in je še predmet raziskav, ki preučujejo vzorce lokalnih ponovitev.¹²⁰⁻¹²²

Tarčni volumen (*GTV, angl. Gross Tumor Volume*) vključuje ostanek tumorja. Klinični tarčni volumen (*CTV, angl. Clinical Target Volume*), zajema predvideno širjenje tumorja oz. zasev- kov v bezgavkah. Priporoča se, da je v CTV vključen krn bronha, istostranski hilus in mediastinalna plevra ob kirurškem polju. Vključiti je potrebno tudi vse bezgavčne regije, ki so bile zajete s tumorjem in nezajete sosednje regije. Vedno pa morajo biti v CTV vključene ipsilateralna regija 4 (spodnje paratrahealne bezgavke) in regija 7 (subkarinalne bezgavke), pri levostranskih tumorjih pa tudi regiji 5 in 6 (subaortne in paraaortne bezgavke).¹²³

Priporočene doze znašajo med 50 in 54 Gy po 1,8–2 Gy na frakcijo. Pri R1, R2 resekcijah se priporoča višja doza, do 66 Gy. Ob nezmožnosti spoštovanja doznih restrikcij za zdrave organe, se višja doza lahko omeji le na področje nepopolne resekcije (*dodatek doze, angl. boost*). Restrikcije za zdrave organe so strožje kot pri radikalnem obsevanju, pri pulmektomiji naj bo povprečna doza na pljuča (*MLD, angl. Mean Lung Dose*) < 8 Gy.¹²⁴ Natančna priporočila v svetovnih smernicah niso podana. Pred načrtovanjem obsevanja se zaradi strožjih restrikcij na zdrava tkiva priporoča testiranje pljučne funkcije.

1.2.3.2. PREDOPERATIVNA KEMORADIOTERAPIJA

Pancoastovi tumorji:

Za operabilne tumorje zgornje aperture/apexov pljuč, ki vraščajo v prsno steno (Pancoast tumorji), predstavlja optimalno zdravljenje operacija s predoperativno kemoradioterapijo. Priporočilo temelji na rezultatih več prospektivnih raziskav, kjer so s trimodalnim zdravljenjem, ki je vključevalo predoperativno kemoradioterapijo in sodobne kirurške pristope, dosegli visoke deleže radikalnih resekcij (68 do 94 %) ter 5-letno preživetje okoli 45–55 %.¹²⁵⁻¹²⁷ Z bimodalnim zdravljenjem (operacija s pred- ali pooperativnim obsevanjem) so dosegali nekoliko nižje deleže radikalnih resekcij (okoli 60 %) in precej nižje preživetje (5-letno 26–35 %).¹⁰⁹

Operabilni bolniki v stadiju IIIA N2

Za bolnike v stadiju IIIA, ki imajo operabilno bolezen in omejeno prizadetost mediastinalnih bezgavk (ena regija, majhne bezgavke), prihaja v poštev operativno zdravljenje s predoperativno ali dopolnilno kemoterapijo, radikalna kemoradioterapija ali trimodalno zdravljenje, ki vključuje predoperativno kemoradioterapijo in kirurgijo (do obsega lobektomije). V randomizirani prospektivni raziskavi, ki je primerjala trimodalen pristop z radikalno kemoradioterapijo pri takšnih bolnikih, so v roki s trimodalnim zdravljenjem ugotavljali daljši čas do progressa bolezni ter boljše celokupno preživetje v podskupini, ki je imela lobektomijo.⁹⁹ Nekoliko manjša bolj nedavna raziskava ESPATUE, kjer so bolniki prejeli uvodno kemoterapijo in nato kemoradioterapijo do doze 45 Gy, nato pa so jih randomizirali v roko, ki je zaključila zdravljenje z obsevanjem do radikalne doze ter v roko, ki je zaključila zdravljenje z operacijo, pa ni pokazala razlik v preživetju.¹⁰⁵ Za zdaj tudi ni jasno, ali ima predoperativna kemoradioterapija kakšno prednost pred predoperativno kemoterapijo brez obsevanja. Raziskava SAKK namreč ni pokazala razlik v preživetju med obema pristopoma, je pa pokazala podobno kot ostale raziskave manj lokalnih ponovitev bolezni v skupini s trimodalnim zdravljenjem.¹²⁸ Tudi nedavna metanaliza treh prospektivnih randomiziranih raziskav (vključno s SAKK), ki so primerjale predoperativno kemoterapijo in predoperativno kemoradiote-

rapijo ni pokazala razlik v preživetju, je pa pokazala statistično značilno večje zmanjšanje tumorja in mediastinalnih bezgavk ter več kompletnih odgovorov v mediastinumu.¹²⁹ Poleg tega je bilo v skupini s kemoradioterapijo več R0 resekcij. Odločitev za trimodalno zdravljenje mora biti tako sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, kajti glede na objavljene podatke za zdaj ni popolnoma jasno, kateri bolniki imajo od tovrstnega pristopa največjo dobrobit

1.2.3.3. DEFINITIVNA RADIOTERAPIJA

Za neoperabilne bolnike v stadiju II z zajetimi hilusnimi bezgavkami (IIB) in bolnike v stadiju III predstavlja standardno zdravljenje radikalna kemoradioterapija, ki omogoča daljše preživetje v primerjavi z radikalnim obsevanjem brez kemoterapije (dobrobit v 2- in 5-letnem preživetju 4 % in 2 %).¹³⁰

Odločitev za zdravljenje s kemoradioterapijo mora biti sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, stadij bolezni pa potrjen s ¹⁸F-FDG PET CT preiskavo.

Standardno zdravljenje za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnih spremljajočih bolezni predstavlja sočasna kemoradioterapija. Zaporedna kemoradioterapija je primerno zdravljenje za bolnike, ki ne morejo tolerirati sočasne kemoradioterapije. Za obsevanje brez kemoterapije pa se odločimo pri bolnikih, ki zaradi starosti, slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni niso kandidati za kemoterapijo. Randomizirane prospektivne primerjave zaporednih in sočasnih režimov kemoterapije kažejo dobrobit v preživetju pri sočasnih režimih dajanja kemoterapije (5,7 % in 4,5 % v 3- in 5-letnem preživetju), kar je posledica boljše lokoregionalne kontrole bolezni (6 % po 3 in 5 letih) ob enakih stopnjah napredovanja z oddaljenimi zasevki. Ob tem je toksičnost na požiralnik pri sočasnih režimih višja (18 % gradus 3–4 radioezofagitis), pri zaporednih pa nižja (4 %). Pri toksičnosti na pljuča pa raziskave niso zaznale statistično pomembnih razlik.^{131, 132}

Dodajanje uvodnih oz. konsolidacijskih ciklov kemoterapije pri režimih sočasne kemoradioterapije v randomiziranih prospektivnih raziskavah ni podaljšalo preživetja. Priča- kovano višja pa je bila toksičnost tovrstnih režimov.^{133, 134} Kljub temu je pristop z uvodno kemoterapijo pred sočasno kemoradioterapijo marsikje v klinični uporabi iz logističnih razlogov. Tudi podatki slovenske prospektivne raziskave, kjer je bil ta pristop uporabljen na 106 bolnikih, kažejo dobre rezultate glede preživetja ob sprejemljivih stopnjah neželenih učinkov.^{135, 136} Dobro možnost zdravljenja za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti glede na naše izkušnje tako predstavlja uvodna kemoterapija (dva ali trije ciklusi), ki ji sledi sočasna kemoradioterapija.

Bolniki, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo (sekvenčno ali konkomitantno) in nimajo progressa bolezni ter so PD-L1 pozitivni, zdravljenje nadaljujejo z imunoterapijo, z zdravilom durvalumab na vsakih 14 dni eno leto ali do progressa bolezni oz. resnih neželenih učinkov. Raziskava PACIFIC je pokazala, da so imeli bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli durvalumab 11,2 meseca daljši čas do progressa bolezni, za 11 % boljše dvoletno preživetje in 12 mesecev daljši čas do pojava oddaljenih zasevkov kot bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli placebo.^{137, 138}

Doze in režimi obsevanja

Običajno predpisana doza obsevanja pri režimih sočasne kemoradioterapije znaša 60–66 Gy v 30 do 33 frakcijah. Z dozami pod 60 Gy dosežemo slabšo lokalno kontrolo bolezni.¹³⁹

Uporaba višjih doz se v shemah kemoradioterapije za zdaj ne

priporoča zunaj kliničnih raziskav, kajti nedavno opravljena randomizirana raziskava, kjer so opravili primerjavo obsevalnih doz 60 Gy in 74 Gy, je pokazala slabše preživetje v roki z višjo obsevalno dozo.¹⁴⁰

Pri režimih z uvodno kemoterapijo brez sočasne kemoterapije in pri obsevanjih brez kemoterapije je priporočena uporaba akceleriranih režimov obsevanja. Metaanaliza raziskav z akceleriranimi in hiperfrakcioniranimi obsevalnimi shemami, kjer je bilo celokupno trajanje obsevanja krajše bodisi zaradi višje doze na frakcijo bodisi zaradi več dnevni obsevalnih frakcij, je namreč pokazala dobrobit v 5-letnem preživetju 2,5 % pri krajših obsevalnih režimih.¹⁴¹ Pri nas pogosto uporabljamo blago hipofrakcioniran režim s frakcijami po 2,2 Gy, ki skrajšajo celokupno trajanje obsevanja za približno teden dni.

Pri predoperativnih obsevanjih uporabljamo konvencionalno frakcionacijo po 1,8–2 Gy na frakcijo in nekoliko nižje celokupne odmereke 45–54 Gy. Operacija mora slediti v 4–6 tednih.

Vrisovanje obsevalnih volumnov

V obsevalno polje vključimo primarni tumor in prizadete regionalne bezgavke kot so opredeljeni ob izhodiščnih diagnostičnih preiskavah.

Elektivno vključevanje mediastinalnih bezgavk oz. bezgavčnih lož v obsevalno polje po podatkih doslej opravljenih raziskav nima vpliva na lokoregionalno kontrolo bolezni in na preživetje.^{129,142,143}

Sistemska terapija

Kemoterapevtske sheme:

1. Uvodna kemoterapija (1–3 cikle):

- gemcitabin/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- vinorelbin/cisplatin.

2. Sočasna kemoterapija med obsevanjem (1–2 cikla):

- etopozid/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- paklitaksel/karboplatin.

Opravljenih je bilo le malo prospektivnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost različnih kemoterapevtskih shem, uporabljenih sočasno oz. zaporedno z radioterapijo. Nekateri manjše raziskave nakazujejo boljše preživetje ob sočasni uporabi etopozida/cisplatin (E/C) v primerjavi s paklitakselom/karboplatinom (P/K) ob višjem deležu radioezofagitisa gradus 3 in manjšem deležu simptomatskega pneumonitisa pri E/C.¹⁴⁴ Nedavno opravljene na sistematska primerjava izhodov 79 raziskav s sočasno E/C z raziskavami s P/K pa ni pokazala statistično značilnih razlik v deležu odgovorov, preživetju, v deležu radioezofagitisa gradus ≥ 3 ter simptomatskega pneumonitisa, več pa je bilo hematološke toksičnosti pri E/C.¹⁴⁵ Podobno v randomizirani prospektivni raziskavi PROCLAIM, kjer so primerjali sočasni shemi pemetreksed/cisplatin in E/C, niso odkrili razlik v preživetju.¹⁴⁶ Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.

1.2.3.4. ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKALNO PONOVIIVJO BOLEZNI PO RADIKALNEM OBSEVANJU

Odločitev o zdravljenju postavi multidisciplinarni konzilij.

Predvideno zdravljenje je odvisno od splošnega stanja bolnika, velikosti in lokacije recidiva, časovnega intervala od primarnega zdravljenja in od že prejete celokupne obsevalne doze obsevanega področja in zdravih tkiv.

Radikalno ponovno obsevanje (reiradiacija) s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem Radikalna reiradiacija predstavlja reševalno zdravljenje za bolnike z lokalnim recidivom, ki niso primerni za operacijo. Doseže enako lokalno kontrolo kot primarno zdravljenje (po 2 letih 30–40 %) z višjo toksičnostjo.¹⁴⁷ Sočasna ali zaporedna kemoterapija podaljša preživetje brez oddaljenih zasevkov.¹⁴⁸

Dobrobit zdravljenja s konvencionalno reiradiacijo imajo bolniki z¹⁴⁷:

- PS WHO ≤ 2
- lokalna ponovitev ≥ 6 mesecev po primarnem zdravljenju
- primerna pljučna funkcija (FEV1 > 1l)
- nov primarni tumor v področju že zdravljenega pljučnega tumorja

Radikalna reiradiacija je kontraindicirana pri bolnikih v PS WHO 3–4, pri velikih recidivih in kadar ni mogoče doseči omejitev na kritične organe.

Predpisana doza:

- TD > 50 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za NDPR; najpogosteje 54–66 Gy
- TD > 40 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za drobnocelični pljučni rak

Posebne omejitve za kritične organe:

- Aorta lcc < 120 Gy skupne absolutne doze.¹⁴⁹
- Hrbtenjača $D_{maks.} \leq 50$ Gy skupne normalizirane doze (z upoštevanjem popravila) pri obsevanju celotne cirkumference. Pri robnem obsevanju hrbtenjače je toleranca višja.¹⁵⁰

Glede na odločitev konzilija in presojo radioterapevtskega kolegija je mogoče sočasno ali zaporedno sistemsko zdravljenje.¹⁴⁷

Radikalno ponovno obsevanje s SBRT tehniko

Ponovno obsevanje lokalnega recidiva s SBRT tehniko omogoča doseganje visoke lokalne kontrole (70–86 % po enem letu), s pomembno toksičnostjo, zato je primerna za ožji izbor bolnikov.¹⁴⁷

- PS WHO 0–1
- periferni lokalni recidiv
- PTV < 75 cc
- nov primarni periferni tumor

SBRT reiradiacija je kontraindicirana pri centralnih pljučnih tumorjih in ob nedoseženih omejitvah na kritične organe.

Predpisano dozo in frakcionacijo določi radioterapevtski kolegij za zdravljenje pljučnih tumorjev. Ob prekrivanju polj izberemo režim z več frakcijami (npr. 10 x 5 Gy), ob novem primarnem tumorju pa lahko obsevamo z manj frakcijami (npr. 5 x 6 Gy). Obsevanje poteka po protokolu za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev.

Paliativno ponovno obsevanje prsnega koša

Ponovno paliativno obsevanje je indicirano za kontrolo simptomov bolezni in izboljšanje kakovosti življenja.¹⁴⁷ Najpogosteje je indicirano pri hemoptizi, sindromu zgornje vene kave,

kašlju in dispneji. Odločamo se individualno, prihaja pa v poštev takrat, ko ocenimo, da z obsevanjem lahko zmanjšamo vzrok težavam. Omogoča izboljšanje simptomov v 70 %.¹⁴⁷

Uporabljamo običajne paliativne frakcionacije, s prilagoditvijo (znižanjem) glede na že prejeto dozo kritičnih organov: 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy (1x tedensko), 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.¹⁴⁷ Posebne omejitve za kritične organe:

Hrbtenjača $D_{maks.} \leq 50$ Gy skupne normalizirane doze (z upoštevanjem popravila) pri obsevanju celotne cirkumference. Pri robnem obsevanju hrbtenjače je toleranca višja.¹⁵⁰

Ponovno obsevanje po predhodni SBRT pljuč

Primarno reševalno zdravljenje lokoregionalnega progressa po SBRT predstavlja kirurgija. Ob inoperabilnosti zaradi bolezni ali bolnika pa je indicirano radikalno obsevanje s klasično frakcionacijo z ali brez kemoterapije.¹⁵¹

1.3. RAZSEJANA BOLEZEN (STADIJ IV)

Sistemska zdravljenje se vpleta v zdravljenje vseh stadijev kot tudi vseh patohistoloških vrst pljučnega raka. Ob operabilnem pljučnem raku se uporablja dopolnilna kemoterapija, ob lokalno napredovali bolezni se sistemska terapija uporabi sočasno z obsevanjem, ob najpogostejše diagnosticiranem, tj. razsejanem pljučnem raku pa je sistemska zdravljenje temeljno zdravljenje pljučnega raka (Algoritem 4).

Do preloma stoletja nismo imeli res učinkovitega sistemskega zdravljenja pljučnega raka. Zdravljenje s kemoterapijo, ki je bila do pred nekaj leti edina možnost sistemskega zdravljenja pljučnega raka je imelo zelo omejeno učinkovitost. Pomembna spoznanja o molekularni biologiji pljučnega raka pa so na prelomu stoletja vodila do velikega napredka. Predvsem pri bolnikih z NDPR so bili razpoznavni molekularni označevalci, genske spremembe tumorja, ki so bile dobra tarča za razvoj novih, učinkovitih tarčnih zdravil za pljučni rak. Tako danes pri vseh bolnikih z neploščatoceličnim rakom v tumorskem tkivu določamo EGFR mutacije, ALK in ROS1 genske prerazporeditve ter BRAF V600 mutacije. Na zahtevo leččega onkologa se te molekularne spremembe določijo tudi pri bolnikih s ploščatoceličnim pljučnim rakom, zlasti pri mlajših bolnikih in nekadilcih. Bolniki s temi molekularnimi tarčami prejmejo od kemoterapije veliko bolj učinkovito in manj toksično tarčno zdravljenje s proti EGFR, proti ALK, proti ROS1 ali proti BRAF usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI).

V zadnjih dveh letih se je v sistemska zdravljenju pljučnega raka uvedla nova vrsta sistemskega zdravljenja, in sicer imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Glede na to, da ima pljučni rak kot kadilski rak veliko mutacij, se je po pričakovanju prav pri pljučnem raku imunoterapija izkazala za eno najbolj učinkovitih terapij. Najprej je bila uvedena v drugi red zdravljenja razsejanega NDPR, zelo hitro pa prehaja tudi v prvi red. Obetavni pa so tudi rezultati zdravljenja napredovalega drobnoceličnega pljučnega raka s kombinacijo imunskega zdravljenja in kemoterapije. Kljub temu, da molekularni označevalec PD-L1 ni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk, nam njegova izraženost pomaga pri izboru bolnikov, ki bodo imeli največjo dobrobit od imunskega zdravljenja. Na podlagi deleža PD-L1 pozitivnosti se tudi odločamo, kateri bolniki z napredovalim NDPR prejmejo samo imunska zdravljenja, za katere pa je potrebna bolj toksična kombinacija imunskega zdravljenja in kemoterapije. Tako danes ob postavitvi diagnoze v vzorcu tumorja rutinsko določamo izraženost PD-L1 pri vseh bolnikih z NDPR.

Nova sistemska zdravljenja pljučnega raka so doprinesla k izboljšanju preživetja bolnikov s pljučnim rakom v zadnjem desetletju, še zlasti pri ženskah in bolnikih z neploščatoceličnim rakom. Prilagajanje sistemskega zdravljenja novo nastalim molekularnim spremembam, ki jih tekom sistemskega zdravljenja določamo v cirkulirajoči tumorski DNK, pa tlakuje pot še učinkovitejšemu preciznemu zdravljenju pljučnega raka.

Priloga 4 opredeljuje učinkovitost sistemskega zdravljenja pri razsejanem pljučnem raku z lestvico klinične učinkovitosti (prirejeno po ESMO – MCBS).

1.3.1. OBRAVNAVA BOLNIKOV Z OLIGOMETASTATSKIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Izraz oligometastaze se nanaša na omejeno število hematogenih zasevkov, čeprav še ni soglasja o tem, kaj pomeni omejeno. Nekateri predlagajo definicijo do treh, drugi do pet zasevkov, ali pa opredeljujejo število organov, v katerih so prisotni zasevki.¹⁵² Vse večja potreba po opredelitvi oligometastatske bolezni temelji na spoznanju, da v nekaterih podskupinah teh bolnikov lahko dosežemo dolgotrajni nadzor bolezni ali zazdravitev.^{153, 154}

Oligometastaze so lahko bodisi sinhronne, če so diagnosticirane v 1 mesecu pred ali po ugotovljenem primarnem tumorju ali metahronne, kadar se pojavijo po zdravljenju primarnega tumorja.¹⁵² Biologija tumorja tako kot prognoza se ob sinhronih ali metahronih oligometastazah lahko razlikujeta. Oligoprogres pa opisujemo pri bolnikih v primerih, ko ob sistemskega zdravljenju (predvsem pri zdravljenju s TKI), beležimo progres omejenega števila zasevkov, kadar ostale lezije ostanejo stabilne.

Za potrditev oligometastatske bolezni je potrebno v diagnostičnem postopku opraviti MRI glave, ¹⁸F- FDG PET CT in patohistološko potrditev zasevkov, če je to mogoče.

Izbira zdravljenja

Izbrane bolnike v dobrem splošnem stanju zmogljivosti v stadiju IV z eno do tremi sinhronimi zasevki ob diagnozi zdravimo s sistemskim zdravljenjem po shemi za razsejano bolezen in radikalnim lokalnim zdravljenjem (obsevanje z visokimi odmerki ali operacija), s čimer lahko dosežemo dolgotrajno preživetje brez napredovanja bolezni.

Pri bolnikih z možganskimi zasevki se priporoča začetek zdravljenja s stereoradiokirurgijo (*SRS, angl. Stereoradiosurgery*), ob simptomih ali za patohistološko potrditev pa z operacijo možganskih zasevkov. Ti bolniki nadaljujejo zdravljenje s sistemsko terapijo, s katero začnejo zdravljenje tudi vsi ostali bolniki z oligometastazami zunaj ČŽS. Pri bolnikih s T1-3 N0 stadijem bolezni v prsnem košu se priporoča zdravljenje s kirurško resekcijo ali SBRT, pri T1-3 N1 kirurška resekcija, obsevanje ali obsevanje s sočasno kemoterapijo. V stadiju T1-3 N2 in T4 N0-2 se priporoča obsevanje z zaporedno ali sočasno kemoterapijo ali le obsevanje.¹⁵⁵ Lokalno zdravljenje zasevkov lahko poteka sočasno s lokalnim zdravljenjem primarnega tumorja v prsnem košu, lahko pa sledi ostalemu zdravljenju.

V sistematičnem pregledu literature je bilo analiziranih 757 bolnikov z NDPR z 1–5 sinhronimi ali metahronimi zasevki.¹⁵⁶ Dober PS WHO (0–1) je imelo 98 % bolnikov in dve tretjini bolnikov je bilo v zgodnjem stadiju bolezni (IA–IIB), če ne upoštevamo zasevkov. Operacija je bila najpogostejša oblika zdravljenja za primarni tumor in zasevke. Napovedni dejavniki za preživetje so bili sinhroni ali metahroni zasevki ($p < 0,001$), N-stadij ($p = 0,002$) in histologija adenokarcinom ($p = 0,036$). Najboljšo prognozo je imela skupina z metahronimi zasevki s

5-letnim preživetjem 48 %, bolniki s sinhronimi zasevki in N0 stadijem 36 % in bolniki s sinhronimi zasevki in N1/N2 stadijem 14 %. Ni jasno, ali so rezultati te analize posledica zdravljenja, ali pa tudi selekcije bolnikov in drugih vplivov.¹⁵²

Ob prizadetosti mediastinalnih bezgavk pri teh bolnikih se ne priporoča kirurško zdravljenje primarnega pljučnega tumorja.¹⁵⁷

V retrospektivni raziskavi 37 bolnikov z NDPR in s sinhronimi možganskimi zasevki, ki so bile kirurško odstranjene, je bilo 1- in 2-letno preživetje 62 % oziroma 24 %.¹⁵⁸ V tej raziskavi pozitivne mediastinalne bezgavke niso pokazale vpliva na preživetje bolnikov.

