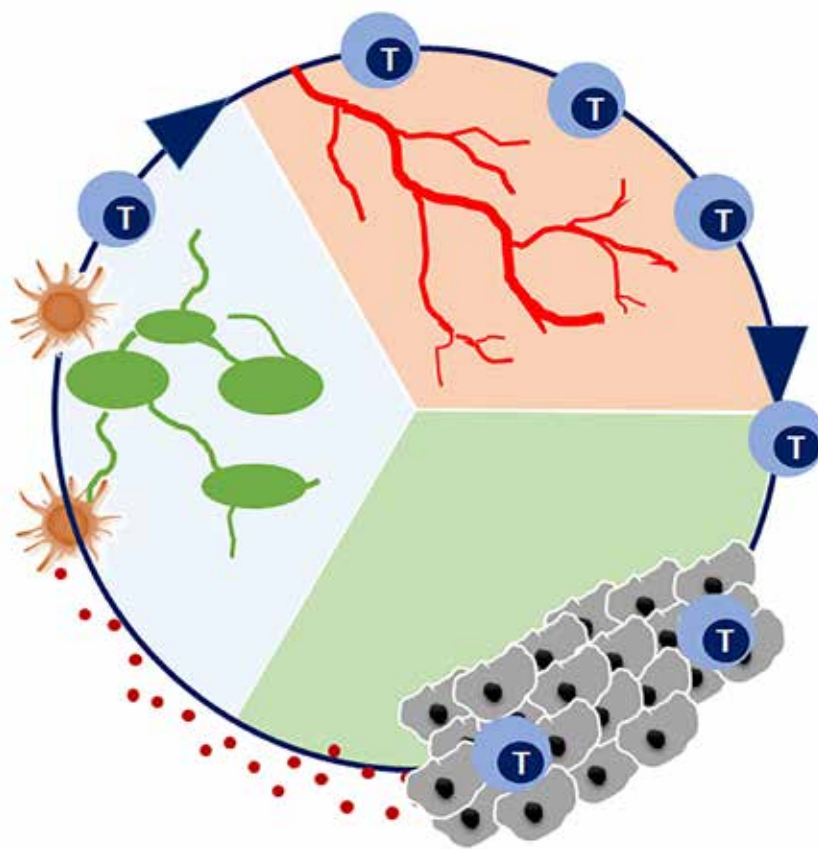


ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



Izvirni znanstveni članki

- 6 **Pojavnost klavstrofobije pri bolnikih v radioterapiji, pri katerih se uporablja fiksacijska maska / Occurrence of claustrophobia in patients undergoing radiotherapy that require an immobilization mask**
Nena Galunič, Barbara Petrovič, Andreja Cirila Škufca Smrdel, Valerija Žager Marcius
- 10 **Vrednotenje zadovoljstva bolnikov z radioterapevtskimi storitvami na Onkološkem inštitutu Ljubljana / Evaluation of patient's satisfaction with radiotherapy services at Institut of Oncology Ljubljana**
Valerija Žager Marcius
- 18 **Karcinoma možganskih ovojnic in rak dojke: 11-letni rezultati zdravljenja z obsevanjem / Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: 11-year treatment outcomes with radiation therapy**
Tanja Žnidarič, Ivica Ratoša
- 28 **Vloga Bolnišničnega registra raka Onkološkega inštituta Ljubljana / The role of Hospital-based Cancer Registry of the Institute of Oncology Ljubljana**
Katarina Lokar, Vesna Zadnik, Maruška Ferjančič, Polona Škulj, Darja Strle, Tina Žagar

Pregledni strokovni članki

- 34 **DNA vaccine za zdravljenje raka / DNA vaccines for cancer treatment**
Špela Kos, Gregor Serša

Smernice

- 40 **Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke (1.del) / Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer (part1)**
Simona Borštnar, Ana Blatnik, Andraž Perhavec, Barbara Gazič, Barbara Vidregar – Kralj, Erika Matos, Ivica Ratoša, Janez Žgajnar, Kristijana Hertl, Marko Hočevar, Mateja Krajc, Nikola Bešič, Simona Borštnar, Snežna Paulin Košir, Tanja Marinko, Ulrika Klopčič

- 54** **Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu /**
Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with cervical carcinoma
Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo, Darja Arko, Sonja Bebar, Olga Cerar, Branko Cvjetičanin, Barbara Gazić, Brigita Gregorič, Urška Ivanuš, Borut Kobal, Manja Kobav, Leon Meglič, Maja Pakiž, Nina Slabe, Špela Smrkolj, Erik Škof, Iztok Takač, Helena Barbara Zobec Logar
- 74** **Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom /**
Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma
Uroš Ahčan, Igor Bartenjev, Ana Benedičič, Tomi Bremec, Aleksandra Dugonik, Aleš Grošelj, Nataša Grebenšek, Marko Hočevar, Boris Jančar, Boštjan Luzar, Liljana Mervic, Janja Ocvirk, Jože Pižem, Mirjam Rogl Butina, Tanja Planinšek Ručigaj, Gregor Serša, Larisa Stojanović, Neža Stopajnik, Primož Strojjan, Vesna Tlaker, Borut Žgavec
- 96** **Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic /**
Reccomendations for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma
Marko Hočevar, Primož Strojjan, Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko Boc, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Jože Pižem, Olga Blatnik, Katarina Karner, Tomi Bremec

Navodila
avtorjem

- 104** **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**
- 107** *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).