Posebna podskupina bolnikov z NDPR so bolniki z dodatno solitarno lezijo v kontralateralnih pljučih. Sistematični pregled literature z namenom opredelitve kriterijev za ločevanje novega primarnega tumorja ali zasevka je podal nekaj dejavnikov, ki bi lahko bili napovedni za ločevanje teh sprememb, vendar so ob njihovem upoštevanju ugotavljali tudi veliko tveganje za napačno presojo.¹⁵⁹ Priporoča se, da so ti bolniki zdravljeni kot bolniki z drugim sinhronim primarnim pljučnim tumorjem z radikalnim lokalnim zdravljenjem z operacijo ali SBRT. Z obema načinoma, tako z operacijo kot s SBRT, so opisana dolgotrajna preživetja teh bolnikov.^{157,160–162}

Rezultati radikalnih pristopov pri bolnikih z oligometastazami v drugih organih (kot so kosti, jetra, nadledvične žleze ali drugo) temeljijo na majhnih retrospektivnih serijah. Rezultati prospektivne raziskave faze II, v kateri je večina bolnikov imela en sam zasevek in so bili zdravljeni s sistemsko terapijo in radikalnim obsevanjem ali operacijo vseh tumorskih lezij, so pokazali 13 % preživetje brez napredovanja bolezni pri 3 letih.¹⁶³ Podatkov o rezultatih radikalnih pristopov zdravljenja pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo z izraženimi molekularnimi označevalci, ki so kandidati za TKI ali imunoterapijo, ni.

Z opažanjem dolgotrajnih preživetij pri zdravljenju bolnikov s prisotnimi mutacijami oz. molekularnimi označevalci, pri katerih ugotovimo oligoprogres, se vse pogosteje odločamo za zdravljenje z ablativnimi metodami, kot je SBRT ali operacija.¹⁶⁴ Za zdaj ni podatkov randomiziranih raziskav, ki bi podale zanesljive zaključke in priporočila za zdravljenje teh bolnikov.

Za bolnike z več sinhronimi zasevki se priporoča zdravljenje v prospektivnih kliničnih raziskavah.

1.3.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA BREZ ZNANIH MOLEKULARNIH OZNAČEVALCEV

Klinične raziskave faze 3 so potrdile pomembno vlogo imunoterapije (CPI, angl. *check point inhibitor*) v zdravljenju razsejanega NDPR ne glede na histologijo, tako v prvem kot v drugem redu zdravljenja.

Pembrolizumab je dokazano učinkovit v prvem redu zdravljenja razsejane bolezni pri bolnikih z NDPR in visoko izraženostjo PD-L1 ≥ 50 %.¹⁶⁵

Vedno več je dokazov, da je kombinacija kemoterapije z imunoterapijo učinkovitejša od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR. In sicer sta dve veliki randomizirani klinični raziskavi pokazali značilno izboljšanje preživetja ob zdravljenju s kombinacijo imunoterapije s kemoterapijo napram samo kemoterapiji z zmanjšanjem tveganja za smrt za 51 % pri neploščatoceličnem podtipu oz. za 36 % pri ploščatoceličnem podtipu.^{166,167}

Križna primerjava dveh velikih kliničnih raziskav je pokazala, da

dodatek kemoterapije k imunoterapiji pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 % ni smiseln, saj ni statistično pomembne razlike v celokupnem preživetju ali času do napredovanja bolezni v primerjavi s samo imunoterapijo, je pa v kombiniranem zdravljenju več sopojavnov.^{165,166,168}

Imunoterapija s kombinacijo CPI (nivolumab z ipilimumabom) se kaže za učinkovito v prvem redu zdravljenja pri bolnikih z razsejanim NDPR, ne glede na histologijo, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, z visokim bremenom tumorskih mutacij (TMB ≥ 10 mutacij/Mb).¹⁶⁹

Zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDPR v dobri splošni kondiciji. To so potrdile tako posamezne raziskave kot tudi dve zaporedni metaanalizi.¹⁷⁰ V skupini vseh bolnikov z NDPR je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, (nab)paklitaksel).¹⁷¹ To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku.¹⁷²

Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov, vključenih v 10 kliničnih raziskav, ni pokazala razlike v celokupnemu preživetju med kemoterapijo na osnovi cisplatina v primerjavi s kemoterapijo na osnovi karboplatina. Cisplatin je imel višje odgovore na zdravljenje v skupni analizi (primerljivi odgovori pa v kombinaciji cisplatin – gemcitabin in cisplatin – paklitaksel). Dokazana pa je razlika v sopojavih cisplatina in karboplatina.¹⁷³

Prospektivna klinična raziskava je pokazala večji delež odgovorov in primerljiva preživetja ob manjši nevtroksičnosti in manjši potrebi po premedikaciji z glukokortikoidi ob zdravljenju z nabpaklitakselom/karboplatinom v primerjavi s paklitaksel/karboplatin shemo. Večja učinkovitost je bila ugotovljena predvsem pri ploščatoceličnem pljučnem raku.¹⁷⁴

Atezolizumab in nivolumab sta dokazano učinkovita v drugem redu zdravljenja bolnikov, ki so predhodno prejeli platino vsebujoče sheme, ne pa imunoterapije, ne glede na izraženost PD-L1, pembrolizumab pa pri izraženosti PD-L1 nad 1 %.^{175–178}

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu kemoterapije, zdravljenje s kemoterapijo drugega reda vodi v boljša preživetja. Za enako učinkoviti sta se v randomizirani klinični raziskavi izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom.¹⁷⁹ Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri neploščatoceličnem raku. Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu zdravljenja z imunoterapijo s pembrolizumabom, se priporoča zdravljenje s kemoterapijo prvega reda na osnovi platine.¹⁶⁵

Kombinirane sheme kemoterapije z več kot enim citostatikom v drugem redu zdravljenja razsejanega NDPR po izsledku metanalize niso boljše od monokemoterapije.¹⁸⁰

1.3.2.1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA NEPLOŠČATOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Sistemsko zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 5.

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito v prvem redu zdravljenja neploščatoceličnega raka z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 %. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali boljši odgovor na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja z 42 % zmanjšanjem tveganja smrti pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo varnejše in

kakovost življenja boljša kot pri zdravljenju s kemoterapijo.¹⁶⁵

Randomizirana klinična raziskava faze III pa je kot prva pokazala dobrobit kombinacije imunoterapije s pembrolizumabom in kemoterapije proti samo kemoterapiji pri še nezdravljenih bolnikih z neploščatoceličnim rakom v dobrem splošnem stanju zmožnosti ne glede na izraženost PD-L1. Izsledki raziskave so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja z 51 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo pembrolizumaba in kemoterapije na osnovi platine (platina/pemetreksed) v primerjavi samo s kemoterapijo.¹⁶⁶ Podobne rezultate večje učinkovitosti kombinacij imunoterapije in kemoterapije v primerjavi s samo kemoterapijo kažejo tudi nekatere druge raziskave.^{181,182} Randomizirana klinična raziskava faze III je pokazala, da je dodatek atezolizumaba h kemoterapiji na osnovi platine z bevacizumabom, ne glede na PD-L1 izraženost, značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kombinacijo samo kemoterapije z bevacizumabom, z zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni za 41 % in s podaljšanjem celokupnega preživetja z zmanjšanjem tveganja za smrt za 22 %.¹⁸¹

Velika prospektivna klinična raziskava in tudi metaanaliza več raziskav sta pokazali večjo učinkovitost (značilno podaljšano celokupno preživetje) kombinacije cisplatina s pemetreksedom v primerjavi s kombinacijami platine z gemcitabinom ali docetakselom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom.¹⁷² Pomembno je vedeti, da je kombinacija s pemetreksedom, pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom vodila v slabša preživetja.¹⁷²

Pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom je randomizirana klinična raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s 4 cikli kemoterapije na osnovi platine s pemetreksedom nadaljevali z vzdrževalnim zdravljenjem s samo pemetreksedom.¹⁸³

Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah, ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah vodil v značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z neploščatoceličnim rakom in z zelo dobrim splošnim stanjem zmožnosti (PS WHO 0-1).

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom v drugem redu zdravljenja, ki z imunoterapijo še niso bili zdravljeni. Za zdaj so pozitivne raziskave z nivolumabom, atezolizumbom in s pembrolizumabom. Izsledki dveh randomiziranih kliničnih raziskav faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja s 27 % zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, ki so imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s platino, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom ali z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom.^{175,177} Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 %, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja s 37 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel.¹⁷⁸ Vse tri raziskave so pokazale tudi manj stranskih učinkov ob zdravljenju s CPI v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

Po napredovanju bolezni po kemoterapiji na osnovi platine je v drugem redu zdravljenja s kemoterapijo dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu v veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč ob samo nekoliko večji toksičnosti.¹⁸⁸

Dodatek antiangiogenega zdravila proti receptorju za vaskularni endoteljski rastni faktor (*VEGFR*, angl. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) monoklonalnega protitelesa ramucirumaba k docetakselu je pri vseh bolnikih z razsejanim NDP, ne glede na histologijo, pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob dokaj povečani toksičnosti in posledično skromni klinični dobrobiti.¹⁸⁹

1.3.2.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA PLOŠČATOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Sistemska zdravljenja razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 6. Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito v prvem redu zdravljenja ploščatoceličnega pljučnega raka z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 %. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali boljši odgovor na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja s 37 % zmanjšanjem tveganja smrti pri bolnikih, zdravljenimi s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo varnejše in kakovost življenja boljša kot pri zdravljenju s kemoterapijo.¹⁶⁵

Randomizirana klinična raziskava faze 3 pri nezdravljenih bolnikih s ploščatoceličnim pljučnim rakom, ne glede na izraženost PD-L1, kaže, da je kombinacija kemoterapije z imunoterapijo učinkovitejša od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka in sicer izboljša odgovor na zdravljenje, značilno podaljša celokupno preživetja z zmanjšanjem tveganja za smrt za 36 % oz. značilno izboljša čas do napredovanja bolezni z zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni za 29 %.^{167,190}

Pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, v dobrem splošnem stanju zmožnosti, kemoterapija na osnovi platine podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja.¹⁷⁰

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom v drugem redu zdravljenja, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine, niso pa še bili zdravljeni z imunoterapijo. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja z 41 % zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom.¹⁷⁶ Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja s 27-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, če so jih zdravili z atezolizumabom, v primerjavi z docetakselom.¹⁷⁷ Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 %, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja s 26 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel.¹⁷⁸ Vse tri raziskave so pokazale tudi manj stranskih učinkov ob zdravljenju s CPI v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

V drugem redu zdravljenja je dodatek ramucirumaba k docetakselu značilno podaljšal celokupno preživetje glede na monokemoterapijo z docetakselom tudi bolnikom z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, vendar je klinična dobrobit skromna.¹⁸⁹

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev

- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez znanih molekularnih označevalcev, ne glede na histologijo, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, z izraženostjo PD-L1 $\geq 50\%$, se v prvem redu zdravljenja priporoča imunoterapija s pembrolizumabom.
- Bolnikom z razsejanim neploščatoceličnim rakom, brez znanih molekularnih tarč, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ne glede na izraženost PD-L1 se v prvem redu zdravljenja priporoča zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo s pembrolizumabom ali zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo z atezolizumabom in bevacizumabom.
- Bolnikom z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, ne glede na izraženost PD-L1 se v prvem redu zdravljenja priporoča zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo s pembrolizumabom.
- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez znanih molekularnih tarč, ne glede na histologijo ali izraženost PD-L1, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ter s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje imunoterapije, se v prvem redu zdravljenja priporoča kemoterapija na osnovi platine. Bolnikom s ploščatoceličnim pljučnim rakom se priporoča katera koli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z neploščatoceličnim rakom ima prednost kemoterapija v kombinaciji platine in pemetrekseda. Pemetrekseda se pri ploščatoceličnem pljučnem raku ne uporablja.
- Pri bolnikih z neploščatoceličnim rakom in v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se lahko v prvem redu zdravljenja h kemoterapiji na osnovi platine doda bevacizumab.
- Za bolnike z NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli imunoterapije (in nimajo kontraindikacij), se po kemoterapiji na osnovi platine v drugem redu zdravljenja priporoča zdravljenje z imunoterapijo s CPI.
- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja z monoterapijo s pembrolizumabom se v drugem redu priporoča kemoterapija na bazi platine po zgoraj navedenih priporočilih.
- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in s kontraindikacijami za prejetje imunoterapije se v drugem redu zdravljenja priporoča monokemoterapija z docetakselom (kateremu se lahko pri vseh NDPR ne glede na histologijo doda ramucirumab, pri samo neploščatoceličnem raku pa lahko nintedanib) ali pemetreksed (pri neploščatoceličnem raku, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli pemetrekseda).
- Polikemoterapije se v drugem redu zdravljenja NDPR ne priporoča.

1.3.3. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA EGFR, ALK, ROS1 ALI BRAF POZITIVNEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 7. Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja napredovelega in razsejanega NDPR je potrebno v vzorcu tumorskega tkiva določiti napovedne biomarkerje EGFR, ALK, ROS1 in BRAF. Za bolnike z neploščatoceličnim rakom se priporoča status določiti refleksno, to je brez naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika. Za bolnike s ploščatoceličnim rakom se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustreznih kliničnih indikaciji, predvsem pri nekadilcih ali mlajših bolnikih.

Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) 1. in 2. generacije, gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom se je v prvem redu zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v 7 velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitve srednjega časa do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev. Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94 % bolnikov prejel takoj po napredovanju bolezni na kemoterapijo zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS WHO ali starost.¹⁹¹

Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvem redu zdravljenja je v klinični raziskavi faze 3 pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s samo erlotinibom, ob dodatni toksičnosti vezani na dodatek bevacizumaba.¹⁹²

V dveh velikih prospektivnih raziskavah faze 3 sta se EGFR TKI 2. generacije, afatinib in dakomitinib izkazala za učinkovitejša od gefitiniba.^{193,194} Oba sta vodila v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, dakomitinib pa tudi v značilno daljše celokupno preživetje. Zdravljenje s tema dvema EGFR TKI pa je bilo povezano z več neželenimi učinki, zlasti kožnimi in gastrointestinalnimi.

Velika klinična raziskava faze 3 je v prvem redu zdravljenja pokazala značilno dobrobit EGFR TKI 3. generacije osimertiniba v primerjavi standardnim zdravljenjem z gefitinibom ali erlotinibom. In sicer je osimertinib vodil v značilno višji odgovor in značilno daljši čas do napredovanja bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je v roki z osimertinibom znašal kar 18,9 meseca, nakazuje pa se tudi boljše celokupno preživetje.¹⁹⁵ Osimertinib je bil povezan tudi z značilno višjim deležem odgovorov v ČŽS in podaljšanjem srednjega časa do napredovanja bolezni v ČŽS pri vseh vključenih bolnikih.

Pri zdravljenju z EGFR TKI se razvije odpornost. Najpogostejši vzrok odpornosti na EGFR TKI 1. ali 2. generacije (okoli 60 % bolnikov) je pojav rezistenčne mutacije T790M, ki jo lahko dokažemo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka ali v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK – cDNK). Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z osimertinibom, za to mutacijo specifičnim EGFR TKI. V raziskavi faze 3 je zdravljenje z osimertinibom pri teh bolnikih vodilo v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, v primerjavi s kemoterapijo, za okoli 70 % se je zmanjšalo tveganje napredovanje bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je ob osimertinibu znašal 10,1 mesec.¹⁹⁶ Tudi v tej raziskavi se je pokazala visoka učinkovitost osimertiniba v ČŽS.

Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit zdravljenja z ALK TKI krizotinibom ali z ALK TKI ceritinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDPR. Obe zdravili sta vodili v značilno višji odgovor in daljši čas do napredovanja bolezní v primerjavi s kemoterapijo.^{197,198} Neželeni učinki obeh zdravil se razlikujejo, z nekoliko večjim deležem zlasti gastrointestinalne toksičnosti pri ceritinibu. Pomembno je vedeti, da je prospektivna raziskava faze 1 pokazala primerljive koncentracije ceritiniba v krvi ob manjši gastrointestinalni toksičnosti, če se odmerek zniža s 750 mg na tešče na 450 mg 1-krat dnevno ob hrani, kar je zdaj tudi priporočen odmerek ceritiniba.¹⁹⁹

Več velikih prospektivnih raziskavah faze 3 je pokazalo večjo učinkovitost ALK TKI 2. generacije alektiniba ali brigatiniba v primerjavi s krizotinibom v prvem redu zdravljenja.²⁰⁰⁻²⁰³ Tako alektinib kot brigatinib sta vodila v značilno boljši odgovor in v značilno daljši čas do napredovanje bolezní, za okoli 50 % sta znižala tveganje za napredovanje bolezní. V eni od raziskav je čas do napredovanja bolezní ob zdravljenju z alektinibom trajal kar 34,8 meseca. Dodatno sta tako alektinib kot brigatinib v primerjavi s krizotinibom vodila v višji delež odgovorov v ČŽS in v značilno daljši čas do napredovanja bolezní v ČŽS, tako pri bolnikih z že prisotnimi zasevki v ČŽS ali brez njih.

Ob zdravljenju z ALK TKI vedno pride do napredovanja bolezní. Odpornost se večinoma pojavi po približno letu dni in je večinoma posledica pojava ALK mutacij v ALK prerazporeditvah. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva na ALK TKI nove generacije.

Dve raziskavi faze 3 sta pokazali veliko učinkovitost ALK TKI tudi ob napredovanju bolezní po zdravljenju s krizotinibom. Tako ceritinib kot alektinib sta pokazala značilno višji delež odgovorov, kot tudi zelo značilno daljši čas do napredovanja bolezní ob zdravljenju z ALK TKI v primerjavi s kemoterapijo.^{204,205} Odgovori so bili za do 10x višji, tveganje napredovanja bolezní pa je bilo v primerjavi s kemoterapijo manjše do 80 %.

Več raziskav faze 1 in faze 2 je pokazalo veliko učinkovitost ALK TKI naslednjih generacij, kot sta brigatinib in lorlatinib pri predhodno zdravljenih bolnikih. Ta zdravila nove generacije tudi dobro prehajajo hematoencefalno bariero. Brigatinib je v raziskavi faze 2 pokazal 54-odstotni delež odgovorov zunaj ČŽS in kar 67 % delež odgovorov v ČŽS pri bolnikih z napredovanjem bolezní po zdravljenju s krizotinibom, srednji čas do napredovanja bolezní je bil kar 12,9 meseca.²⁰⁶ Tudi zdravilo 3. generacije, lorlatinib ima zelo dobro učinkovitost pri bolnikih z napredovanjem bolezní ob ALK TKI, ne samo po zdravlilu 1. generacije krizotinibu, ampak tudi po zdravlilu 2. generacije alektinibu.

Več observacijskih raziskav je potrdilo izredno dolga preživetja bolnikov z ALK pozitivnim NDPR, ki so dobili več redov zdravljenja z ALK TKI, s srednjim celokupnim preživetjem do 89 mesecev v retrospektivni raziskavi.²⁰⁷ Zato je velikega pomena zaporedno zdravljenje z več ALK TKI.

Vedno več podatkov kaže na to, da je določitev ALK mutacij tekom zdravljenja (v krvi ali v tkivu) in temu prilagojen izbor ALK TKI, najboljši način za doseg dolгих preživetij bolnikov z ALK-pozitivnim NDPR.

Pri bolnikih z napredovanjem bolezní samo v ČŽS ali v nadledvični žlezi je smiselno, po podatkih prospektivne observacijske raziskave, lokalno obsevanje ali kirurška odstranitev zasevkov in nadaljevanje zdravljenja z istim EGFR TKI oziroma ALK TKI.²⁰⁸

Prospektivne klinične raziskave faze 1/2 in kohortna evropska raziskava so pri sicer redkih bolnikih z ROS1 pozitivnim rakom pljuč potrdili zelo veliko učinkovitost krizotiniba.²⁰⁹⁻²¹² Na zdravljenje je odgovorilo do 80 % bolnikov, srednji čas do napre-

dovanja bolezní pa je znašal do 19 mesecev.

Tudi zdravljenje s ceritinibom je v prospektivni raziskavi faze 2 vodilo v visok delež odgovora in srednji čas do napredovanja bolezní kar okoli 19 mesecev pri ROS1-pozitivnih bolnikih, ki predhodno niso dobili TKI.²¹³ Ni pa bilo to zdravljenje učinkovito pri majhnem številu bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom.

Raziskava faze 2 je pri bolnikih s sicer redko BRAF V600 mutacijo potrdila učinkovitost in varnost kombinacije BRAF/MEK inhibitorjev dabrafeniba in trametiniba pri bolnikih z razsejanim NDPR. Ta kombinacija je v prvem redu zdravljenja vodila v visok 64 % delež odgovorov, srednji čas do napredovanja bolezní in srednje celokupno preživetje pa sta znašala kar 10,9 oziroma 24,6 mesecev.²¹⁴

Glede na izsledke metanalize zdravljenje z imunoterapijo s samo CPI, pri predhodno zdravljenih bolnikih z EGFR pozitivnim NDPR, nima dobrobiti v celokupnem preživetju v primerjavi s kemoterapijo.²¹⁵ Tudi posamezne manjše raziskave niso pokazale učinkovitosti monoterapije s CPI pri EGFR ali ALK pozitivni bolezní. Izsledki prospektivne raziskave faze 3 pa so pokazali značilno dobrobit kombinacije CPI atezolizumaba z bevacizumabom in kemoterapijo proti samo bevacizumabu in kemoterapiji tudi pri EGFR in/ali ALK pozitivni podskupini bolnikov.¹⁸¹ Zanesljivih podatkov o učinkovitosti imunoterapije pri ROS-1 ali BRAF pozitivnem NDPR ni na voljo.

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka

- Pri vseh bolnikih z EGFR pozitivnim, razsejanim NDPR se, ne glede na stanje PS WHO ali starost, v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje z EGFR TKI (gefitinibom, erlotinibom, afatinibom ali osimertinibom). Pri bolnikih brez spremljajočih obolenj ali kontraindikacij je možno sočasno zdravljenje z erlotinibom in bevacizumabom.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na EGFR TKI 1. ali 2. generacije se priporoča odvzem krvi in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. Če je test negativen, se priporoča ponoven odvzem tumorskega tkiva za določitev mutacije T790.
- V primeru dokazane rezistenčne mutacije T790 se pri bolnikih po napredovanju bolezni na 1. ali 2. generacijo EGFR TKI priporoča zdravljenje z osimertinibom, v primeru da te mutacije ne najdemo pa kemoterapijo na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporoča.
- Pri vseh bolnikih z ALK-pozitivnim razsejanim NDPR se ne glede na PS WHO ali starost v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom, ceritinibom ali alektinibom. Alektinib ima prednost predvsem pri bolnikih z zasevki v CŽS in za preprečevanje pojava zasevkov v CŽS. Pri vseh ALK-pozitivnih bolnikih se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s krizotinibom priporoča zdravljenje s ceritinibom, alektinibom, brigatini-
bom ali lorlatinibom.
- Pri vseh bolnikih z ROS1 pozitivnim razsejanim NDPR se ne glede na PS WHO v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom. Če so najprej prejeli kemoterapijo, se krizotinib priporoča v prvem naslednjem redu zdravljenja.
- Pri vseh bolnikih z BRAF pozitivnim razsejanim NDPR se v prvem redu zdravljenju priporoča zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom.
- V primeru oligoprograsa (predvsem v CŽS ali nadledvičnici) se lahko, ob napredovanju bolezni na prvo TKI zdravljenje, nadaljuje z enakim TKI zdravljenjem ob dodatku lokalnega zdravljenja.
- Zdravljenje s CPI v monoterapiji se pri bolnikih z molekularnimi tarčami ne priporoča. Pri bolnikih pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z EGFR oziroma ALK TKI se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo. In sicer v primeru dobrega stanja zmogljivosti (PS WHO 0–1), odsotnosti kontraindikacij za vsa zdravila v kombinaciji in izčrpanega tarčnega zdravljenja.

1.3.4. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DOLOČENIH SKUPIN BOLNIKOV Z RAZSEJANIM PLJUČNIM RAKOM

1.3.4.1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE STAROSTNIKOV

Številne raziskave so potrdile dobrobit zdravljenja z monokemoterapijo pri starostnikih z napredovalim NDPR v dobrem splošnem stanju zmogljivosti. Dve metaanalizi pa sta pokazali boljši odgovor na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo brez platine, ena pa tudi boljše celokupno preživetje.²¹⁶

Kemoterapija na osnovi platine ima več sopojev kot monokemoterapija, prednjači febrilna nevtropenija in s sepsa povezana smrt.

Pri starostnikih se pred uvedbo sistemskega zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni in stanj, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti).²¹⁷

Učinkovitost EGFR ali ALK TKI pri starostnikih je primerljiva učinkovitosti teh zdravljenj pri mlajših.

Podanalize randomizirane klinične raziskave so pokazale, da je imunoterapija primerljivo učinkovita pri starostnikih glede na mlajše bolnike, tako v prvem kot v drugem redu zdravljenja. Prav tako so primerljivi sopojevi.^{165,175-178}

1.3.4.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V SLABEM SPLOŠNEM STANJU ZMOGLJIVOSTI

Pri bolnikih s PS WHO 2 je kemoterapija v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo v več individualnih raziskavah vodila v podaljšanje preživetja in izboljšano kakovost življenja. Metaanaliza je pokazala večji delež odgovorov in boljše preživetje pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo kljub pričakovano več sopojevom.²¹⁸

Pri določenih bolnikih je slabo splošno stanje zmogljivosti posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti kemoterapije pri bolnikih v zelo slabem splošnem stanju zmogljivosti ni na voljo. Tarčna zdravila pa se lahko varno uporabijo tudi pri bolnikih v slabem in zelo slabem PS WHO.²¹⁹

Na voljo je premalo podatkov o učinkovitosti in varnosti imunoterapije, saj so bili bolniki v slabem splošnem stanju zmogljivosti večinoma izključeni iz randomiziranih kliničnih raziskav imunoterapije. Klinična raziskava z nivolumabom je pokazala manjšo učinkovitost in primerljive sopojeve pri bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti v primerjavi z bolniki v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.²²⁰

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje starostnikov in sistemske zdravljenje bolnikov v slabem splošnem stanju zmogljivosti

- Pri bolnikih, starejših od 70 let v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in ustreznim delovanjem notranjih organov, brez pomembnih sočasnih internističnih obolenj, je priporočena kemoterapija na osnovi platine. Bolnike, ki za to niso primerni, zdravimo z monokemoterapijo.
- Pri starejših bolnikih se priporoča zdravljenje z imunoterapijo (tako monoterapijo kot v kombinaciji s kemoterapijo) glede na standardna priporočila v prvem in drugem redu.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo ali imunoterapijo se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.
- Pri izbranih bolnikih v slabem splošnem stanju zmogljivosti je možnost zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, po možnosti s karboplatinom, pri ostalih pa monokemoterapija.
- Pri bolnikih z zelo slabim splošnim stanjem zmogljivosti se zdravljenje s kemoterapijo ali imunoterapijo ne priporoča, medtem ko pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ni omejitev glede na starost ali splošnega stanja zmogljivosti.
- Vedno pa je treba, tako pri starostnikih kot tudi pri bolnikih v slabem splošnem stanju zmogljivosti, zdravljenje s kemoterapijo zelo skrbno pretehtati, načrtovati in voditi.

1.3.5. SPLOŠNI PRINCIPI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA NAPREDOVALEGA PLJUČNEGA RAKA

Prenehanje kajenja pri bolnikih s pljučnim rakom lahko izboljša izhod zdravljenja. Kajenje lahko negativno vpliva na učinkovitost sistemskega zdravljenja.²²¹

Paliativno zdravljenje samo ali dodano k specifični onkološki terapiji zmanjša simptome bolezni, izboljša kakovost življenja in izboljša celokupno preživetje bolnikov z razsejanim pljučnim rakom.²²²

Izvajanje sistemskega zdravljenja s strani za to usposobljenega specialista izboljša izhode zdravljenja.²²³

Povzetek priporočil

Splošni principi sistemskega zdravljenja pljučnega raka

- Bolnikom se v katerem koli stadiju pljučnega raka priporoča prenehanje kajenja.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR se, ne glede na specifično zdravljenje, priporoča t. i. zgodnja paliativna oskrba.
- Sistemskega zdravljenja izvaja samo specialist z izkazanim znanjem in izkušnjami na področju sistemskega zdravljenja raka. Priporočene sheme sistemskega zdravljenja so samo okvirni napotek za odmerke in kombinacije zdravil, vsak specialist osebno odgovarja za uporabljeno shemo.

1.3.6. PALIATIVNO OBSEVANJE

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva, sistemske zdravljenje izčrpano ter je obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov bolezni in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja.²²² Najpogosteje so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor.

1.3.6.1. OBSEVANJE PRIMARNEGA PLJUČNEGA TUMORJA

Paliativno obsevanje primarnega tumorja je indicirano pri bolnikih z razsejano obliko bolezni, pri katerih so v ospredju težko obvladljivi simptomi in znaki kot posledica lokoregionalne rasti tumorja, če tumor, ki težave povzroča, lahko zajamemo v obsevalno polje.^{205, 224, 225} Paliativno obsevanje primarnega pljučnega tumorja prihaja v poštev tudi pri omejeni obliki bolezni, ko obsevanje z radikalno dozo ni mogoče zaradi nezmožnosti doseganja restrikej na zdrava tkiva ter z obsevanjem želimo doseči odložitev simptomatike, kot tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti, ki zapletov radikalnega zdravljenja ne bi prenesli.²²⁴

Tipične indikacije za obsevanje primarnega tumorja so: hemoptize, kašelj, bolečina, dispneja, obstruktivna pljučnica, disfagija zaradi kompresije tumorja, sindrom zgornje vene kave, stridor. Ko so simptomi posledica malignega plevralnega izliva, limfangiokarcinomatoze ali multilobarne/difuzne prizadetosti pljučnega parenhima, obsevanje pljuč ni indicirano.²²⁴

Številne prospektivne randomizirane raziskave z različnimi režimi frakcionacije so dokazale učinkovitost paliativnega obsevanja pri lajšanju bolnikovih simptomov, kljub temu pa najbolj optimalna frakcionacija obsevanja še ni jasna.²²⁶ Metaanalize raziskav, vključno z največjo Cochran metaanalizo, niso dokazale dobrobiti katere od frakcionacij glede vpliva na simptome ali kakovost življenja, so pa režimi z višjimi dozami na frakcijo imeli za posledico nekoliko višji delež akutne toksičnosti, predvsem na račun radioezofagitisa, ter večji delež poznih mielitisov pri najbolj hipofrakcioniranih shemah.^{227, 228} Omenjena analiza ni dokazala jasne koristi visokodoznih režimov glede preživetja neselekcioni-ranih bolnikov, medtem ko so druge prospektivne in retrospektivne analize pokazale dobrobit pri 1- in 2-letnem preživetju bolnikov v boljšem stanju zmogljivosti po obsevanju z dozo- mi nad 35 Gy10 BED (npr. 30 Gy v 10 frakcijah).^{226, 229-231} Pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno paliativno obsevanje in ki nimajo izraženih simptomov (ali minimalno), prihaja v poštev tudi odloženo obsevanje ob njihovem pojavu. Randomizirana prospektivna raziskava namreč ni pokazala dobrobiti takojšnjega paliativnega obsevanja v primerjavi z odloženim, kar se tiče preživetja, kakovosti življenja in psiholoških posledic odloga zdravljenja.²³²

Različne krajše sheme obsevanja (npr. 20 Gy v 5 frakcijah, 17 Gy v 2 frakcijah, 8–10 Gy v 1 frakciji) imajo dokazano vsaj enakovreden učinek na olajšanje posameznih simptomov bolnikov, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti ne bi imeli koristi od daljših, časovno zamudnih shem.^{226, 231} Poleg tega imajo krajše sheme obsevanja prednost pri tistih bolnikih, ki prejemajo paliativno kemoterapijo, saj jih tako lažje umestimo med posamezne cikluse, ki jih na račun obsevanja ni potrebno zamakniti.²²⁴ Ko se uporabljajo visjedozne frakcionacije (npr. več kot 30 Gy EQD2), se priporoča uporaba obsevalnih tehnik, ki dokazano omejuje akutne in pozne posledice na zdrava tkiva (3D-konformna RT, IMRT, VMAT).²²⁵

1.3.1.1. OBSEVANJE KOSTNIH ZASEVKOV

Pri 30–40 % bolnikov s pljučnim rakom se pojavijo kostni zasevki v naravnem poteku bolezni; srednje preživetje teh bolnikov

je sedem mesecev.²³³ Večina prospektivnih randomiziranih raziskav je pokazala enakovrednost različnih frakcionacij in shem obsevanja glede protitumorjskega učinka prvič obsevanih bolnikov (30 Gy v 10 frakcijah, 24 Gy v 6 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah, in enkratno obsevanje z 8 Gy).²³⁴ Razlika, ki se pojavlja med več in eno obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju prizadetega mesta: to je potrebno pri 8 % bolnikov po več frakcijah ter v kar 20 % po eni sami frakciji.²³⁵

Za zdaj ni jasnih dokazov za izbiro različnih režimov frakcionacije glede na histologijo primarnega tumorja oz. anatomsko lokacijo kostnega zasevka.²³⁴ Nekatere smernice pa priporočajo nekoliko višje celokupne doze pri kostnih zasevkih z mehko tkivo maso (20–30 Gy v 5–10 frakcijah) kot tistih brez te (8–30 Gy v 1–10 frakcijah).²²⁵ Vsa svetovna priporočila pa smatrajo enkratno obsevanje kot zdravljenje izbora pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti in kratko pričakovano življenjsko dobo.^{225, 233, 234, 236}

Uporaba bisfosfonatov oz. denosumaba ne more nadomestiti paliativnega obsevanja bolečih kostnih zasevkov, lahko pa metodi učinkovito kombiniramo.²³⁴ Visokokonformne tehnike obsevanja se lahko uporabljajo pri bolnikih z novo odkritimi ponovitvami tumorjev hrbtenice ali paraspinalnih regij, njihova rutinska uporaba pa se za zdaj ne priporoča.²³⁴

1.3.6.2. OBSEVANJE DRUGIH METASTATSKIH MEST

Občasno se paliativno obsevanje zasevkov NDPR uporablja tudi pri drugih lokalizacijah, posebej v primeru, ko te povzročajo težave, najpogosteje bolečine (metastatsko prizadete bezgavke, nadledvični žlezi, mehka tkiva...). Uporabljajo se podobni režimi frakcionacije kot pri paliativnem obsevanju pljučnega tumorja (npr. 30 Gy v 10 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah...), upoštevajoč bolnikovo prognozo ter omejitve okolnih zdravih tkiv. V primeru višjedozne frakcionacije (npr. več kot 30 Gy EQD2), se priporoča uporaba visoko konformnih obsevalnih tehnik (3D-konformna RT, IMRT ...).

1.3.6.3. OBSEVANJE MOŽGANSKIH ZASEVKOV

Pri NDPR so možganski zasevki prisotni v 30 do 44 %. Njihova incidenca narašča, najverjetneje zaradi daljšega preživetja bolnikov ob terapiji s TKI in/ali imunoterapijo.^{237, 238, 239}

Zasevke v možganih v prvi vrsti diagnosticiramo s CT glave s KS. Za bolj natančno oceno števila zasevkov pa je potrebno opraviti še MRI glave s KS. Večina možganskih zasevkov (80 %) se pojavi v velikih možganih, 15 % v malih možganih in 5 % v možganskem deblu. V večini primerov na MRI slikanju glave diagnosticiramo številne možganske zasevke in v večini primerov slej kot prej postanejo simptomatski.²³⁸

Za odločitve o zdravljenju so predvsem pomembni prognostični dejavniki ter namen zdravljenja.

Prognostični dejavniki

Prognoza bolnikov z možganskimi zasevki je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju in posledično na dolžino preživetja. Glavni prognostični dejavniki so starost, telesna zmogljivost po Karnofskem, razširjenost bolezni zunaj CŽS in število zasevkov.

Pri odločitvah za zdravljenje možganskih zasevkov in napoved preživetja bolnikov s pljučnim rakom uporabljamo stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico (GPA, angl. *Graded prognostic assessment*). Prva ocenjevalna lestvica je bila skupna za NDPR in drobnocelični pljučni rak (Tabela 2, 3). Leta 2017 je bila izdana posodobljena verzija s podatki za NDPR, imenovana Lung-molGPA, ki poleg že navedenih prognostičnih dejavnikov upošteva tudi molekularne označevalce (Tabela 4).²³⁹⁻²⁴⁵ Izračunano srednje preživetje za NDPR je prikazano v tabeli 5.

Tabela 2: Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica pri bolnikih z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.²⁴⁴

Pomembni prognostični dejavniki	GPA-merila		
	0 točk	0,5 točke	1 točka
Starost	> 60 let	50–60 let	< 50 let
PS (Karnofsky)	< 70 %	70–80 %	90–100 %
Zasevki zunaj CŽS	+	/	-
Število MZ	> 3	2–3	1

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 3: Srednje preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.

Srednje preživetje (meseci)	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Meseci	3	5,5	9,4	14,8

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica;

Tabela 4: Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA) za nedrobnocelični pljučni rak.²⁴⁵

Pomembni prognostični dejavniki	GPA-kriteriji		
	0 točk	0,5 točke	1 točka
Starost	≥ 70 let	< 70 let	/
PS (Karnofsky)	< 70 %	80 %	90-100 %
Zasevki izven CŽS	da	/	ne
Število MZ	> 4	1-4	/
Genetski status	EGFR in ALK negativen/neznani	/	EGFR ali ALK pozitiven

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 5: Srednje preživetje pri nedrobnoceličnem pljučnem raku glede na Lung-molGPA za bolnike z novo odkritimi možganskimi zasevki²⁴⁵

Srednje preživetje (mesece)	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Žlezni NDPR	6,9	13,7	26,5	46,8
Nežlezni NDPR	5,3	9,8	12,8	/

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; NDPR – nedrobnocelični pljučni rak

Namen zdravljenja

Pri odločitvi o zdravljenju možganskih zasevkov je poleg prognostičnih dejavnikov pomemben tudi namen zdravljenja. Glavni cilji so preživetje, lokalna kontrola, zmanjšanje pojavnosti novih možganskih zasevkov ter ohranitev nevrokognitivnih sposobnosti.

Zdravljenje

Omejeno število možganskih zasevkov (1–3)

Pri odločitvi o zdravljenju omejenega števila možganskih zasevkov moramo upoštevati možnosti zdravljenja boleznih zunaj CŽS, PS WHO in starost bolnika. Vse bolnike, ki so kandidati za lokalno zdravljenje z operacijo ali s SBRT, obravnavamo na multidisciplinarnem možganskem konziliju.

Če gre za omejeno število možganskih zasevkov, sta operacija in SRS enakovredni obliki zdravljenja, z enako lokalno kontrolo in srednjim preživetjem bolnikov.²⁴⁶

Dodatek obsevanja cele glave po operaciji in SRS izboljša lokalno kontrolo, ne podaljša pa preživetja bolnikov z NDPR, poslabša pa nevrokognitivne sposobnosti in splošno zmogljivost bolnikov.^{245, 247-249}

Po operaciji enega možganskega zasevka se zaradi boljše lokalne kontrole ter ohranitve nevrokognitivne sposobnosti odločamo za obsevanje pooperativne votline.^{205, 238, 245, 247, 248, 250-252} Če bolnik ne prejme dodatnega obsevanja cele glave, je prvo leto priporočeno redno sledenje bolnika z MRI slikanjem glave vsake 3 mesece ter nato redno na 4 do 6 mesecev in ob pojavu simptomov.²⁵⁰

Za obsevanje cele glave se odločimo pri bolnikih s slabšo prognozo (slab PS WHO, zasevki zunaj CŽS brez dodatnih možnosti zdravljenja) ter pri večjih možganskih zasevkih (≥ 4 cm), ki povzročajo nevrolško simptomatiko. Pri slednjih v primeru boljše prognoze lahko dodamo tudi dodatno lokalno zdravljenje bodisi z operacijo ali dodatno dozo na posamezen možganski zasevek.²⁵³

Zdravljenje številnih možganskih zasevkov

Pri bolnikih s številnimi možganskimi zasevki (≥ 4) je v prvi vrsti indicirano zdravljenje z obsevanjem cele glave (Tabela 7). V primeru boljše prognoze pride v poštev tudi obsevanje cele glave s SRS/RT dodatkom doze, predvsem v primeru večjih zasevkov, ki povzročajo nevrolško simptomatiko.^{205, 238, 245, 247, 248}

V primeru slabše prognoze, je glede na rezultate raziskav obsevanje cele glave v primerjavi s podporno in simptomatsko terapijo enako učinkovito, zato je odločitev o izbiri večkrat težka in individualna.^{254, 255}

Zdravljenje novih oziroma recidivnih možganskih zasevkov

Glede na prospektivne raziskave obsevanja 1 do 3 možganske zasevke s SRS z ali brez obsevanja cele glave, je pri obsevanju s SRS brez obsevanja cele glave verjetnost/pogostnost lokalnega recidiva 10 do 30 % in pojav novih možganskih zasevkov 40 do 70 %.^{245, 247}

Možnosti zdravljenja so operacija, SRS oziroma stereotaktično hipofrakcionirano obsevanje (SRT), samo obsevanje cele glave ali pa kombinacije le-teh. Odločanje o najprimernejšem zdravljenju je individualno na multidisciplinarnem konziliju glede na kontrolo boleznih zunaj CŽS, dozdašnje zdravljenje, PS WHO, število možganskih zasevkov.

Predpisane doze

Stereotaktično obsevanje

SRS je tehnika obsevanja, ko v eni frakciji apliciramo obsevalno dozo, ki je predpisana na majhno, natančno definirano tarčo. SRT pa je ista tehnika z dozo razdeljeno na omejeno število frakcij (do 5). Zahteva zelo natančno lokalizacijo tarče in bolnikovega položaja ter slikovno vodeno obsevanje.

- v eni frakciji: 12,5–24 Gy odvisno od volumna tarče ter števila tarč
- če zaradi bližine kritičnih organov ne moremo doseči njihove dozne omejitve, pride v poštev SRT: 3 x 7 Gy, 4 x 6 Gy, 5 x 6 Gy in 5 x 5 Gy.

Obsevanje cele glave

Pri obsevanju cele glave je načrtovanje zdravljenja enostavnejše in hitrejše. Za pripravo bolnikov lahko uporabimo rentgenski ali CT-simulator, ter obsevamo z 2 D ali 3 D obsevanjem.

Glede na raziskave imajo standardno uporabljene frakcionacije obsevanja glave (10 x 3 Gy ali 5 x 4 Gy) enako celokupno preživetje in učinkovitost pri lajšanju simptomov.^{253,256} O sočasnem obsevanju in zdravljenju s TKI (ALK ali EGFR) ni dovolj podatkov v literaturi. O prekinitvi zdravljenja s TKI v času obsevanja glave se odločamo individualno, prav tako o sočasni aplikaciji ostale sistemske terapije.

Tabela 6: Zdravljenje solitarnega možganskega zasevka.²⁴⁷

Prognostični dejavniki	Zasevek	Velikost MZ	Možnosti zdravljenja (nivo dokazov)
Dobra prognoza (pričakovano srednje preživetje ≥ 3 mesece)	Mogoča popolna resektabilnost	≤ 3–4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • OP in RT cele glave (raven 1) • SRS in RT cele glave (raven 1) • Samo SRS (raven 1) • OP s SRS/RT dodatkom doze na pooperativno votlino z ali brez RT cele glave (raven 3)
		> 3–4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • OP in RT cele glave (raven 1) • OP s SRS/RT dodatkom doze na pooperativno votlino z ali brez RT cele glave (raven 3)
	Neresektabilen	≤ 3–4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • SRS z ali brez RT cele glave (raven 1), samo SRS (raven 1)
		> 3–4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • RT cele glave (raven 3)
Slaba prognoza (pričakovano srednje preživetje < 3 mesece)			<ul style="list-style-type: none"> • RT cele glave (raven 3) • Samo podporno zdravljenje (raven 3)

MZ – možganski zasevki; RT – obsevanje; SRS – stereoradiokirurgija; OP – operacija

Tabela 7: Zdravljenje številnih možganskih zasevkov.²⁴⁷

Prognostična skupina	Lastnosti MZ	Možnosti zdravljenja
	≤ 3–4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • SRS in RT cele glave (raven 1) • SRS (raven 1) • RT cele glave (raven 1)
Dobra prognoza (pričakovano preživetje ≥ 3 mesece)	MZ povzročaja/-jo učinek mase	<ul style="list-style-type: none"> • OP + RT cele glave (raven 3)
Slaba prognoza (pričakovano preživetje < 3 mesece)		<ul style="list-style-type: none"> • RT cele glave (raven 3) • Podporno zdravljenje brez RT cele glave (raven 3)

MZ – možganski zasevki; RT – obsevanje; SRS – stereoradiokirurgija; OP – operacija

2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični pljučni rak (DPR) je kemosenzitivni in radiosenzitivni, zato se kombiniranje terapij uporablja tako pri omejeni kot tudi pri razširjeni obliki bolezni.

Za določitev TNM stadija se uporablja najnovjša klasifikacija (8. izdaja, 2018), dodatno pa se DPR deli na dve večji skupini.²⁵⁷ Omejena oblika bolezni (*angl. Limited disease*) zajema nerazsejano bolezen, ki jo lahko varno zajamemo v obsevalno polje in obsevamo z radikalno dozo. Razširjena bolezen (*angl. Extended disease*) pa predstavlja vse ostale oblike omejene bolezni in vse razsejane oblike bolezni.²⁵⁸

2.1. ZELO OMEJENA OBLIKA BOLEZNI

Pri zelo omejeni obliki bolezni (T1-2N0M0) najboljše rezultate zdravljenja omogoča kirurško zdravljenje z lobektomijo in mediastinalno disekcijo. Če bezgavke niso zajete s tumorskim tkivom, se priporoča dopolnilna kemoterapija. V primeru zajetosti bezgavk N1, se poleg kemoterapije lahko odločimo tudi za obsevanje (sočasno ali zaporedno), pri zajetosti N2 bezgavk pa je obsevanje (sočasno ali zaporedno) poleg kemoterapije priporočljivo (Algoritem 8).^{225, 259}

V primeru radikalne operacije primarnega tumorja se pri bolnikih z DPR priporoča po operaciji kemoterapija s platino in etopozidom.