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).

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: vvelenic@onko-i.si
Tel: +386 1 5879 297

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

Uredniški odbor / Editorial board

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

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

Poliglot - jezikovna točka

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Rogač RMV, d.o.o.

Tisk / Printing

Grafika Gracer 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

*Slika na naslovnici prikazuje tumorski imunski cikel.
The cover page shows tumor immunity cycle.*

Pojavnost klavstrofobije pri bolnikih v radioterapiji, pri katerih se uporablja fiksacijska maska

Occurrence of claustrophobia in patients undergoing radiotherapy that require an immobilization mask

Galunič Nena², Petrovič Barbara², Škufca Smrdel Andreja Cirila¹, Žager Marciuš Valerija^{1,2}

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Valerija Žager Marciuš, univ. dipl. org. in dipl. inž. rad.

E-mail: valerija.zager@zf.uni-lj.si; zagerv@onko-i.si

Poslano / Received: 14.10.2018

Sprejeto / Accepted: 19.12.2018

doi:10.25670/oi2019-001on

POVZETEK

Uvod: Radioterapija je eden izmed učinkovitejših načinov zdravljenja raka. Postopek zdravljenja pa lahko povzroči občutek tesnobe oziroma klavstrofobijo, kar je posebej izrazito pri bolnikih, pri katerih se uporablja fiksacijska maska.

Namen: Ovrednotiti delež radioloških inženirjev, ki so se pri svojem delu v radioterapiji srečali s pojavom klavstrofobije zaradi uporabe fiksacijske maske pri bolnikih, in raziskati uporabljene ukrepe za njeno zmanjšanje.

Metode: V presečni raziskavi je bil uporabljen anketni vprašalnik. V raziskavi so sodelovali radiološki inženirji, ki pripravljajo bolnike s fiksacijskimi maskami na obsevanje ali jih obsevajo na obsevalnem aparatu.

Rezultati in razprava: Pri uporabi fiksacijske maske se je s klavstrofobijo pri bolnikih srečalo že 98,4 % radioloških inženirjev. V 87 % so bili radiološki inženirji na težave bolnikov vnaprej opozorjeni. Ob ugotovljenih znakih anksioznosti so bili najbolj učinkoviti ukrepi za ublažitev prijazen odnos do bolnikov, razumljiva razlaga postopka, razširjena odprtina za oči v maski in predvajanje glasbe med obsevanjem.

Zaključek: Glede na to, da panični napad pri klavstrofobičnih bolnikih lahko pomembno omeji njihovo sodelovanje pri zdravljenju z obsevanjem, sta pomembna prepoznavanje znakov anksioznosti ter uporaba primernih strategij za njihovo obvladovanje. V klinično prakso bi bilo smiselno vpeljati tudi različne tehnike sproščanja.

Ključne besede: radioterapija, fiksacijska maska, anksioznost, klavstrofobija

ABSTRACT

Introduction: Radiotherapy is one of the more efficient methods of treating cancer. During preparation for radiation therapy, certain patients are fitted with an immobilization mask. This can cause feelings of anxiety or claustrophobia.

Purpose: The aim of the study was to evaluate the portion of radiographers that had met with claustrophobia in patients due to the use of an immobilization mask, as well as to investigate measures for reducing said claustrophobia.

Methods: In a cross-sectional survey, a questionnaire as a metric instrument was used. The participants were radiographers who worked with patients with immobilization masks, either during preparation for radiation therapy or during radiation therapy on a linear accelerator.

Results and discussion: Results show that 98.4 % of radiographers had met with claustrophobia in patients with an immobilization mask. In 87 %, they had previously been warned about the problems. Having identified signs of anxiety, the most effective measures for their mitigation were: friendly attitude towards patients, understandable explanation of the procedure, mask with larger eye holes and music during the irradiation.

Conclusion: Considering that a panic attack in claustrophobic patients can significantly limit their involvement in radiation therapy, it is important to recognize signs of anxiety and use strategies to control it. In clinical practice, it would be useful to introduce various relaxation techniques, also.