2.2. OMEJENA OBLIKA BOLEZNI

Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni (T1-4 N1-3 M0) je kombinacija kemoterapije in obsevanja.

Meta analiza pri več kot 2.000 bolnikih je pokazala, da pri omejeni obliki bolezni torakalno obsevanje omogoča 25–30 % zmanjšanje lokalnih ponovitev in 5–7 % izboljšano dvoletno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo.²⁶⁰ Standardno zdravljenje je sočasno obsevanje in sistemska terapija in ima prednost pred zaporednim zdravljenjem.²⁶¹ Zaželeno je, da se obsevanje začne že ob prvem ali drugem krogu kemoterapije.²⁶² Kratek čas od začetka katere koli terapije do zaključka obsevanja kaže značilno boljše rezultate preživetja.¹⁶³

Obsevanje ima mesto v radikalnem in paliativnem zdravljenju DPR. Osnovni principi obsevanja so enaki kot pri NDPR.

Minimalni standard za radikalno obsevanje je CT-planirano 3D-konformno obsevanje, pri paliativnem obsevanju je dopuščeno tudi 2D-neplanirano obsevanje. Naprednejše tehnike (4D- in ¹⁸F-FDG PET CT-simulacija ter IMRT, VMAT, IGRT obsevanje) so zaželene v primeru, ko na ta način lažje dosežemo oz. zagotovimo ustrezno visoko dozo na tumor oz. PTV ob spoštovanju restrikcij na zdrava tkiva.

Tarčni volumen: Tarčni volumen se določi na osnovi diagnostičnih preiskav (¹⁸F-FDG PET CT ali CT), ki niso starejše od 8 tednov. Če se uporabi ¹⁸F-FDG PET CT za simulacijo, mora biti narejen v položaju za obsevanje.²⁶³ Pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje s kemoterapijo omejimo tarčni volumen na velikost tumorja po zdravljenju s kemoterapijo. V tarčni volumen je treba vključiti vse bezgavčne lože s patološkimi bezgavkami, ki so citološko potrjene ali ¹⁸F-FDG PET CT pozitivne ob diagnozi (*INI, angl. Involved Nodal Irradiation*).^{264, 265}

Dokončno soglasje glede elektivne vključitve bezgavk (*ENI, angl. Elective Nodal Irradiation*), to je bezgavk, kjer obstaja večja verjetnost, da so zajete s tumorjem, pa ta ni dokazana, še ni doseženo.^{264, 265} V retrospektivnih in prospektivnih raziskavah se je izkazalo, da vključitev INI vodi v nizko stopnjo lokalnih

ponovitev (0–11 %, večinoma < 5 %). V raziskavah, kjer so za planiranje uporabili simulacijo s ¹⁸F-FDG PET CT pa je bila ta stopnja še bistveno nižja (1,7–3 %).²⁶⁶⁻²⁶⁹

Doza in režim obsevanja: Optimalna doza in načrt še nista natančno določena. Rezultati raziskav iz leta 1999 in 2004 kažejo, da je obsevanje z dozo 45 Gy v 3 tednih (1,5 Gy dvakrat dnevno) boljše od 45 Gy v 5 tednih (1,8 Gy dnevno).^{269, 270} V primeru obsevanja dvakrat dnevno je potreben najmanj 6 urni razmik med posameznimi frakcijami. Pri obsevanju enkrat dnevno uporabljamo konvencionalno frakcionacijo s skupno dozo 60–66 Gy.²⁷¹⁻²⁷⁴ Rezultati raziskave CONVERT kažejo, da je dvoletno preživetje med obsevanjem dvakrat dnevno (45 Gy po 1,5 Gy v 3 tednih) primerljivo z enkrat dnevno obsevanjem (66 Gy po 2 Gy v 6,5 tedna), 56 % (95 % CI 50–61) proti 51 % (95 % CI 45–57), ravno tako tudi srednje preživetje: 30 mesecev (95 % CI 24–34) proti 25 mesecem (95 % CI 21–31), (HR 1,17, 95 % CI 0,95–1,45; p = 0,15).²⁷⁵ Standardno zdravljenje pri DPR ostaja dvakrat dnevno obsevanje, dopuščeno pa je tudi enkrat dnevno obsevanje.

2.1.1. PROFILAKTIČNO OBSEVANJE GLAVE

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoterapijo je dokazano, da profilaktično obsevanje glave (*PCI, angl. Prophylactic Cranial Irradiation*) zmanjša nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje.^{276, 277}

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni je dokazano, da PCI zmanjša pojav možganskih zasevkov, vendar si raziskave glede preživetja nasprotujejo. Randomizirana EORTC raziskava je dokazala izboljšano preživetje, japonska raziskava, v kateri so pred obsevanjem uporabljali MRI, ki je bolj natančna metoda za ugotavljanje zasevkov, pa ne.^{278, 279} PCI je smiselna le pri bolnikih s PS WHO 0–1, ki so dosegli zelo dober odgovor na sistemske zdravljenje.

Doza pri PCI: najoptimalnejši odmerek za obsevanje glave je 25 Gy v 10 frakcijah. Randomizirana raziskava primerjave dveh režimov obsevanja (36 Gy proti 25 Gy) je pokazala na veliko nevrotoksičnost in celo večjo umrljivost pri bolnikih, ki so bili obsevani z višjo dozo.²⁸⁰

Čas: PCI izvajamo šele takrat, ko je minila akutna toksičnost predhodnega zdravljenja.

Preiskave pred PCI: Priporočena preiskava pred PCI je MRI glave, dopuščen je tudi CT s KS. Preiskava naj bo opravljena do 6 tednov pred začetkom obsevanja.

Posledica zdravljenja: Višja starost in doza so najzanesljivejši napovedni dejavniki tveganja za nastanek kronične nevrotoksičnosti. V raziskavi RTOG 0212 je imelo 83 % bolnikov starejših od 60 let po 12 mesecih kronične nevrotoksične pojave, pri bolnikih mlajših od 60 let pa je bilo takšnih 54 % (p = 0,009).²⁸¹

Izbor bolnikov: Za zdravljenje s PCI so primerni le bolniki z dobrim stanjem zmogljivosti po WHO (0–1). Bolniki z okrnjenim nevrokognitivnim delovanjem in predhodnim ali trenutnim nevrološkim obolenjem niso primerni za PCI.²⁸²

2.3. RAZŠIRJENA OBLIKA BOLEZNI

2.3.1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Kombinacija kemoterapije z imunoterapijo²⁸³ se je v raziskavi faze 3 izkazala za učinkovitejšo od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega drobnoceličnega raka pljuč in sicer v smislu značilno daljšega tako časa do napredovanja bolezni kot

celokupnega preživetja.

Dve metaanalizi sta pokazali boljše preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine (z ali brez etopozida) v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida.^{284, 285}

Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, medtem ko je karboplatin povezan z več mieltoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov (omejena bolezen, mladi bolniki), zato je za njane standard cisplatin/etopozid.²⁸⁶

Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede celokupnega preživetja v primerjavi s kombinacijo ciklofosamid – epirubicin – vinkristin. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja.²⁸⁷

Kombinacija platine in irinotekana se ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.

Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne kemoterapije pri DPR. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje.

Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s kemoterapijo prvega reda ali neposredno po zaključku kemoterapije prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit kemoterapije drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugim redom odgovori manj kot 20% bolnikov, zato se kemoterapija drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča. Pri ostalih bolnikih je smiseln razmislek o kemoterapiji drugega reda.

Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih v dobrem PS WHO, so pokazali enako učinkovitost, primerljiv odgovor na zdravljenje in primerljivo srednje preživetje med shemama, vendar manj sopojavov pri topotekanu.²⁸⁸ V ločeni raziskavi je bila tudi potrjena primerljiva učinkovitost topotekana per os ali parenteralno.

2.3.2. OBSEVANJE BOLNIKOV Z RAZSEJANIM DROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje. Konsolidacijsko obsevanje bolniki dobro prenašajo in imajo manj simptomatskih ponovitev v prsnem košu, pri nekaterih bolnikih pa izboljša tudi preživetje.^{289, 290}

Raziskava CREST, ki je primerjala kemoterapijo z dodatnim obsevanjem (30 Gy v 10 frakcijah) ali brez, ni potrdila primarnega cilja raziskave, to je izboljšane enoletnega preživetja pri bolnikih z dodanim obsevanjem. Pokazala pa je višji odstotek preživetja brez napredovanja bolezni v 6 mesecih med obsevanimi bolniki (24 % proti 7 %, p = 0,001); in boljše dvoletno preživetje obsevanih bolnikov (13 % proti 3 %, p = 0,004) brez toksičnosti višje stopnje pri obsevanih bolnikih.^{291, 292} Podanaliza te raziskave je pokazala, da konsolidacijsko obsevanje prsnega koša pri bolnikih, ki imajo po kemoterapiji kompleten odgovor, ni prineslo jasne dobrobiti.²⁹² Druga podanaliza bolnikov, pri

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom

- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se v prvem redu zdravljenja priporoča kombinacija kemoterapije (karboplatin, etopozid) z imunoterapijo z atezolizumabom.
- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje imunoterapije, se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusov kemoterapije ali vzdrževalna kemoterapija se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma sheme cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- V primeru napredovanja bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku kemoterapije prvega reda, se kemoterapija drugega reda ne priporoča.
- Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali i. v. se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na kemoterapijo prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključni kemoterapiji.
- Pri bolnikih z razsejanim DPR, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka kemoterapije prvega reda, se lahko ponovno uporabi kemoterapija na osnovi platine.

katerih po kemoterapiji ostajajo tri ali več metastatska mesta ali številni kostni ali jetrni zasevki, prav tako ni pokazala dobrobiti konsolidacijskega obsevanja prsnega koša, zato se pri teh bolnikih individualno odločamo o dodatnem obsevanju.²⁹²

Primerni režimi konsolidacijskega obsevanja z namenom doseči najmanjšo toksičnost so poleg 30 Gy v 10 frakcijah tudi 45 Gy v 18 frakcijah in 36 Gy v 12 frakcijah. Režime konsolidacijskega obsevanja individualno potrdi pljučni radioterapevtski kolegi.

2.3.2.1. MOŽGANSKI ZASEVKI

Način obsevanja: Pri zdravljenju možganskih zasevkov DPR, tudi po kirurški resekciji, ima prednost obsevanje cele glave pred stereotaktičnim obsevanjem, saj se pri tej bolezni razvijejo multipli možganski zasevki.^{293, 294} Po kirurški resekciji se lahko odločimo za dodatek doze na ležišče zasevka. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsevanje cele glave, je ponovno obsevanje indicirano, če je interval od predhodnega obsevanja ČŽS več kot

5 mesecev. Če je ČŽS edino mesto aktivne bolezni, je vredno razmisliti tudi o lokalnem hipofraktioniranem obsevanju.²⁹⁵

Doza: Priporočena doza je 30 Gy v 10 frakcijah, dopuščeno je tudi krajše obsevanje 20 Gy v 5 frakcijah. Pri reiradiacijah se doza določi individualno glede na predhodno prejeta dozo.

Pri odločitvi, kateri bolniki so primerni za obsevanje ČŽS se uporabljajo isti kriteriji kot za NDPR.

2.3.2.2. OBSEVANJE DRUGIH METASTATSKIH MEST

Veljajo principi paliativnega obsevanja primarnega tumorja in zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka, glejte poglavje 1.3.6.

3. PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem, starostjo bolnika, njegovim svetovnonazorskim prepričanjem, raso in drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni stanja bolnika z neozdravljivo boleznijo, oceni prognoze njegove bolezni ter oceni specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je zmanjševanje trpljenja, izboljševanje kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika s tem, da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo bolečine ter drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.²⁹⁶⁻²⁹⁸

V našem prostoru se v obravnavi neozdravljivo bolnih uporabljajo tudi nekateri drugi izrazi kot na primer paliativno podporno zdravljenje, simptomatsko zdravljenje, paliativni pristop. Vsebinsko so si izrazi sorodni, vseeno pa med njimi obstajajo tudi razlike.

3.1. OBDOBJA PALIATIVNE OSKRBE

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje soočanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni in da ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi na podaljšano preživetje.^{295,299,300}

Ključnega pomena je zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Spodbuja se vpetost bolnika v socialne dejavnosti in njegovim bližnjim postopno prevzemanje bremena oskrbe, ko se začne bolnikovo stanje slabšati. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioriteta in vrednotami.^{297,298}

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilja izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (pozna paliativna oskrba). To je obdobje, ko se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova premišljeno in strokovno odločiti o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo

vključi bolnikove bližnje, če do zdaj še niso bili.^{297,298,301}

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja, podporno paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje oskrbe umirajočega).

3.2. IZVAJALCI PALIATIVNE OSKRBE

Vsak bolnik z novo odkritim pljučnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju. Potrebo po paliativni oskrbi opredeli zdravnik specialist, ki bolnika usmerjeno zdravi.

Paliativno oskrbo v 80–90 % lahko zagotavlja osnovni paliativni tim, le v 10–20 % pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.³⁰¹

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicijih in drugih ustanovah. Osnovni paliativni tim na primarni ravni sestavljajo družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.^{301,302}

Osnovni paliativni tim v bolnišnicah (sekundarna in terciarna raven) pa sestavljajo lečeči zdravnik specialist in medicinska sestra. Glede na potrebe bolnika in njegovih bližnjih se v obravnavo poleg zdravnika in medicinske sestre lahko na vseh ravneh vključujejo še koordinator paliativne oskrbe, socialni delavec, psiholog, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci.

Specializirane paliativne time sestavlja osebje z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in lahko delujejo znotraj bolnišnice (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali zunaj bolnišnice v obliki mobilnih paliativnih timov.³⁰²

3.3. PALIATIVNA OSKRBA PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM

Bolnike z razsejanim pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih obolenj pestijo številni simptomi osnovne bolezni in spremljajočih obolenj oziroma stanj (KOPB, slaba prehranjenost...). Med njimi so najpogostejši kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija in drugi.²⁹⁹⁻³⁰¹

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in nemedikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Posebno pozornost je potrebno nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov.³⁰¹

3.4. PALIATIVNI INTERVENTNI POSEGI

Obravnava endobronhialne tumorske zapore

Rekanalizacija bronha je smiselna, če je za tumorsko zaporo funkcionalen pljučni parenhim z odprtimi bronhi in če pljučno žilje za ta predel pljuč ni zaprto (tumor, strdek).^{303,304}

- V primeru endobronhialne eksofitične tumorske rašče z zaporo ali z grozečo zaporo centralnega bronha napravimo

rigidno ali fleksibilno bronhoskopijo v splošni anesteziji za rekanalizacijo bronha. Za odstranjevanje tumorskega tkiva lahko uporabimo metode, ki imajo takojšen učinek: mehansko (kleščice, "coring" s cevjo rigidnega bronhoskopa), elektrokavter (elektroda, zanka), laser ali ekstrakcija s kriosondo. Pri vzpostavljanju hemostaze si lahko pomagamo tudi z argon plazma koagulatorjem, v primeru hujske krvavitve pa z začasnim tamponiranjem. Pri delnih zaporah bronhov lahko uporabimo metode z zakasnelim učinkom: krioterapijo, fotodinamično terapijo ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen.^{305,306}

- Pri stisnjenih bronhih zaradi ekstramuralne tumorske kompresije uporabimo balonsko dilatacijo, takoj zatem pa vstavimo endobronhialno opornico (stent) ustrezne velikosti.³⁰⁵⁻³⁰⁷
- Pri mešanih zaporah odstranimo eksofitično komponento tumorja, po potrebi opravimo balonsko dilatacijo in nato vstavimo endobronhialno opornico.^{305,306}

Obravnava malignega in paramalignega plevralnega izliva

Najprej preverimo, če ne gre za centralno zaporo bronhov (CT pljuč, po potrebi še bronhoskopija). S plevralno manometrijo ugotovljamo morebitni sindrom ujetja pljuč in ob ugodnem poteku drenaže v celoti izpraznimo plevralni izliv.³⁰⁸

- V primeru popolnega razpetja pljuč izvedemo torakoskopsko plevrodezo s 5g kalibriranega talka ob ustrezni analgetski podpori. Ostale oblike plevrodeze, vključno s talkovo suspenzijo so manj učinkovite.³⁰⁹ Plevrodezo izvedemo zgodaj v poteku bolezni, ker na ta način dosežemo večjo uspešnost postopka, zgodnjo učinkovito paliacijo in preprečimo nastanek sindroma ujetja pljuč.
- V primeru nerazpenjanja pljuč je najoptimalnejša oblika paliacije vstavitve tuneliranega trajnega plevralnega katetra za intermitentno praznjenje.³¹⁰

Obravnava hemoptiz in hemoptoe

Pri hemoptizah je indicirana bronhoskopija, da ugotovimo izvor in kraj krvavitve in po možnosti izvedemo hemostazo.³¹¹ V primeru srednje velikega ali masivnega izkašljevanja krvi je najučinkovitejši ukrep embolizacija bronhialne arterije.³¹² V primeru ponovne krvavitve je embolizacijo potrebno ponoviti. Premostitveni ukrep je vstavitve stenta ali tamponada za zaporo lobarnega bronha, ki je izvor krvavitve.³¹³ V primeru hemoptiz prihaja v poštev tudi paliativno hemostiptično obsevanje (glejte poglavje 1.3.6.1).

3.5. PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI

Neradikalna paliativna resekcija tumorja je smiselna le kadar pričakovana korist (izboljšanje kakovosti življenja in/ali podaljšanje življenja) presega škodo zaradi operacije.

Napravimo jo lahko kot:

- higiensko resekcija tumorja, kadar utemeljeno pričakujemo, da bomo z odstranitvijo tumorja uspešno odstranili vir okužbe ali sepsa, ki neposredno ogroža bolnika ali onemogoča nadaljnje zdravljenje,
- rešilno operacijo v primeru masivne hemoptize, kadar zaustavitev krvavitve z embolizacijo ni mogoča ali ni bila uspešna.

SLEDENJE

1. SPLOŠNA PRIPOROČILA

Bolnike s pljučnim rakom je po radikalnem zdravljenju potrebno skrbno spremljati, da lahko dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo morebitne za zdravljenjem povezane zaplete, ponovitev rakave bolezni ali pojav novega primarnega pljučnega raka in s tem izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in preživetje.³¹⁴ Za odkrivanje in zdravljenje morebitnih zgodnjih zapletov v sledenju priporočamo v roku 6 tednov po zdravljenju pregled pri kirurgu ali radioterapevtu. Kasnejše spremljanje zaradi zaznave ponovitve ali pojava novega pljučnega raka se lahko izvaja pri specialistu, ki je bolnika zdravil (kirurg ali radioterapevt), v sodelovanju s pulmologom, ki bo lahko obvladal tudi pogosto pridružene pljučne in druge bolezni.

Bolniki po resekciji pljuč naradi NDPR stadija I–II imajo 20 % tveganje za ponovitev osnovne maligne bolezni in 7 % tveganje za pojavnost druge primarne maligne bolezni.³¹⁵ Tveganje za ponovitev je prva 4 leta 6–10 % na bolnika/leto, po tem obdobju upade na 2 %. Nasprotno, tveganje za pojav drugega primarnega raka s časom ne upada in v povprečju znaša 3–6 % letno.³¹⁶ Tveganje je celo do 10x višje kot je bilo za pojav prvega malignega obolenja pri dolgoletnih kadilcih.¹⁰

Spremljanje naj vključuje klinično (anamneza, vključno z beleženjem kakovosti življenja, telesni pregled) in radiološko spremljanje vsakih 3–6 mesecev prvi dve leti, zatem enkrat letno.^{84,316,317} CT je priporočen vsaj enkrat letno, od tretjega leta dalje nizkodozni. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (loko-regionalno napredovala bolezen) se individualno odločamo za pogostejše preglede in CT-preiskave v prvem letu. Intenzivnost spremljanja individualno prilagodimo tudi glede na bolnikovo sposobnost za dodatno zdravljenje. Nove slikovno sumljive lezije je potrebno potrditi cito/histološko (CT in ¹⁸F-FDG PET CT nista dovolj specifična).⁸⁴ Vse bolnike je potrebno spodbujati k opustitvi kajenja cigaret, ker kajenje poslabšuje možnosti ugodnega izhoda.

Bolnike z zgodnjim ploščatoceličnim rakom centralnih bronhov, ki smo jih zdravili z lokalno bronhoskopsko terapijo (elektrokavter, fotodinamična terapija), spremljamo bronhoskopsko enkrat mesečno prve 3 mesece, zatem vsake 3 mesece prvo leto in vsakih 6 mesecev 5 let.

Bolnike po SBRT se sledi v ambulantni vsake tri mesece po ustaljenem postopku. Zaradi posebnosti SBRT postopka pa je potrebno opraviti CT pljuč in testiranje pljučne funkcije po 3 in 9 mesecih, nato pa enkrat letno. Slike CT mora pregledati in oceniti radiolog, ki se posebej ukvarja z diagnostiko v prsnem košu in pozna radiološke značilnosti posledic SBRT. Pri utemeljenem sumu na recidiv se dodatno opravi še ¹⁸F-FDG PET CT oz. v dogovoru z radiologom še preiskavo MRI.

2. RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA

2.1. OCENA UČINKA TERAPIJE

Pri bolnikih na sistemski protitumorski terapiji za oceno učinka terapije uporabljamo ¹⁸F-FDG PET-CT, CT-preiskavo prsnega koša in abdomna po i. v. aplikaciji KS ali UZ preiskavo abdomna in RTG p. c.

2.1.1. OCENA S PREISKAVO PET-CT

Pri oceni učinka terapije s ¹⁸F-FDG PET-CT uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. Ta opredeljujejo:

- 1. metabolični progres bolezni** – kot povečanje vrednosti SUV za več kot 25 % v vsaj eni leziji ali nove lezije ali povečanje velikosti kopičenja za vsaj 20 % največjega premera;
- 2. metabolično stabilno bolezen** – kot povečanje SUV za manj kot 25 % ali zmanjšanje SUV za manj kot 15 %;
- 3. delen metabolični odgovor** – kot zmanjšanje SUV za vsaj 15 % po enem ciklusu KT ali zmanjšanje SUV za več kot 25 % po več ciklusih;
- 4. kompleten metabolični odgovor** – brez patološkega kopičenja FDG.

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: 1. vnetja in s tem zvišanega kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vnetnicah in nastajajoči fibrozi; 2. do metaboličnega stunning fenomena po kemoterapiji, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji in 3. zvišanega kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.

Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za ¹⁸F-FDG PET CT- preiskavo za oceno zdravljenja: 1. za oceno odgovora med kemoterapijo – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; 2. med neoadjuvantno kemoterapijo – 2–3 tedne po 2. ciklusu; 3. po neoadjuvantni kemoterapiji – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; 4. za ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; 5. vsaj 3–6 mesecev po obsevanju in 6. 2–3 tedne po dolgodelujočih rastnih faktorjih.

2.1.2. OCENA Z MERILI RECIST 1.1.

Za oceno učinka terapije pri CT-preiskavi uporabljamo kriterije RECIST 1.1 in morfološke kriterije v primeru kaviriranih lezij pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ter iRECIST pri zdravljenju z imunoterapijo.

RECIST kriteriji so standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje. Temelji na konceptu tarčnih in netarčnih lezij, gre za kombinacijo kvalitativne in kvantitativne ocene.

Tarčne lezije

- Merljive lezije ≥ 10 mm
- 5 lezij, maks. 2 na organ
- Bezgavke > 15 mm

Netarčne lezije

- Nemerljive lezije in ostale (sledimo kvalitativno)
- Lezije < 20 mm na RTG p. c., lezije < 10 mm na CT
- Bezgavke 10–14 mm
- Lezije v skeletu
- Predhodno obsevane lezije
- Ascites, plevralni izliv, cistične lezije, vnetni karcinom dojke, karcinoma mening

Nove lezije

Interpretacija učinka terapije:

Popolni odgovor (CR) → izginotje vseh tarčnih in netarčnih lezij. Vse patološke bezgavke (merljive in nemerljive) morajo biti < 10 mm po krajši osi.

Delni odgovor (PR) → zmanjšanje vsote premerov vseh tarčnih lezij za vsaj 30 % v primerjavi z izhodiščno vsoto premerov.

Progres bolezni (PD) → povečanje vsote premerov tarčnih lezij za vsaj 20 % in upoštevanje absolutnega povečanja vsote premerov za najmanj 5 mm. Vsaka nova lezija.

Stabilna bolezen (SD) → Nič od zgoraj naštetega.

Pri kaviriranih lezijah moramo upoštevati le vitalni rob lezij (od celotne lezije odštejemo premer kavitacije). Ostali kriteriji in interpretacija ocene učinka terapije so enaki kot pri RECIST 1.1 kriterijih.

2.1.3. OCENA Z MERILI IRECIST

Pri zdravljenju bolnikov z imunoterapijo uporabimo merila iRECIST za oceno učinka terapije.

Definicija tarčnih, netarčnih lezij je enaka kot pri RECIST 1.1 kriterijih. Vsaka nova lezija pri zdravljenju z imunoterapijo ne pomeni nujno progressa bolezni, ampak nove lezije opišemo ločeno. Vsak prvi progres bolezni po iRECIST kriterijih ocenimo

Tabela 8: Ocena učinka zdravljenja s kriteriji RECIST

Tarčne Lezije	Netarčne lezije	Nove lezije	Celokupni odgovor
CR	CR	Ne	CR
CR	SD (niti-CR/niti-PD)	Ne	PR
PR	CR ali SD	Ne	PR
SD	CR ali SD	Ne	SD
PD	Ni pomembno	Da ali ne	PD
Ni pomembno	PD	Da ali ne	PD
Ni pomembno	Ni pomembno	Da	PD

kot nepotrjen progres (*iUPD*, angl. *Unconfirmed Progression Disease*). Če je bolnik klinično stabilen ponovimo CT-preiskavo čez 4–8 tednov in ocenimo učinek v primerjavi z izhodiščno preiskavo in če so izpolnjeni kriteriji za progres bolezni, to označimo kot potrjen progres bolezni (*iCPD*, angl. *Confirmed Progression Disease*). V ostalem je interpretacija učinka terapije enaka RE- CIST kriterijem, dodamo le predpono "i" (iPR, iSD, iCR, iUPD, iCPD).

2.2. PRIPOROČILA ZA SLEDENJE NAKLJUČNO ODKRITIH SOLIDNIH ALI SUBSOLIDNIH NODULOV V PLJUČIH

Za ustrezno obravnavo na CT-preiskavi prsnega koša naključno odkritih nodularnih lezij v pljučih se ravnamo po zadnjih priporočilih Fleischnerjevega društva (leto 2017).³¹⁸ Priporočila veljajo za naključno odkrite nodule pri imunsko nekompromitiranih bolnikih, starejših od 35 let, ki nimajo znanega ali suspektnega oddaljenega malignoma ali kliničnih znakov okužbe. Pri delno solidnih nodulih je potrebno ločeno navesti povprečno vrednost tako velikosti celotnega nodula kot velikosti solidnega dela. Sledenje nodulov, ki imajo tipičen izgled fibrozne spremembe ali intrapulmonalne bezgavke, kljub doseženemu velikostnemu kriteriju s CT-preiskavo ni potrebno.

Dejavniki tveganja, da naključno odkriti nodul predstavlja malignom so opredeljeni kot: anamnestični podatek o kajenju, anamnestični podatek o izpostavljenosti azbestu, radiju ali uranu, družinska anamneza pljučnega raka, starost, ženski spol, nepravilni robovi nodula, lokacija nodula v zgornjih režnjih, številčnost nodulov, prisotnost emfizema ali intersticijske pljučne fibroze.

2.3. PRESEJANJE

Vedno več je podatkov, da presejanje za raka pljuč zmanjša umrljivost zaradi raka pljuč. Priporoča se nizkodozni CT kot presejalna metoda. Ni povsem jasno, kdo so ogrožene skupine, ki jih presejanje zajame in kakšen je optimalni interval presejanja.^{10,319} V tem trenutku se priporoča presejanje v sklopu klinične raziskave.

Tabela 9: Solidni nekalcinirani noduli

VELIKOST	SLEDENJE		
< 6 mm (< 100 mm ³)	Solitarni	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
	Multipli	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
6–8 mm (100–250 mm ³)	Solitarni	nizko tveganje	CT čez 6–12 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 6–12 m in čez 18–24 m
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m
> 8 mm (> 250 mm ³)	Solitarni	vsi	CT čez 3 m ali 18F-FDG PET CT ali biopsija
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m

m – meseci

Tabela 10: Delno solidni noduli

STRUKTURA NODULA	SLEDENJE	
Nodul gostote mlečnega stekla	< 6 mm	CT-sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 6–12 mesecev, v primeru vztrajanja nodula CT čez 3 in čez 5 let
Delno solidni nodu	< 6 mm	CT sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev, v primeru vztrajanja nodula CT vsako leto nadaljnjih 5 let
Multipli noduli	< 6 mm	CT čez 3–6 mesecev, v primeru odsotnosti dinamike CT čez 2 in 4 leta
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev nato ev. opredelitev najbolj suspektnega nodula

m – meseci

KRATICE**3D** – tridimenzionalno (načrtovanje obsevanja)**4D CT** – štiridimenzionalna računalniška tomografija (z upoštevanjem premikov zaradi dihanja)**¹⁸F-FDG PET CT** – pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija**ALK** – anaplasična limfomska kinaza (*angl. Anaplastic Lymphoma Kinase*)**ALK TKI** – proti ALK usmerjeni tirozin kinazni inhibitorji**BB** – (endo)bronhialna biopsija**BED** – biološko ekvivalentna doza**BRAF** – gen iz skupine protoonkogenov**CAV** – kemoterapija v sestavi ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin**cDNK** – cirkulirajoča tumorska DNK**CPET** – kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (*angl. Cardiopulmonary Exercise Test*)**CPI** – inhibitorji kontrolnih točk (*angl. Check Point Inhibitor*)**CR** – popolni odgovor**CT** – računalniška tomografija**CTV** – klinični tarčni volumen (*angl. Clinical Target Volume*)**CŽS** – centralni živčni sistem**D_{L,CO}** – difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid**DPR** – drobnocelični pljučni rak**EBUS** – transmuralna punkcija s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo**EGFR** – receptor za epidermalni rastni faktor (*angl. Epidermal Growth Factor Receptor*)**EGFR TKI** – proti EGFR usmerjeni tirozin kinazni inhibitorji**EKG** – elektrokardiogram**ENI** – elektivno obsevanje mediastinalnih bezgavk (*angl. Elective Lymph Node Region Irradiation*) EORTC – Evropsko organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (*angl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer*)**EQD2** – ekvivalentna doza za 2 Gy**ESMO** – Evropsko združenje internistov onkologov (*angl. European Society for Medical Oncology*)**FEV1** – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi**FISH** – fluorescenčna in situ hibridizacija**GGO** – lezije gostote mlečnega stekla (*angl. Ground Glass Opacity*)**GPA** – prognostična ocenjevalna lestvica**GTV** – tarčni volumen (*angl. Gross Tumor Volume*)**Her2** – receptor za humani rastni dejavnik (*angl. Human Epidermal Growth Factor Receptor*) IASLC – Mednarodna organizacija za raziskave pljučnega raka (*angl. International Association for the Study of Lung Cancer*)**iCPD** – potrjen progres (*angl. Confirmed Progression Disease*)**IGRT** – slikovno vodeno obsevanje (*angl. Image-Guided Radiation Therapy*)**IMRT** – intenzivno modulirano obsevanje (*angl. Intensity-Modulated Radiotherapy*)**INI** – obsevanje prizadetih mediastinalnih bezgavk (*angl. Involved Lymph Node Region Irradiation*)**iRECIST** – merila za odgovor na zdravljenje solidnih tumorjev z imunoterapijo (*angl. Immune RECIST*)**iUPD** – nepotrjen progres (*angl. Unconfirmed Progression Disease*)**KRAS** – gen iz skupine protoonkogenov**KS** – kontrastno sredstvo**KT** – kemoterapija**MCBS** – Lestvica velikosti klinične koristi (*angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale*)**MET** – gen iz skupine protoonkogenov**MLD** – povprečna doza na pljuča (*angl. Mean Lung Dose*)**MRI** – magnetno resonančno slikanje**MZ** – možganski zasevki**NDPR** – nedrobnocelični pljučni rak**NGS** – sekvencioniranje naslednje generacije (*angl. Next Generation Sequencing*)**NPPR** – neploščatocelični pljučni rak**NTRK** – gen iz skupine protoonkogenov**OS** – celokupno preživetje (*angl. Overall Survival*)**PBP** – perbronhialna punkcija**PCI** – profilaktično obsevanje glave (*angl. Prophylactic Cranial Irradiation*)**PD** – napredovanje (progres) bolezni (*angl. Progressive Disease*)**PD-L1** – ligand programirane smrti 1 (*angl. Programmed Death Ligand 1*)**PFS** – čas do napredovanja bolezni (*angl. Progression Free Survival*)**PORT** – postoperativno obsevanje (*angl. Postoperative Radiotherapy*)**ppoD_{L,CO}** – pričakovana pooperativno vrednost DL_{CO}**ppoFEV1** – pričakovana pooperativna vrednost FEV1**PPR** – ploščatocelični pljučni rak**PR** – delni odgovor (*angl. Partial Response*)**PS WHO** – splošno stanje zmogljivosti po lestvici WHO (*angl. Performance Status*)**PTV** – planirni volumen (*angl. Planning Target Volume*)

- RATS** – robotska operacija
(*angl. Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*)
- RCRI** – indeks tveganja za kardialne dogodke
(*angl. Revised Cardiac Risk Index*)
- RECIST** – kriteriji za odgovor na zdravljenje solidnih tumorjev
(*angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)
- RET** – gen iz skupine protoonkogenov ROS1 – gen iz skupine protoonkogenov RSK – razširjeni strokovni kolegij
- RT** – radioterapija
- RTG p. c.** – rentgenogram prsnega koša
- SBRT** – stereotaktično obsevanje telesa
(*angl. Stereotactic Body Radiation Therapy*)
- SD** – stabilna bolezen
- SRS** – stereoradiokirurgija
(*angl. Stereoradiosurgery*)
- SRT** – stereotaktično hipofrakcionirano obsevanje
- SUV** – standardiziran nivo privzema
(*angl. Standardized Uptake Value*)
- TBB** – transbronhialna biopsija
- TBNA** – transbronhialna igelna aspiracija
- TD** – tumorska doza
- TKI** – tirozin kinazni inhibitorji
- TMB** – tumorsko mutacijsko breme
- TNM** – klasifikacija malignih tumorjev
(*angl. TumorNodusMetastases*)
- T-R CRI** – indeks tveganja za kardialne dogodke pri kirurških posegih v prsnem košu
(*angl. Thoracic Revised Cardiac Risk Index*)
- UZ** – ultrazvok
- VATS** – videotorakoskopska operacija
(*angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery*)
- VEGFR** – receptor za vaskularni endotelijski rastni faktor
(*angl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*)
- VMAT** – volumetrična modulirana ločna terapija
(*angl. Volumetric Arc Therapy*)
- V_{O2 maks.}** – največja poraba kisika
- WHO** – Svetovna zdravstvena organizacija
(*angl. World Health Organization*)

LITERATURA

Bibliografija je zaradi obsežnosti dosegljiva v pdf obliki (str. 89-112):
<http://dirros.openscience.si/Dokument.php?id=13835>

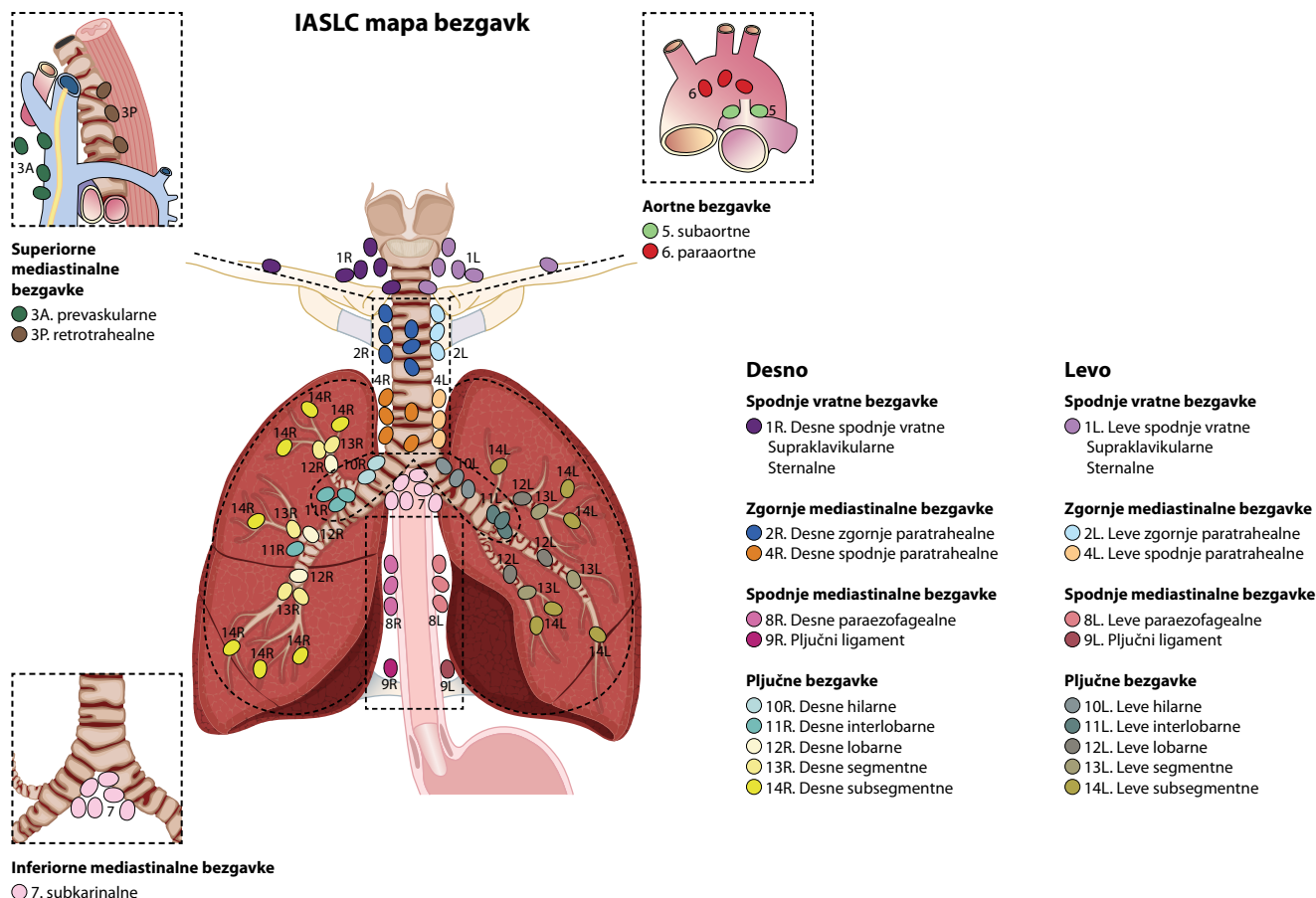
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

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

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

PRILOGE

PRILOGA 1. IASLC-MAPA BEZGAVK



PRILOGA 2. STADIJI TNM PLJUČNEGA RAKA

T/M	Podkategorija	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2 T3 T4	T1a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

PRILOGA 3. CITOLOŠKI IN HISTOLOŠKI PROTOKOL IZVIDA**Citopatologija in male biopsije**

1. Navedemo mesto odvzema in vrsto posega (način primarnega vzorčenja).
2. Histološka tipizacija sledi novi terminologiji za male biopsije in citološke vzorce WHO klasifikacija 2015.⁶⁶ Jasno mora biti izražena zanesljivost diagnoze (npr. nedvomno, bolj verjetno, možno ...)
3. Navedene morajo biti opravljene dodatne metode (npr. imunohistokemija) z rezultati.
4. Če je izvedeno testiranje prediktivnih biomarkerjev, rezultate navedemo in interpretiramo.

Kirurški vzorci

1. Lega tumorja. Navedemo oddaljenost tumorja od najbližje resekcijske ploskve:
 - Pri centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost tumorja od razcepišča sapnika (glavne karine) in od resekcijske ploskve bronha.
 - Pri perifernih tumorjih in večjih centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost od visceralne plevre.
 - V primeru klinaste/robne resekcije in segmentektomije navedemo oddaljenost tumorja od parenhimske resekcijske ploskve.
- Če tumor zajema več kot en režanj, to navedemo.
2. Velikost tumorja je njegov največji premer, ki ga izmerimo v mm. Velikost tumorja določimo v fiksiranem vzorcu. Pri mikroskopskem pregledu upoštevamo velikost invazivnega dela tumorja in morebitno intraalveolarno širjenje tumorja in ustrezno popravimo velikost tumorja navzgor. V primeru nejasnosti pri meritvi velikosti tumorja zaradi različnih vzrokov se posvetujemo z radiologom.
 3. Atelektaza in/ali obstruktivski pnevmonitis sta pogosti spremembi distalno v pljučih pri centralnih tumorjih. Obseg omenjenih sprememb zabeležimo.
 4. Histološka tipizacija sledi WHO klasifikaciji 2015 pljučnih tumorjev.⁶⁶ Za diagnozo ploščatoceličnega karcinoma je obvezna prisotnost keratina, poroženevanja in/ali medceličnih stikov. Pri adenokarcinomu mora biti prepričljivo izražena žlezna morfološka diferenciacija (vzorec rasti: lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni, kribriformni, solidni z mucinsko produkcijo: >5 celic z intracitoplazemskimi vakuolami v dveh zaporednih poljih visoke povečave). Pri adenokarcinomih obvezno navedemo vse morfološke vzorce rasti v 5-odstotnih deležih. Pozorni smo na prisotnost in obseg invazije pri lepidičnem vzorcu rasti. Za diagnozo neuroendokrinih tumorjev potrebujemo imunohistokemični dokaz neuroendokrinega fenotipa.
 5. Odnos do visceralne plevre je prognostično pomemben. S tumorjem preraščena visceralna plevra ali zajeta parietalna plevra pomenita višji T.
 6. Lokalna invazija v sosednje anatomske strukture mora biti navedena (parietalna plevra, prsna stena, velike žile, perikard, srčni preddvor, prepona, mediastinalno maščevje).
 7. Satelitni tumorski noduli (T3) so tumorski depoziti v istem režnju kot primarni tumor in so od njega oddaljeni več kot 5 mm. Tumorski depoziti z enako morfologijo v drugem režnju

na isti strani (T4) ali v drugem pljučnem krilu (M1a) štejejo za zasevke. V primeru sinhronih tumorjev določimo TNM stadij za vsakega posebej.

8. V primeru neoadjuvantnega zdravljenja je v reseciranem vzorcu tumorja potrebno določiti delež ohranjenega vitalnega tumorja. Temu ustrezno mora biti prilagojeno vzorčenje tumorja. TNM stadij na koncu izvida izrazimo z yp. V primeru popolnega odgovora (ni ohranjenega vitalnega tumorja v resektatu) je stadij ypT0.
9. Širjenje tumorja v bezgavke določa N stadij. Bolj kot število s tumorjem zaseženih bezgavk je pomembna navedba zasežene bezgavčne lože. S tumorjem neposredno zajeta bezgavka (običajno intrapulmonalna) šteje kot pozitivna. Če z nemorfološkimi metodami (običajno imunohistokemično) dokažemo izolirane tumorske celice ali skupke tumorskih celic <0.2 mm, je stadij N0.
10. Resekcijske ploskve vključujejo bronh in žilo, ter v primeru dodatnih resekcij še pljučni parenhim, prsno steno in mediastinum.
11. Če v vzorcu reseciranega tumorja izvedemo testiranja prediktivnih biomarkerjev (npr. EGFR, ALK, ROS1 ...), rezultat navedemo v izvidu.
12. Upoštevamo SNOMED kodiranje in veljavno TNM klasifikacijo.
13. Priporočeni, vendar neobvezni podatki v izvidu so naslednji, ki so znanstveno prešibko podprti ali za njih ni splošnega soglasja, enotnega mnenja:
 - Diferenciacija karcinoma oz. histološko gradiranje za ploščatocelični karcinom.
 - Perinevralna in žilna invazija.
 - Velikost tumorja v treh dimenzijah.
 - Za N1 bezgavke ločeno navajanje ali gre za neposredno infiltracijo s tumorjem ali zasevke.
 - Širjenje tumorja preko bezgavčne ovojnice.
 - Prisotnost z azbestom povzročene prizadetosti pljuč, ki je rizični dejavnik za vznik pljučnega karcinoma in ima lahko legalne posledice.
 - Če v plevralnem izpirku, ki ga pridobimo ob operaciji, dokažemo karcinomske celice, je resekcija lahko označena kot R1.

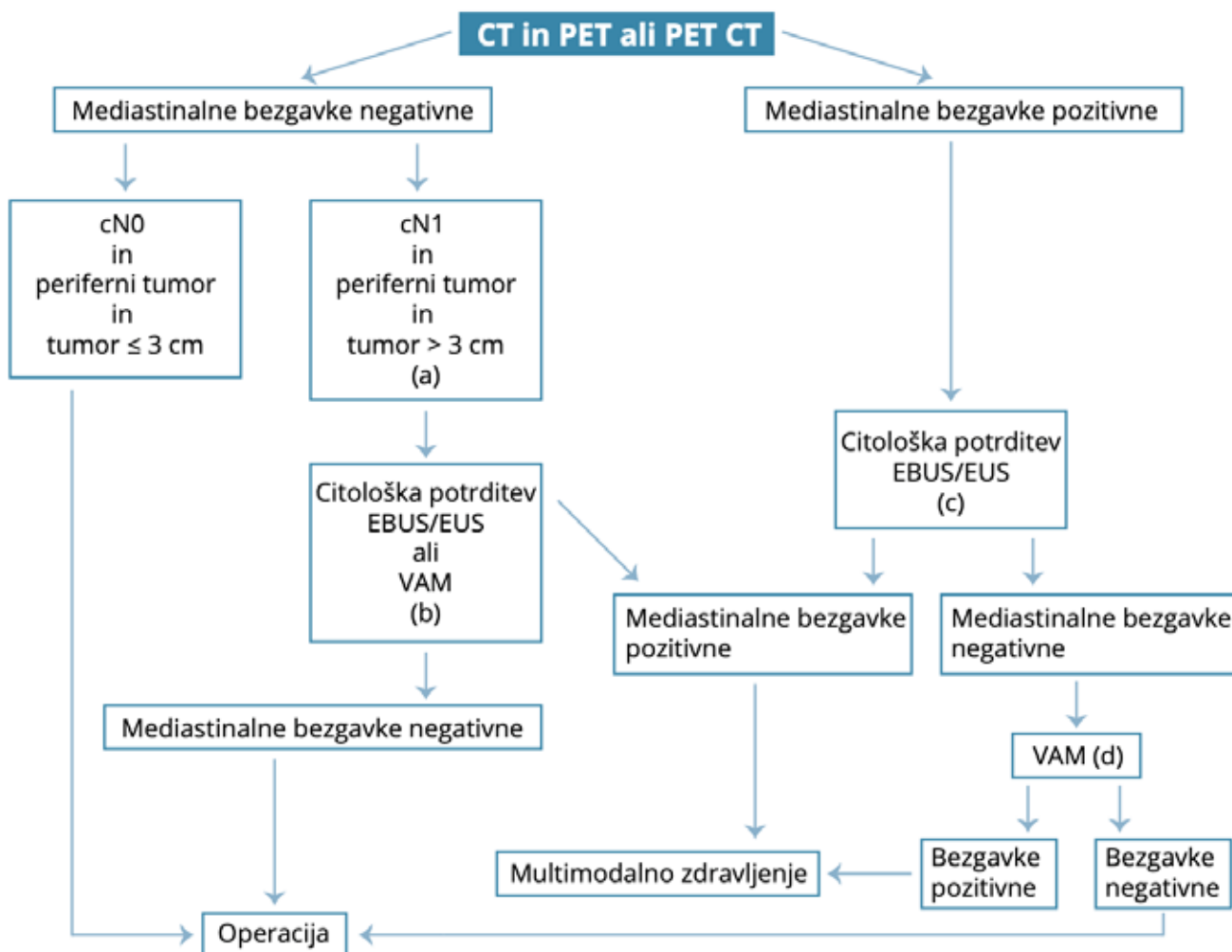
PRILOGA 4. LESTVICA KLINIČNE UČINKOVITOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI RAZSEJANEM PLJUČNEM RAKU (PRIREJENO PO ESMO – MCBS)^{205, 320–323}

Schema zdravljenja	Raziskava	Kontrola	Dobrobit (razlika v mes ali srednji PFS)	Stopnja po MCBS
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %)	KEYNOTE 024 ¹⁶⁵	platina dvojček	OS 15,8 m	5
pembrolizumab + platina – pemetrexed	KEYNOTE 189 ¹⁶⁶	platina-pemetreksed	OS 3,0 m	4
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1 %)	KEYNOTE-010 ¹⁷⁸	docetaksel	OS 1,9 m	5
nivolumab	CheckMate 017 ¹⁷⁶	docetaksel	OS 3,2 m	5
nivolumab	CheckMate 057 ¹⁷⁵	docetaksel	OS 2,8 m	5
atezolizumab	OAK ¹⁷⁷	docetaksel	OS 4,2 m	5
pemetreksed-cisplatin	Scagliotti JCO 2008 ¹⁷²	gemcitabin-cisplatin	OS 1,4 m	4
erlotinib	Optimal/ CTONG0802 ¹⁹¹	karboplatin-gemcitabin	PFS 8,5 m	4
	Eurtac ¹⁹¹	platina dvojček	PFS 4,5 m	4
gefitinib	IPASS ¹⁹¹	karboplatin-paklitaksel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 ¹⁹¹	pemetreksed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
osimertinib	AURA3 ¹⁹⁶	pemetreksed-platina	PFS 5,7 m	4
osimertinib	FLAURA ¹⁹⁵	gefitinib ali erlotinib	PFS 8,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 ¹⁹⁷	pemetreksed-cisplatin	PFS 3,9 m	4
	PROFILE 1007 ³¹³	pemetreksed ali docetaksel	PFS 4,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1001 ³¹⁴	brez	srednji PFS 19,2 m	3
dabrafenib trametinib	Planchard ²¹⁴	brez	srednji PFS 10,9	2
ceritinib	ASCEND 5 ²⁰⁴	pemetreksed ali docetaksel	PFS 3,8 m	4
	ASCEND 4 ¹⁹⁸	platina dvojček	PFS 8,5 m	4
alektinib	ALUR ³¹⁵	pemetreksed ali docetaksel	PFS 8,2 m	4
	ALEX ²⁰¹	krizotinib	PFS 15,3 m	4
paliativno zdravljenje – kemoterapija	Temel NEJM 2010 ²²²	kemoterapija	OS 2,7 m	4
bevacizumab – erlotinib	J025567 ³¹⁶	erlotinib	PFS 6,3 m	3
bevacizumab – karbo- platin – paklitaksel	andler NEJM 2006 ¹⁸⁵	karboplatin-paklitaksel	OS 2,0 m	2
nintedanib – docetaksel	LUME-Lung1 ¹⁸⁸	docetaksel	OS 2,0m	2

ESMO – European Society for Medical Oncology; MCBS – Magnitude of Clinical Benefit Scale

ALGORITMI

1. ALGORITEM ZA DIAGNOSTIKO LOKOREGIONALNIH BEZGAVK PRI BOLNIKIH Z NEMETASTATSKIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

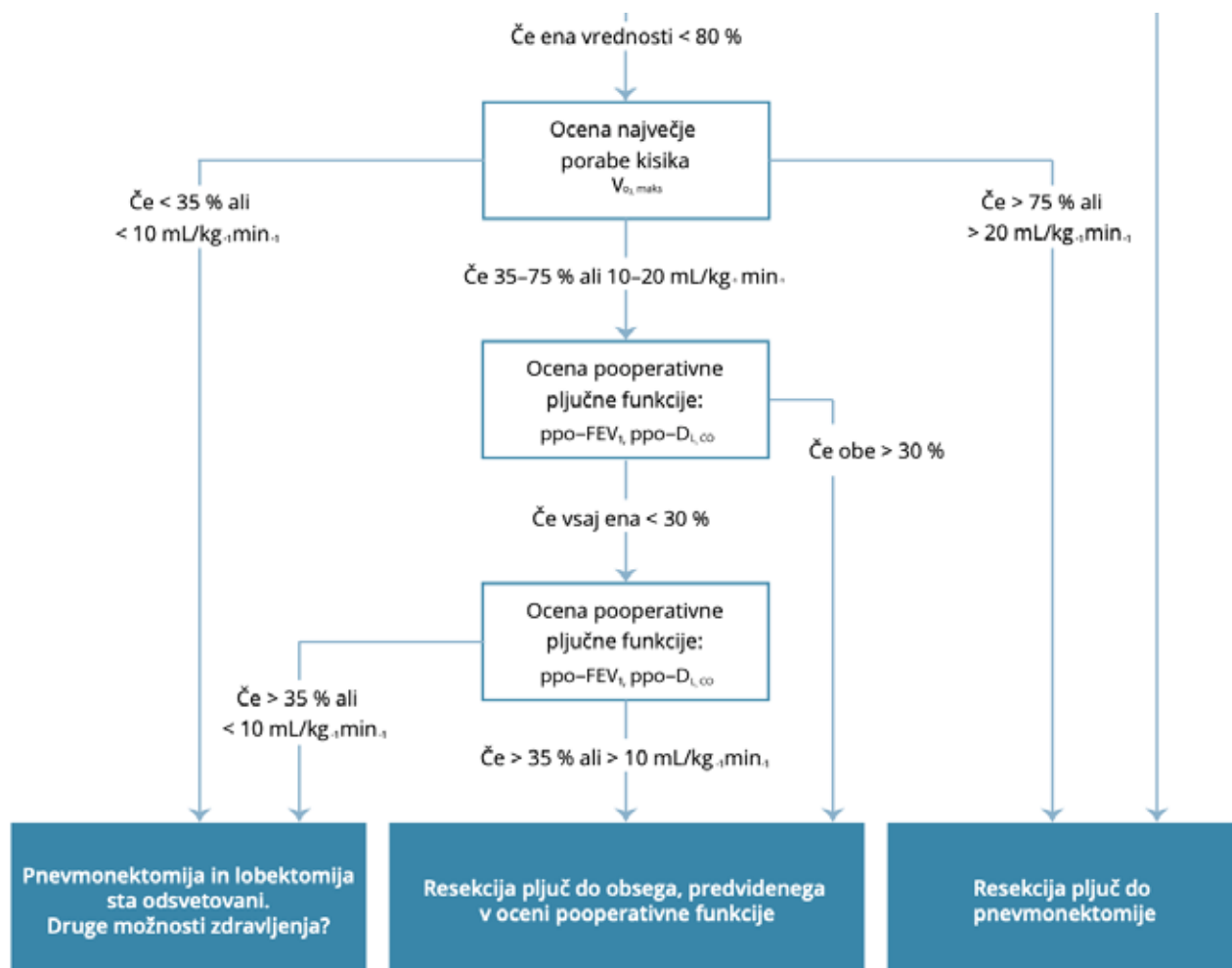


a) pri tumorjih > 3 cm (predvsem pri adenokarcinomih z visoko metabolno aktivnostjo) je potrebna invazivna diagnostika

b) odvisno od lokalnega strokovnega znanja, da se upoštevajo minimalne zahteve za določitev stadija

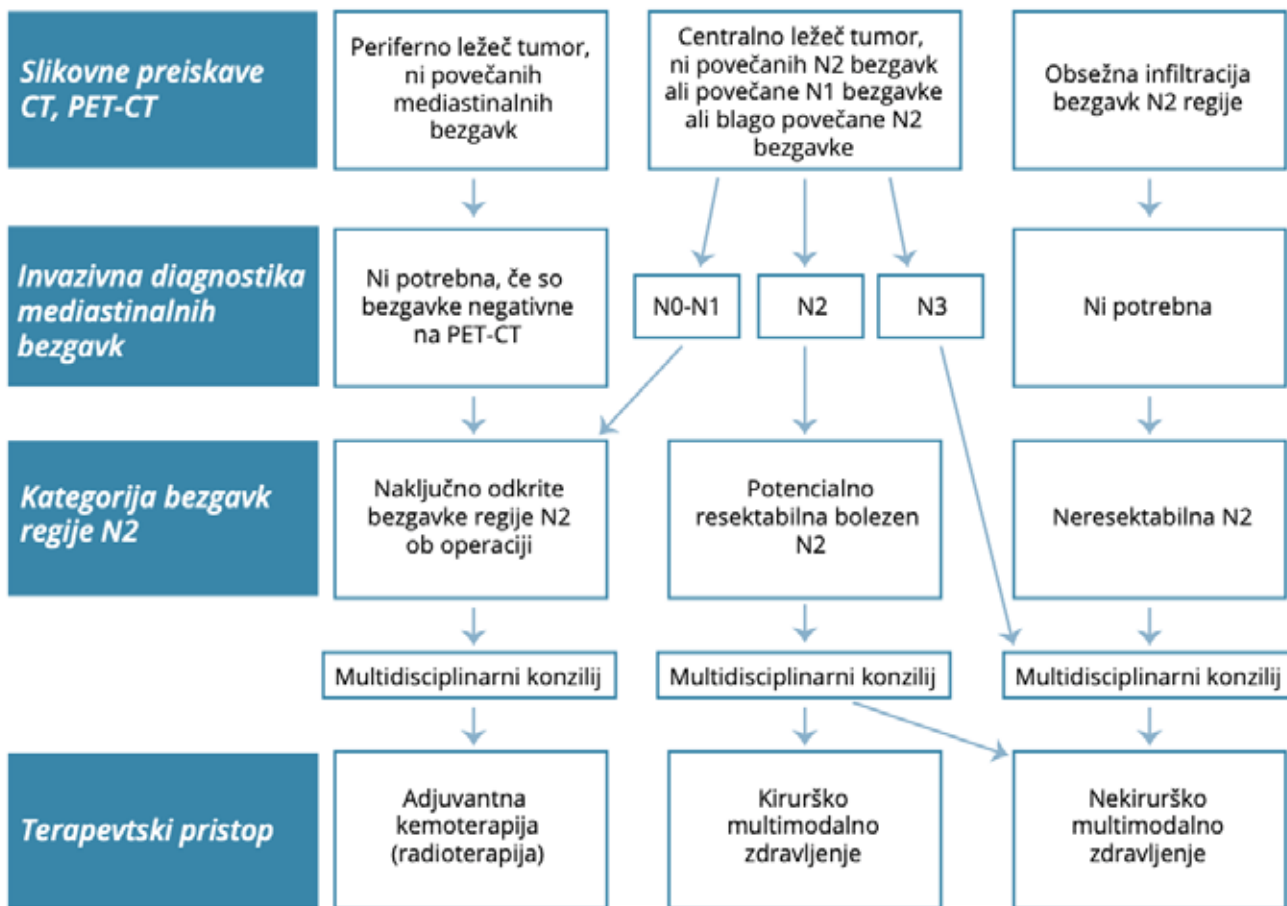
c) endoskopske tehnike so minimalno invazivne in so prva izbira, če je možnost za EBUS/ EUS tankoigelno aspiracijo

d) zaradi visoke prognostične napovedne vrednosti po ^{18}F -FDG PET CT-pozitivnih ali po CT-povečanih mediastinalnih bezgavk v primeru negativnega izvida z EBUS/EUS se priporoča videoasistirana mediastinoskopija (VAM)

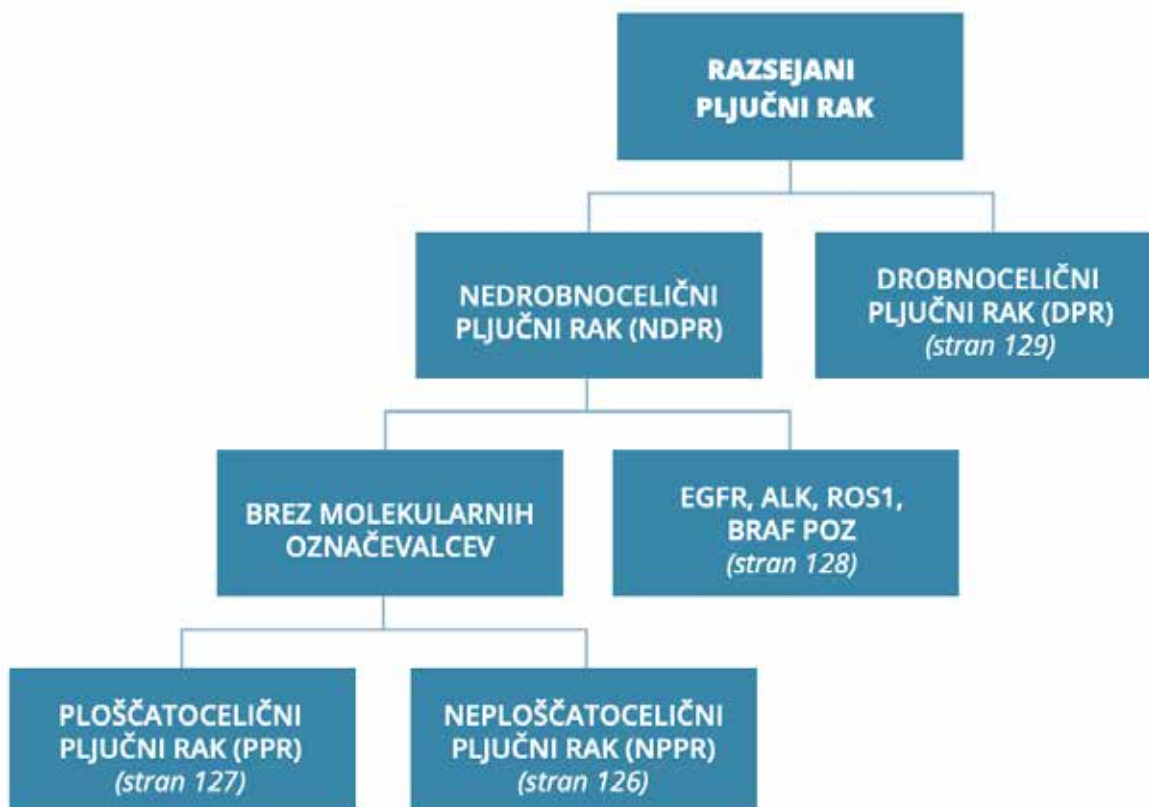
1. ALGORITEM ZA OCENO KARDIORESPIRATORNE REZERVE PRED RESEKCIJO PRI BOLNIKIH S PLJUČNIM TUMORJEM⁵⁸

ppo: predvidena po-operativna vrednost; FEV₁: količina izdihanega zraka v prvi sekundi; D_{L,CO}: difuzijska kapaciteta pljuč za CO;
V_{o₂,maks}: največja poraba kisika

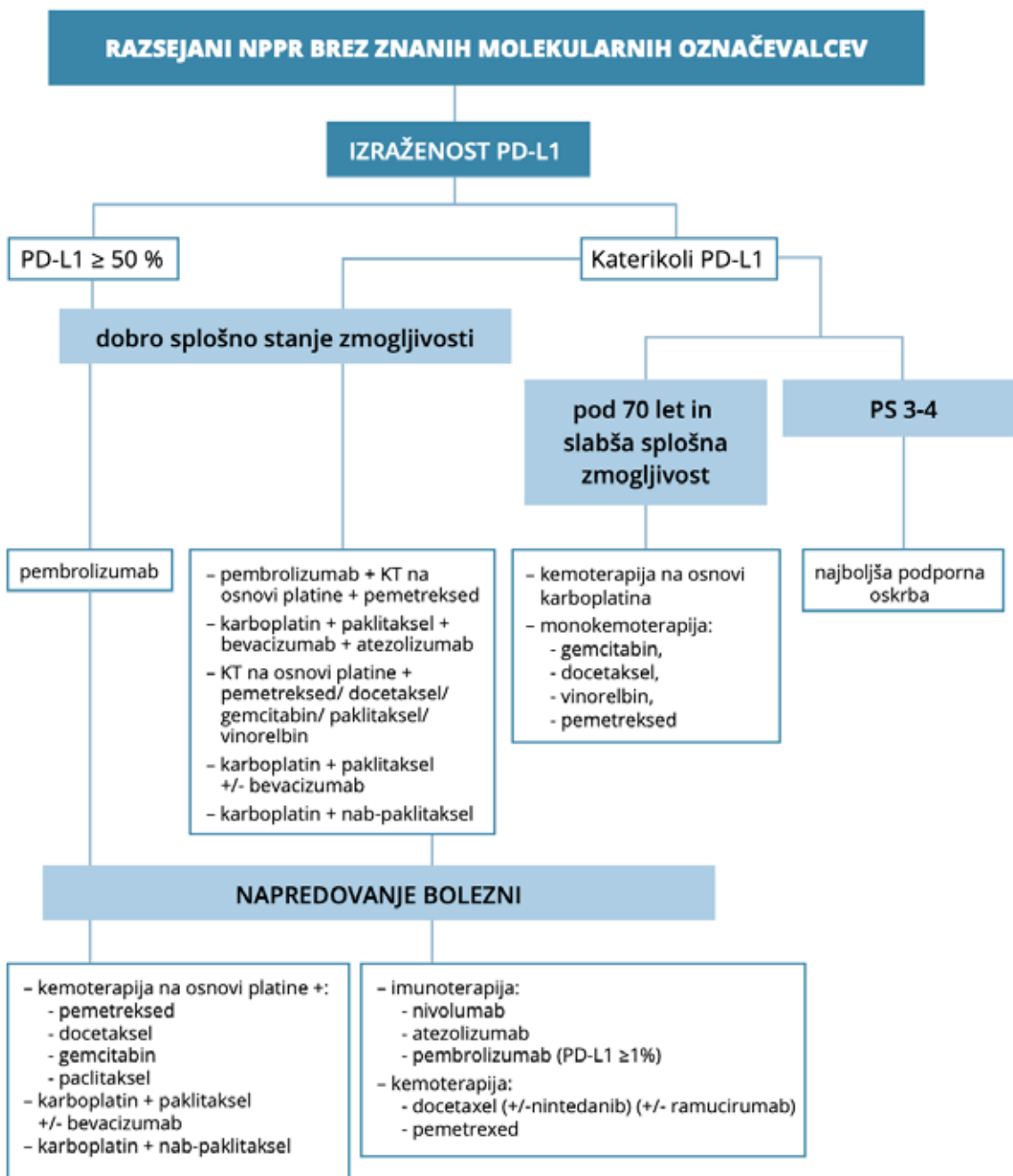
2. ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKOV Z LOKALNO NAPREDOVALIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM



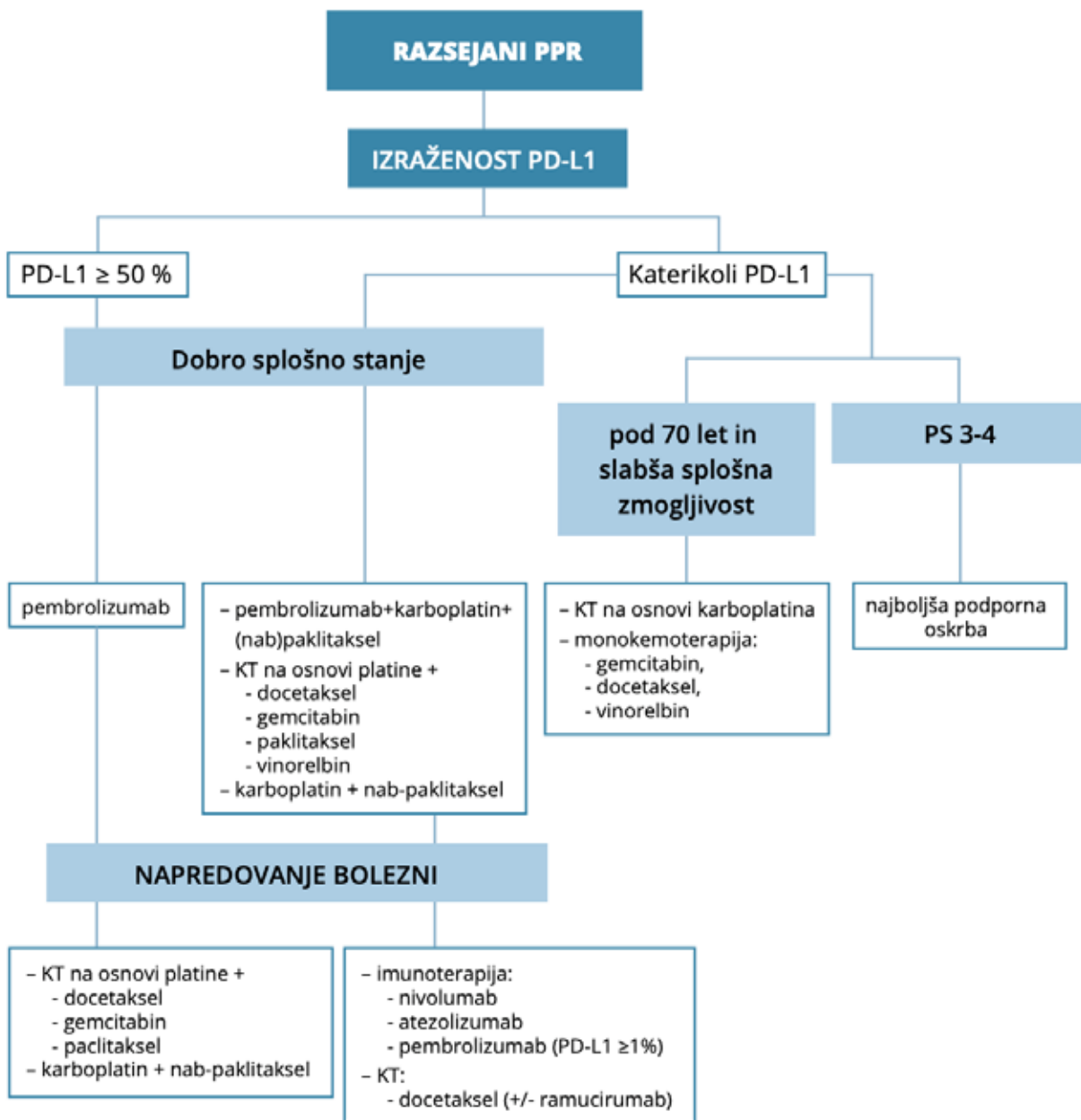
3. ALGORITEM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAZSEJANEGA PLJUČNEGA RAKA



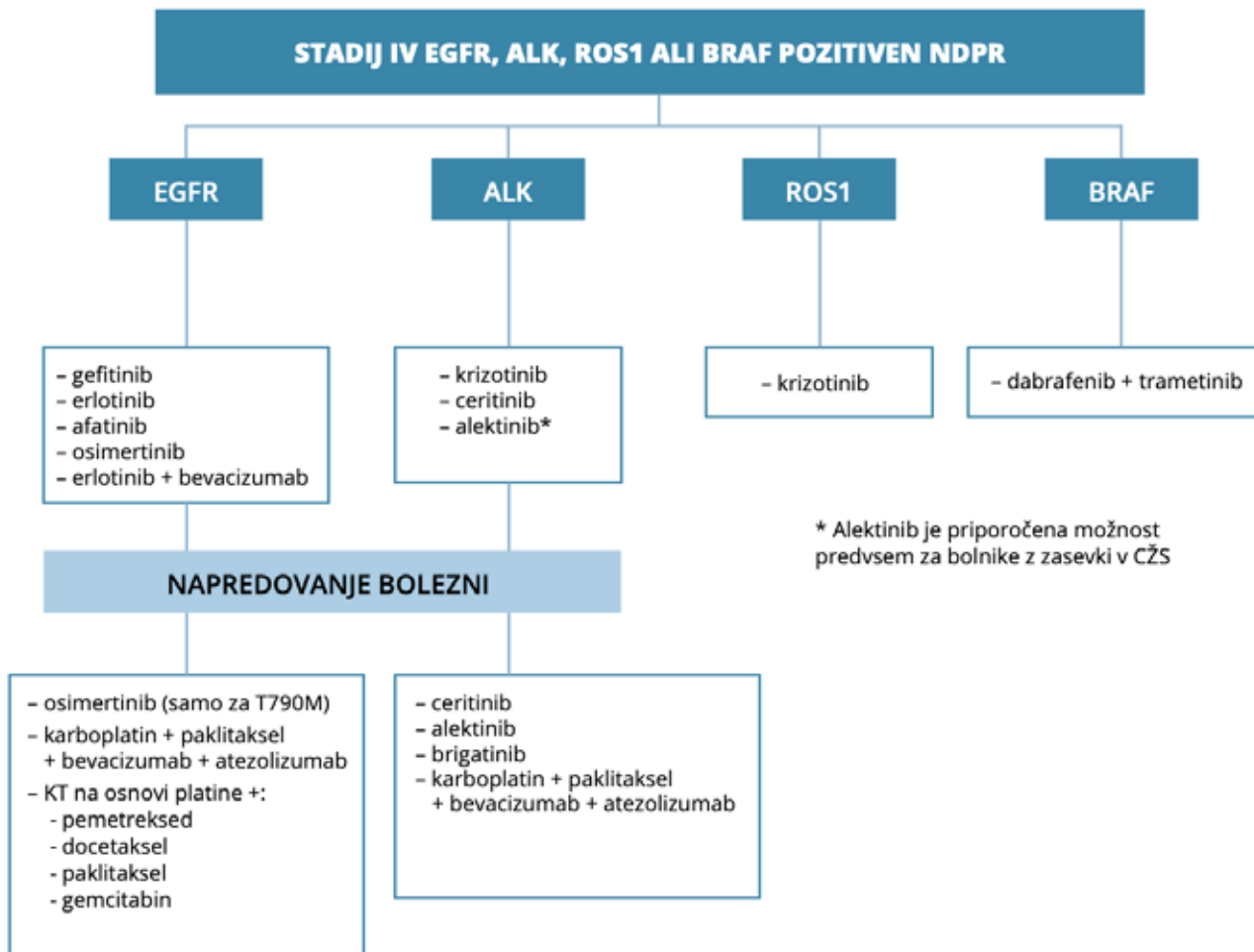
4. ALGORITEM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAZSEJANEGA NEPLOŠČATOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA BREZ ZNANIH MOLEKULARNIH OZNAČEVALCEV



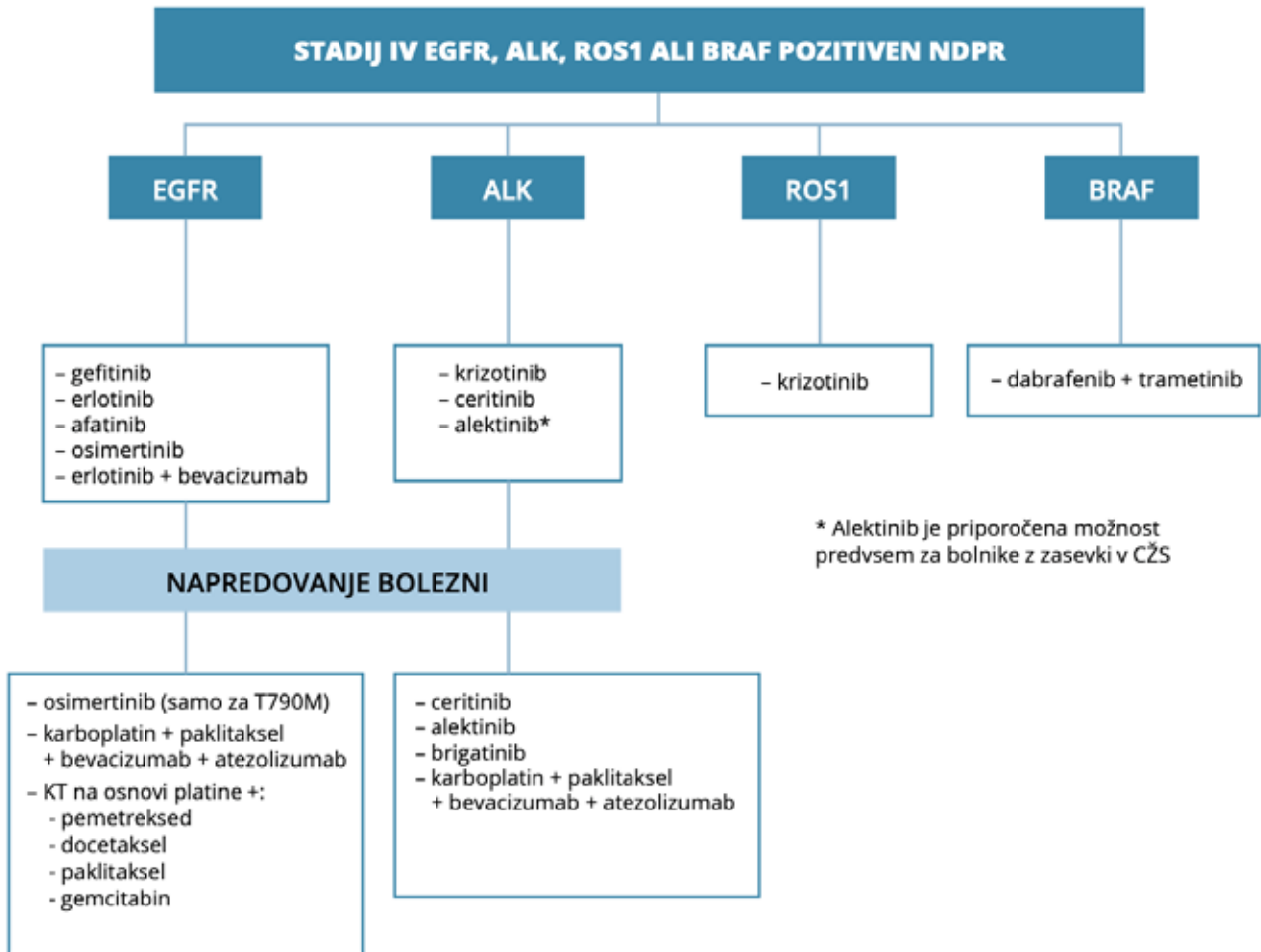
5. ALGORITEM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAZSEJANEGA PLOŠČATOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA



6. ALGORITEM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAZSEJANEGA EGFR, ALK, ROS1 IN BRAF POZITIVNEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA



7. ALGORITEM ZDRAVLJENJA DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

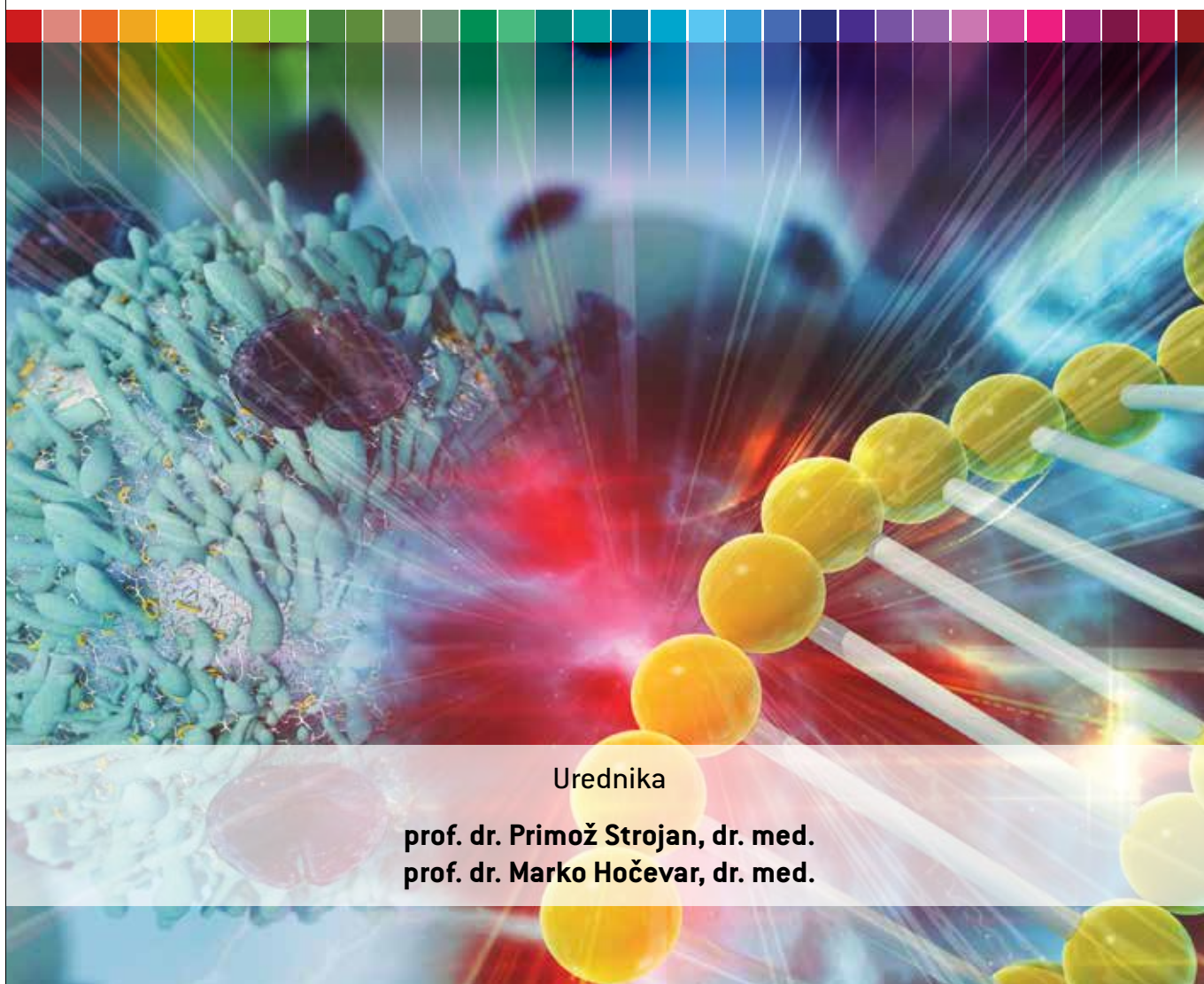


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojani, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal nov učbenik Onkologija, ki ponuja celovit vpogled v področje onkologije: od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Izdan je v elektronski obliki (pdfformat). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitve kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

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

Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana (www.onko-i.si/onkologija). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

V skladu z Nacionalno strategijo odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji revija Onkologija podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov. Odprti podatki so dragocen potencial za nadaljnjo rabo in omogočajo preverjanje ter ponovljivost znanstvenih sklepov. Objava lastnih podatkov je priporočljiva, vendar se zanjo odloča vsak avtor sam. Uredništvo revije avtorjem omogoča tehnično podporo pri shranjevanju podatkov v repozitoriju DIRROS. V kolikor so podatki občutljive narave (varovanje intelektualne lastnine oz. ne razkrivanja ogroženih skupin ipd.), so mogoče tudi druge oblike dostopa/zaščite: anonimizacija, kontroliran in reguliran dostop. Zbirka podatkov dobi svoj kataložni zapis v COBISSu, svojo tipologijo (2.20 - zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus)

ter stalni identifikator DOI. Avtorji raziskovalnih podatkov pri tem obdržijo materialne avtorske pravice.

Avtor za objavo raziskovalnih podatkov lahko po svoji presoji izbira tudi med vsemi drugimi primernimi repozitoriji. Obsežen seznam je dosegljiv na spletnih straneh Registra repozitorijev raziskovalnih podatkov (www.re3data.org). Če svojih podatkov avtor ne želi objaviti v podatkovnih repozitorijih, ti pa so potrebni pri preverjanju znanstvenih sklepov prispevka, mora te podatke pri predložitvi prispevka uredništvu oddati dodatno. Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

Honorarji avtorjev in stroški objav

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko

povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovenščini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami ((1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al. Elektronske povezave je treba preveriti.

Primeri za citiranje literature:

Primer za knjigo:

- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2005.

Primer za poglavje iz knjige:

- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, urednik. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Primer za članek iz revije:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract 2001; 50: 589–94.

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. Globe 1998; 2: 8–10.

Primer za članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. Br Med J 2001; 322: 27–8.

Primer za članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Primer za članek iz zbornika referatov:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

- Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Primer za elektronske vire:

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 13. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.equatornetwork.org/>.
- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15. 7. 2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Primer za zaključeno znanstveno zbirko podatkov:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP_KAJEN06_V1

Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 6.5.2020

Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

1 – THE EDITORIAL POLICY

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 into English.

With the aim of facilitating a rapid communication 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.

Ethical Standards

The editorial board of the journal acts in accordance with the applicable guidelines and recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the World Association of Medical Editors (WAME), and the Open Access Scholarly Publishers Association in collaboration with Directory of Open Access Journals (DOAJ), COPE, and WAME. These guidelines and recommendations define the mutual roles of all the participants in the publication process, i.e. the authors, editors and editorial board, reviewers, and the publisher.

Open access and copyright policy

Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (<https://revijaonkologija.si/>) and Institute of Oncology Ljubljana's website (www.onko-i.si/onkologija/). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

The *Onkologija* journal supports open access to research data. Open data has valuable potential for continued use and allows research findings to be verified and reproduced. Authors are encouraged to publish their research data, but the decision is up to every author. The journal's editorial board encourages and allows storing of data in the DIRROS repository while providing authors with technical support. Authors retain copyright to their research data.

Nevertheless, authors may, at their own discretion, choose any other suitable repository to publish their data. A comprehensive list of repositories is available on the Registry of Research Data Repositories website (www.re3data.org). If an author does not wish to publish their data in a repository, but this data is required to verify the findings, the author must provide this data when submitting their paper to the editorial board. Authors who use existing data

sources in their research are required to cite them properly.

Payment of authors and publication charges

Authors receive no payment for the publication of their articles. There are no publication fees charged to the authors.

2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Manuscripts should be written in the Slovene language. The title, abstract, and keywords of a manuscript must also be provided in the English language. The texts are to be submitted in .DOC, .DOCX, or .ODT format.

Specification of the manuscript typology

The journal *Onkologija* publishes original scientific articles, review articles, professional articles, guidelines, case reports, and event reports.

The editorial board classifies a manuscript according to the applicable typology in the COBISS system (accessible at http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_eng.pdf). The typology can be proposed by the author; however, the final decision is made by the editor in chief.

Typology of documents/works for bibliography management in the COBISS system:

1.01 Original scientific article

An original scientific article is the first-time publication of original study results that allows for the study to be reproduced and the findings re-examined. As a rule, the article is to be organized either according to the IMRaD scheme for experimental studies, or in a descriptive manner when dealing with descriptive areas of science.

1.02 Review article

A review article is an overview of the most current works covering a specific subject area, or works by an individual researcher or group of researchers that is aimed at summarizing, analysing, evaluating, or synthesizing previously published information. A review article is aimed at providing new syntheses which also incorporate the results of the author's own research. In the preparation of a review article, the author can make use of international standards to present the results of the literature review they have conducted (e.g. PRISMA).

1.03 Short scientific article

A short scientific article is an original scientific article that may omit certain elements of the IMRaD scheme, providing a brief summary on the findings of either a completed original study or a work still in progress. Also falling into this category are brief reviews and previously published works with the characteristics of a short scientific article.

1.04 Professional article

A professional article presents already known data, drawing emphasis on the applicability of the results from original studies and the communication of knowledge.

Title page

The title page is the front page of a manuscript. It can exceed the length of a single page if so required.

The title page must include the title, authors, abstract, and keywords provided in the Slovene and English languages.

Title

A concise and informative title must be provided in the Slovene and English languages. Should the title exceed 100 characters, a short title must be provided, limited to 100 characters including spaces.

Authorship

The manuscript must include the names of the authors, accurately providing their academic and professional titles and the complete address of the affiliated institution, institute, or clinic where the manuscript was drawn up. The contact information of the corresponding author must also be provided (phone number, email address, and physical address).

If two or more authors are given, the authors are obliged to specify each author's contribution to the manuscript, as is specified in the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The authors have to meet the following authorship criteria:

- Contribute to the conception and design or the analysis and interpretation of data;
- Intellectually conceive or critically review the manuscript;
- Agree on the final version of the manuscript;
- Take responsibility for the credibility of the manuscript.

Abstract

All scientific and professional articles must be equipped with an abstract. The abstract is written by the author themselves. The abstract should be placed on the front page, between the title and the text. It must not exceed the length of 250 words, and should be written in third person. It should be understandable on its own without the reader having to read the entire article. As a rule, the abstract should be structured as a single paragraph; only in exceptional cases may it comprise more than one paragraph. In the manuscript, the Slovene abstract must be followed by an English abstract. The author should provide the translation themselves.

The abstract summarizes the essence of the manuscript, specifies the aims and objectives, and describes the methods used, research techniques, and scientific approach. The crucial study results addressing the research problem and purpose of the study must be described. In quantitative studies, the result value and level of statistical significance must also be included. Only conclusions based on the data obtained in the study may be presented. The applicability of the findings also has to be clarified, along with the importance of further research required for a better understanding of the research problem. Positive and negative findings should be presented to the same extent.

Keywords

The abstract must be followed by keywords (up to six) signifying the content of the work. The keywords should be simple expressions (words and phrases) in the nominative singular case, and should be provided in the Slovene and English languages.

Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited

statement. References in the text, images, and tables should be provided in parentheses with Arabic numerals ((1), (2, 3), or (4-7)). References that only appear in tables and images must be enumerated according to the order in which they appear in the text. Not to be included as references are abstracts and personal agreements (the latter can be mentioned in the text). A list of the literature cited should be appended at the end of the manuscript.

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

The names of all the authors must be provided. If there are more than six authors, reference the first six authors and abbreviate the remaining authors to et al. Electronic links must be checked.

Examples of literature referencing:

Example for a book:

- Premik M. *Uvod v epidemiologijo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ. *A dictionary of virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Example for a book where the author is an organization:

- World Health Organization, Regional Office for Europe. *Air quality guidelines for Europe*. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2005.

Example for a chapter in a book:

- Goldberg BW. *Population-based health care*. V: Taylor RB, urednik. *Family medicine*. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Example for a journal article:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe* 1998; 2: 8–10.

Example for a journal article where the author is an organization:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population-based study. *Br Med J* 2001; 322: 27–8.

Example for an article from a journal supplement with a volume and number:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Example for master's theses, doctoral dissertations, and Prešeren awards:

- Bartol T. *Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija*. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. *Enhancing the Quality and Trans-*

parency of Health Research [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2016 s spletne strani: <http://www.equator-network.org/>.

- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15.7.2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Example for research data:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP_KAJEN06_V1

Tables

Tables should adequately accompany the manuscript. They must be compiled in either Excel or Word. They must consist of rows and columns intersecting in cells. Enumerate them according to the order in which they appear, with each table referenced in the text. A table must be equipped with a concise title. A table key should provide all the acronyms, abbreviations, and non-standard values appearing in the table.

Images, illustrations, and photographs

Images must be professionally created and provided in separate files of the best possible quality. Their location in the text must be clearly marked.

Letters, numbers, or symbols used in the images must be clear, unified, and large enough to be readable in a downsized image. Handwriting in images is impermissible.

Each image must be referenced in the text. The text accompanying the image must include the title of the image, and an explanation of its content. The image should be understandable without the accompanying text. All abbreviations used in the image must be explained. The use of abbreviations in the accompanying text is not allowed. Accompanying texts should be included at the location of the image in the text.

For photographs disclosing a patient's identity, provide an informed consent signed by the patient.

Units of measure

Units of measure must be in accordance with the International System of Units (SI).

Acronyms and abbreviations

Avoid using acronyms and abbreviations, with the exception of international symbols for units of measure. The title and abstract must not include acronyms. In the first occurrence of an expression that is to be substituted with an acronym, the full form should be provided, followed by the acronym enclosed in parentheses. In the text that follows, use the acronym instead of the full expression.

3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The corresponding author must submit the manuscript electronically using the Open Journal System (OJS) available at: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

The authors should adhere to the accepted guidelines and fill in all the sections given. To maintain the anonymity of the review process, the author shall be obliged to submit the manuscript in e-form via the web system of the journal in two separate files:

1. Title page that includes:

- title of the article;
- authors in the order in which they must be listed in the article;
- complete information about all authors (surname, name, level of education, habilitation title, employment, e-address) and information about the correspondence author.

2. Text of the manuscript

is anonymised and includes the title (without mentioning any authors and contact information), extract, key words, text of the article in the prescribed structure, and source literature. If the article also includes illustrative material (images, photos, illustrations, etc.), we kindly ask the authors to submit each piece separately. Their location in the text should be clearly marked.

Further, the authors must also submit a **form with the following statements:** Authorship and originality statement, Copyright and license statement, Conflicts of interest statement, Funding, Statement on the potential risk to human or animal research subjects, Acknowledgments. The statements must be signed by all authors. Forms with the statements are available at <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions/>.

Prior to their publication, all works undergo a double-blind peer review process organized independently by the editorial team.

Editorial decisions about a manuscript are based on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. The journal has an obligation to its readers and patients to ensure that the research published is accurate and that it adheres to the highest ethical standards.

The peer reviewing process plays an essential role in the editorial board's decisions, and is indispensable in ensuring the professionalism and quality of an article. The professional opinion of a peer reviewer helps an editor decide on the publication, and provides the author with feedback.

Based on their objectivity and scientific knowledge, peer reviewers are carefully selected by editors to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of a written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript, and to identify and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, citation manipulation, and data falsification or fabrication. In the process of identifying and dealing with allegations of research misconduct, the journal, editors, and reviewers abide by COPE's guidelines.

The identities of the reviewer and the author remain undisclosed to each other throughout the review process.

After the peer review, the manuscript is returned to the author for correction approval, consideration, and the preparation of a clean copy. The author is obliged to review the improvements, take them into consideration to the largest extent possible, and amend the article within a deadline set by the editors. Should the author fail to return the article within the set deadline, the article shall be rejected. If the author does not take into account any of the proposed improvements, they must provide in writing the reasons for having done so.

The editors send the clean copy to a proofreader.

After the review, the text is formatted by a designer. The author receives the first print and is requested to identify any typing errors. The corrections are to be returned within three days; otherwise, the editors shall deem that the author agrees with the first print.

EDINI

zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje

NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN^{1, 2, 3}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezní. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uprablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pneumonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati v grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroiiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pneumonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelitid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaji, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboza, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 16.1.2020 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 16.1.2020. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 10.4.2020. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 10.4.2020.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Pomaga spreminjati pričakovanja o preživetju

- pri metastatskem NSCLC^{*,1,2}
- in napredovalem melanomu³

*NSCLC – non-small cell lung cancer

Reference: 1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et. al.; for the KEYNOTE-189 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. 2. Keytruda EU SmPC 3. Hamid O, Robert C, Daud A, et. al. 5-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 2019; 30: 582–588.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovelega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovelega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovelega ali metastatskega ploščatoceličnega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovelega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim rakom ali HNSCC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdruženim urotelijskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 5.884 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,3 mesece (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (20 %) in diareja (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35%), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** 24. marec 2020.



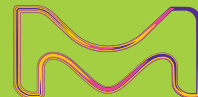
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50

Vse pravice pridržane

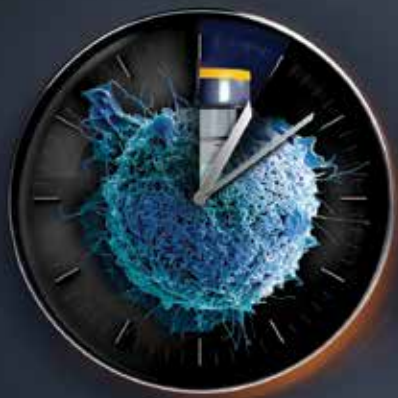
Pripravljeno v Sloveniji, april 2020; SI-KEY-00091 EXP: 04/2020

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG protitelo.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmjerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

CABOMETRYX® (kabozantinib) tablete

60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETRYX® pomembno
izboljša PFS, OS in ORR v drugi
liniji zdravljenja napredovalega
karcinoma ledvičnih celic¹

✓ PFS²
✓ OS²
✓ ORR²

ORR: objektivna stopnja odziva; OS: celokupno preživetje; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni

Referenci: 1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):917-27. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometryx.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

CABOMETRYX 20 mg filmsko obložene tablete
CABOMETRYX 40 mg filmsko obložene tablete
CABOMETRYX 60 mg filmsko obložene tablete
(kabozantinib)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (KLC) pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom ter pri odraslih bolnikih po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endoteljski rastni faktor (VEGF). V monoterapiji zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCK) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Pri bolnikih s KLC in HKC je priporočeni odmerek 60 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik več nima kliničnih koristi od terapije ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Pri sumu na neželene reakcije na zdravilo bo morda treba zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Če je treba odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg na dan in nato na 20 mg na dan. Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevzdržni toksičnosti 2. stopnje. Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko čez čas postali resni ali nevzdržni. V primeru pojva neželenih učinkov 1. in 2. stopnje, ki jih bolnik prenaša in jih je možno enostavno obravnavati, prilagodite odmerjanje običajno ni potrebna. Treba je uvesti podporno oskrbo. V primeru pojva neželenih učinkov 2. stopnje, ki jih bolnik ne prenaša in jih ni mogoče obravnavati z zmanjšanjem odmerka ali podporno oskrbo, je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izvenijo do ≤ 1. stopnje, uvesti podporno oskrbo in razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z zmanjšanim odmerkom. V primeru pojva neželenih učinkov 3. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izvenijo do ≤ 1. stopnje, uvesti podporno oskrbo in ponovno uvesti zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. V primeru pojva neželenih učinkov 4. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, uvesti ustrezno zdravniško oskrbo, in če neželeni učinki izvenijo do ≤ 1. stopnje, ponovno uvesti zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če neželeni učinki ne izvenijo, je treba trajno prenehati z uporabo zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno **ledvično okvaro** je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z blago **okvaro jeter** odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) priporočil za odmerjanje ni možno podati. Pri teh bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) uporaba kabozantiniba ni priporočljiva. **Način uporabe:** Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno drobiti. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila in 1 uro po tem ničesar ne jedo. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Večina dogodkov se pojavi zgodaj v teku zdravljenja, zato mora zdravnik bolnika v prvih 8 tednih zdravljenja skrbno spremljati, da oceni, ali je treba odmerek prilagoditi. Dogodki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokalemijo, trombotično poptenje, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodesezestije (PPES), proteinurijo in gastrointestinalne dogodke (bolečine v trebuhu, vnetje sluznice, zaprtje, driska, bruhanje). Pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom je priporočljivo izvesti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin), vrednosti skrbno spremljati med zdravljenjem in po potrebi prilagoditi odmerek. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov jetrne encefalopatije. Bolnike, ki imajo vnetno bolezen črevesja (npr. Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis, peritonitis, divertikulitis ali apendicitis), ki imajo tumorsko infiltracijo prebavil ali so imeli pred posegom na prebavnih zapletje (zlasti v povezavi z zapoznelim ali nepopolnim celjenjem), je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov perforacij in fistul, vključno z abscesi in sepsa. Trajna ali ponavljajoča se driska med zdravljenjem je lahko dejavnik tveganja za nastanek analne fistule. Uporaba kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri

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

katerih se pojavi gastrointestinalna perforacija ali fistula, ki je ni možno ustrezno obravnavati, prekiniti. Driska, navzea/bruhanje, zmanjšanje apetita in vnetje ustne sluznice/bolečina v ustni votlini so nekateri od najpogostejše poročanih neželenih učinkov na prebavila. Nemudoma je treba uvesti ustrezne medicinske ukrepe, vključno s podpornim zdravljenjem z antiemetiki, antidiariki ali antacidi, da se prepreči dehidracija, neravnovesje elektrolitov in izguba telesne mase. Če pomembni neželeni učinki na prebavila vztrajajo ali se ponavljajo, je treba predositi o prekinitvi odmerjanja, zmanjšanju odmerka ali trajni ukinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav venske tromboembolije, vključno s pljučno embolijo, in arterijske tromboembolije ali imajo te dogodke v anamnezi. Z uporabo je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni znaki zapletov tromboembolije. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom, ki hudo krvavijo, ali pri katerih obstaja tveganje za hudo krvavitev. Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo kabozantiniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizem. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmerek prilagoditi glede na resnost trombotično poptenje. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim kirurškim posegom, vključno z zobozdravstvenim, če je mogoče. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč. Pred uvedbo kabozantiniba je treba dobro obvladati krvni tlak. Med zdravljenjem je treba vse bolnike spremljati za pojav hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. V primeru trodnevne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerek kabozantiniba zmanjšati. Z uporabo je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali trodnevna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanimu odmerku kabozantiniba. V primeru hipertenzijske krize je treba zdravljenje prekiniti. Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Nadaljevanje zdravljenja naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje. V času zdravljenja je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati. Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom reverzibilne posteroorne levkoencefalopatije (RPLS), znan tudi kot sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Na ta sindrom je treba pomisliti pri vseh bolnikih s številnimi prisotnimi simptomi, vključno s epileptičnimi napadi, glavobolom, motnjami vida, zmedenostjo ali spremenjenim mentalnim delovanjem. Pri bolnikih z RPLS je treba zdravljenje prekiniti. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanim intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike, in pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pojavnostjo elektrolitskih nepravilnosti (vključno s hipokalemijo, hiperkalemijo, hipomagnezijo, hipokalcemijo in hiponatremijo), zato je priporočljivo spremljati biokemijske parametre in po potrebi uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje v skladu s standardno klinično prakso. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po končanju terapije morajo tako bolniki in bolnice kot tudi njihovi partnerji uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Kabozantiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Matere med zdravljenjem s kabozantinibom in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti. Zdravljenje s kabozantinibom lahko predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah. **INTERAKCIJE** Kabozantinib je substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soča grenivke) je

potrebna previdnost. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov želičnega izvora iz šentjanževke) se je treba izogibati. Razmisliti je treba o sočasni uporabi alternativnih zdravil, ki CYP3A4 ne inducirajo in ne zavirajo ali pa inducirajo in zavirajo le neznatno. Pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) je potrebna previdnost, saj lahko povzročijo povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili, vendar pa se priporoča dodatna kontracepcijska metoda (pregradna metoda). Zaradi visoke stopnje vezave kabozantiniba na plazemske beljakovine je možna interakcija z varfarinom v obliki izpodrivanja s plazemskih beljakovin, zato je treba spremljati vrednosti INR. Kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom.

NEŽELENI UČINKI Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometryx. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s KLC so bili driska, hipertenzija, dehidracija, hiponatremija, navzea, zmanjšanje apetita, embolija, utrujenost, hipomagnezija in PPES. Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s KLC so bili driska, hipertenzija, utrujenost, zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti ALT, navzea, zmanjšanje apetita, PPES, paragevzija, zmanjšanje števila trombocitov, stomatitis, anemija, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, dispneja in konstipacija. Najpogostejši resni neželeni učinki katere koli stopnje v populaciji bolnikov s HKC so bili jetrna encefalopatija, PPES, astenija in driska. Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s HKC so bili driska, PPES, utrujenost, zmanjšanje apetita, hipertenzija in navzea. **Zelo pogosti (≥ 1/10):** anemija, hipotiroidizem, zmanjšani apetit, hipomagnezija, hipokalemija, paragevzija, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitve, disfonija, dispepsija, kašelj, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, konstipacija, bolečine v trebuhu, dispneja, bolečina v zgornjem predelu trebuha, PPES, izpuščaji, bolečine v okončinah, utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferni edem, zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT v serumu, zvišanje vrednosti AST. **Pogosti (≥ 1/100, < 1/10):** absces, trombotično poptenje, nevotropenja, dehidracija, hipokalunemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, hiperkalemija, hiperbilirubinemija, hiperlipidemija, hipoglikemija, periferna senzorična nevropatija, tinitus, venska tromboza, arterijska tromboza, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija, fistula, gastroezofagealna refleksna bolezen, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, jetrna encefalopatija, pruritus, alopecija, suha koža, akneformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak, mišični krči, artralgijska, proteinurija, zvišanje vrednosti ALP v krvi, GGT, kreatinina v krvi, amilaze, lipaze, holesterola v krvi, zmanjšanje števila belih krvnih celic. **Občasni (≥ 1/1000, < 1/100):** limfopenija, konvulzije, pankreatitis, glosodinja, holestatični hepatitis, osteonekroza čeljusti, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi, zapleti z ramami. **Neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):** možganska kap, miokardni infarkt, anevrizem in disekcije arterij. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. **Režim izdaje:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gosse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francija. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!** CAB-30109

 **IPSEN**
Innovation for patient care

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
CAB1219-05, december 2019

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 236 47 05

Vsaka dan štejeje*¹⁻⁹

LONQUEX[®]

ipegefilgrastim

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex[®]

Ime zdravila Lonquex 6 mg raztopina za injiciranje **Kakovostna in količinska sestava** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg ipegefilgrastima* v 0,6 ml raztopine. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg ipegefilgrastima. Učinkovina je kovalentni konjugat filgrastima** z metokspolietilenglikolom (PEG) z veznim ogljikovim hidratom. **Farmacevtska oblika** raztopina za injiciranje (injekcija), bistra, brezbarvna raztopina. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Lonquex je indicirano pri odraslih za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieločne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **Povzetek odmerjanja in načina uporabe** *Odmerjanje* Za vsak cikel kemoterapije se priporoča en 6 mg odmerek ipegefilgrastima (ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Lonquex), približno 24 ur po citotoksični kemoterapiji. *Način uporabe* Raztopina se injicira subkutano (s.c.). Injekcije je treba dajati v trebuh, nadlaket ali stegno. Prvo injiciranje zdravila Lonquex je treba izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov** *Sledljivost* Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolniško kartoteko. *Splošno* Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno kemoterapijo. Zdravila Lonquex ne smete uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja. *Alergijske reakcije in imunogenost* Pri bolnikih, preobčutljivih na GCSF ali derivate, obstaja tudi tveganje za preobčutljivostne reakcije na ipegefilgrastim zaradi možne navzkrižne reaktivnosti. Zaradi tveganja navzkrižne reakcije zdravljenja z ipegefilgrastimom pri teh bolnikih ne smete uvesti. *Hematopoetski sistem* Zdravljenje z ipegefilgrastimom ne prepreči z mielosupresivno kemoterapijo povzročene trombocitopenije in anemije. Ipegefilgrastim lahko povzroči tudi reverzibilno trombocitopenijo. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Če posebej previdni moramo biti, kadar sta predpisana en sam kemoterapevtik ali kombinacija kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo. Pojavi se lahko levkocitoza. O neželenih učinkih, ki jih je mogoče pripisati neposredno levkocitozi, niso poročali. Zvišanje belih krvnih celic je v skladu s farmakodinamičnimi učinki ipegefilgrastima. Med zdravljenjem je treba v rednih presledkih spremljati število belih krvnih celic zaradi kliničnih učinkov ipegefilgrastima in možnosti za levkocitozo. Če število belih krvnih celic preseže $50 \times 10^9/l$ po pričakovani najnižji ravni, je treba z uporabo ipegefilgrastima takoj prenehati. *Bolniki z mieločno levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi* Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko spodbudi rast mieločnih celic in nekaterih nemieločnih celic *in vitro*. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih s kronično mieločno levkemijo, mielodisplastičnimi sindromi ali sekundarno akutno mieločno levkemijo, zato zdravila pri teh bolnikih ni dovoljeno uporabiti. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieločne levkemije od akutne mieločne levkemije. *Neželeni učinki, povezani z vranico* Po uporabi ipegefilgrastima so poročali o na splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in po uporabi GCSF ali derivatov so poročali občasnih primerih rupture vranice, vključno s smrtnimi primeri. *Neželeni učinki, povezani s pljuči* Po dajanju ipegefilgrastima so poročali o neželenih učinkih na pljuča, še zlasti o intersticijski pljučnici. Pojav pljučnih simptomov kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem delovanja pljuč skupaj z zvišanjem števila nevtrofilcev so lahko predhodni znaki sindroma akutne dihalne stiske pri odraslih (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). *Neželeni učinki, povezani z žiljem* Po uporabi GCSF ali derivatov so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracija. *Bolniki s srpastocelično anemijo* Srpastocelična kriza je povezana z uporabo GCSF ali derivatov pri bolnikih s srpastocelično anemijo. Zdravniki morajo zato ravnati previdno, ko dajejo zdravilo Lonquex bolnikom s srpastocelično anemijo, spremljati ustrezne klinične parametre in laboratorijske rezultate ter pazljivo spremljati možno povečavo ipegefilgrastima s povečanjem vranice in vazookluzivno krizo. *Hipokaliemija* Pojav se lahko hipokaliemija. Za bolnike s povečanim tveganjem za hipokaliemijo zaradi osnovne bolezni ali sočasnih zdravil se priporoča natančno spremljanje ravni kalija v serumu in dodajanje kalija, če je potrebno. *Glomerulonefritis* Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, lenograstim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. *Pomožne snovi z znanim učinkom* To zdravilo vsebuje sorbitol. **Povzetek medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zaradi možne občutljivosti mieločnih celic, ki se hitro delijo, na citotoksično kemoterapijo je treba zdravilo Lonquex dati približno 24 ur po uporabi citotoksične kemoterapije. Sočasne uporabe ipegefilgrastima in katerega koli kemoterapevtika pri bolnikih niso ocenili. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso ocenili pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, npr. derivate nitrozosocine. Možnosti medsebojnega delovanja z litijem, ki prav tako spodbuja sproščanje nevtrofilcev, niso posebej preučili. **Povzetek neželenih učinkov** Zelo pogosti neželeni učinki: navzea, mišično-skeletna bolečina. Pogosti neželeni učinki: trombocitopenija, hipokaliemija, glavobol, hemoptiza, kožne reakcije in bolečina v prsnem košu. Občasni neželeni učinki: levkocitoza, splenomegalija, preobčutljivostne reakcije, neželeni učinki na pljuča, pljučna hemoragija, reakcije na mestu injiciranja, zvišanje alkalne fosfataze v krvi in zvišanje laktatdehidrogenaze v krvi. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom** Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Datum zadnje revizije zdravila** 25. 07. 2019

SNV/LONX/20/0000

* Zdravilo Lonquex[®] je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieločne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

Reference: 1. Pettengell R, et al. Support Care Cancer 2008;16:1299-309. 2. daCosta DiBonaventura M, et al. Am Health Drug Benefits 2014;7:386-96. 3. Teuffel O, et al. Support Care Cancer 2012;20:2755-64. 4. Fortner BV, et al. J Support Oncol 2006;4:472-8. 5. Fortner BV, et al. Support Cancer Ther 2006;3:173-7. 6. Meza L, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract 2640. 7. Crawford J. Chapter 9. From: Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy DOI: 10.1007/978-1-59745-291-5_9, Edited by: D.S. Ettinger ©Humana Press, Totowa, NJ. 8. Li Y, et al. Blood. 2014;124:abstract 4960. 9. Lonquex[®] (ipegefilgrastim) SmPc, maj 2016.

Datum priprave informacije: april 2020

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex[®], ki je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmšiču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si. Samo za strokovno javnost.

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

MONALEESA-2 je randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična raziskava faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR + HER2- rakom dojke, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi liniji zdravljenja. V raziskavo je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 334 bolnic. V študiji je bil dosežen primarni cilj, dokazano je bila statistično značilna razlika v dolžini obdobja brez napredovanja bolezni (PFS), ki v skupini bolnic, ki so prejemale zdravilo Kisqali in letrozolu znašalo 25,3 meseca (mediana; 95% IZ: 23,0, 30,3) in v skupini bolnic, ki so prejemale placebo in letrozolu 16,0 meseca (mediana; 95% IZ: 13,4, 18,2).²

MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazano je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ožgenosti = 0,72; 95% IZ [0,57; 0,92]).³ Najdaljši PFS (33,6 meseca), je bil dosežen v skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta v prvi liniji zdravljenja.³

MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazano je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ožgenosti = 0,71; 95% IZ [0,53; 0,94]).⁷

* Razmerje inhibicije CDK4/CDK6 je med razpoložljivimi zaviralci CDK4/6 največje pri zdravilu KISOALI. KISOALI ima večjo aktivnost proti CDK4 v primerjavi s CDK6 in prednostno zavira CDK4.⁹

Najvišja koncentracija prostega ribocikliba, ki deluje na tumorske celice med razpoložljivimi zaviralci CDK4/6.³

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI[®]

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-luteinizirajoče hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1, 15, in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamajo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablete, ki so razpoložljive, zdravljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerka, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerki morajo biti ob običajnem času. **Prilagoditveni odmerki:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitve jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramski tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilagoditveni odmerki in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) priporočeni začetni odmerek 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostnik:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arsaide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična viszaralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično viszaralno boleznijo niso proučevali. **Neutropenija in hepatobilijarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusi vsakega 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusi na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje ≥ 2, so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanim vrednostmi AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izhodu/sloju priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerki ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajajimi intervali QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrežno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pektoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT (med drugim klorokin, halofantin), klorpromidin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izkušnje podaljšanje intervala QT v času zdravljenja z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejema pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe katerega koli zmerih zaviralca CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno če je spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenkih in rjavihovega, kar lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugega zdravila, ki ni inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, se posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je mremen do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcije z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimu, fentanilu, sildenafilu in tramadolu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi HR-HER2-ABG, dostopno dne 12.12.2019. 2. Verma S, O'Shaughnessy A, Burris HA in sod. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from Monaleesa-2. Breast Cancer Res Treat 2018; 170: 535-45. 3. Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR-HER2-advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;169(3):469-79. 4. Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; October 19-23, 2018; Munich, Nemčija. 5. Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib+ tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23 oktober 2018; Munich, Nemčija. 6. Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2, -3 and 7 Trials. Predstavljeno na: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14. 7. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. 8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. 9. Kim S, Tiedt R, Loo A, in sod. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. Oncotarget. 2018;9(31):35226-35240. 10. Chen P, Lee NW, Hu W, in sod. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2273-2281. 11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Februar 2020. 12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Updated results from the phase 3 MONALEESA-2 trial: ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology 2018;29:1541-7. 13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018;375:1738-48. 14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 3.2020. 15. Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of Oncology 2018; 29: 1634-57.



MOČNIN HITROST ZA VEČ ŽIVLJENJA

1-15

Zmanjšanje tumorja¹ in bolečine^{2,3} BOLEČINA
že po 8 tednih zdravljenja

Izboljšana ali vzdrževana kvaliteta življenja^{2,4-6}

Edini zaviralec CDK4/6 z dvema študijama z dokazi za podaljšanje življenje^{7,8}

Obdobje brez napredovanja bolezni Najdaljši PFS 33,6 meseca⁸

CDK4 > CDK6 KISQALI prednostno zavira CDK4.⁹

Najvišja koncentracija prostega zdravila¹⁰ >14x

JAKOST TABLET omogoča preprosto prilagajanje odmerka¹¹

ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+/HER2- raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (*LHRH – Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule⁽¹⁾
IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete⁽²⁾

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

Setava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg oz. 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1, 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. Prilaganja odmerkov: Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. **Posebne skupine bolnikov:** *Starejši:* Prilaganje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1,2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. **Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltniti cele.** **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. **Hematološke bolezni:** Pri nevotropiji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **ILD/pnevmonitis:** Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. **Okužbe:** Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) **Laktoza:** Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nefinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:** Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaji, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je od nje na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 13.02.2020

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

IBR-04-20 "Samo za strokovno javnost"

HR+/HER2- = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 13.2.2020.