Keywords: radiotherapy, immobilization mask, anxiety, claustrophobia

UVOD

Kombinacija različnih pristopov pri zdravljenju raka omogoča večje možnosti ozdravitve bolezni. Radioterapija je ena izmed pogostejših metod zdravljenja. S tem načinom se zdravi vsaj 50 % bolnikov (1), pri tem pa je ključno njihovo sodelovanje. Pri obsevanju se pogosto uporabijo fiksacijski pripomočki, ki lahko pri bolnikih sprožijo občutke nelagodja, strahu in izgube kontrole. Namen uporabe fiksacijskih pripomočkov v radioterapiji je stabilna in ponovljiva namestitev bolnika. Določimo jih na simulatorju pri prvi pripravi na obsevanje. Popolnoma enaki fiksacijski pripomočki se uporabljajo kasneje na obsevalnem aparatu pri obsevanju.

OBVLADOVANJE ANKSIOZNOSTI V RADIOTERAPIJI

Zdravljenje z obsevanjem je za bolnika novo, zato je tesnoba normalna in pričakovana odziv. Stopnjuje se lahko do te mere, da vpliva na njegovo zmožnost sodelovanja pri zdravljenju. Klavstrofobija sodi med anksiozne motnje, in sicer med specifične fobije. Pri zaprtih prostorih je v ospredju strah, da se bo posameznik zadušil oz. da je sam in nima možnosti izhoda. Simptomi vegetativnega vzburjenja se lahko stopnjujejo vse do paničnega napada. Slika 1 prikazuje kognitivni model panike. Določene situacije, kot so zaprt prostor pri obsevanju, uporaba fiksacijske maske in občutek pomanjkanja zraka, lahko pri bolniku povzročijo oteženo dihanje, pojavi se strah pred zadužitvijo in občutek strahu, da bo umrl, preden bodo zdravstveni delavci opazili njegovo stisko in ga rešili.

Ob čustvenem odzivu na strah se stopnjujejo telesni znaki anksioznosti, kot so mišična napetost, spremembe v dihanju, tiščanje v prsni in palpitanje. Ob tem se poveča posameznikova osredotočenost na telo in na telesne znake, kar privede do poslabšanja stanja s katastrofično interpretacijo situacije in »krog« panike je zaprt (2).



Slika 1: Kognitivni model panike (2).

Klavstrofobijo, ki se pri bolnikih pojavi zaradi uporabe fiksacijske maske, lahko primerjamo s pojavom klavstrofobije pri magnetno resonančnem slikanju. V obeh primerih bolniki zaradi fiksacije nimajo možnosti premikanja, kar povzroči občutek utesjenosti. Prisoten je tudi strah zaradi bolezni same in njene prognoze. Rezultati raziskav kažejo, da se letno zaradi znakov klavstrofobičnih reakcij pri bolnikih ne izvede okoli 2 milijona magnetno resonančnih preiskav (1,2 %) (3). Panični napad se je pri bolnikih pojavil kar v 13 % tovrstnih preiskav (4). Za področje radioterapije so podatki glede tega pomanjkljivi.

OBVLADOVANJE KLAVSTROFOBIJE

Pri obvladovanju anksioznih odzivov so učinkovite različne strategije. Pomemben je zaupljiv odnos med zdravstvenim delavcem in bolnikom. Ustrezna obveščena bolnika o poteku zdravljenja, kot tudi o možnem pojavu anksioznosti in obvladovanju le-te, igra pri tem pomembno vlogo. Pri zdravljenju z obsevanjem so za bolnika pomembni velik in svetel prostor, navidezno svetlobno okno in udobna lega med obsevanjem. Fiksacijska maska je individualno izdelana in prilagojena vsakemu bolniku glede na njegove zmožnosti.

Kognitivne strategije pomagajo preusmerjati pozornost stran od telesnih občutij. Tako je tudi glasba, ki se predvaja med obsevanjem, eden izmed dejavnikov za boljše počutje bolnikov. Sprostitutvene tehnike, ki vključujejo različne tehnike dihanja, avtogeni trening in vizualizacijo, pomagajo obvladovati telesne odzive, da obsevalni prostor ne deluje hladno in zaprto (5). Kognitivno vedenjsko terapijo, ki je terapevtski način izbora pri anksioznih in paničnih motnjah, lahko izvajajo vsi zdravstveni delavci. Glede na izrazitost reakcije pri bolniku se oceni potreba po dodatni strokovni klinični psihološki in/ali psihiatrični obravnavi (6,7). Ob večjih težavah je indicirana kognitivno-vedenjska terapija. Če psihoterapevtsko ukrepanje ne zadostuje, je poleg tega indicirana tudi psihofarmakoterapija (8).

V naši raziskavi nas je zanimalo, v kolikšni meri se radiološki inženirji na teleradioterapevtskem oddelku Onkološkega inštituta v Ljubljani srečujejo s pojavom klavstrofobije pri bolnikih, na katerih se uporabi fiksacijska maska, kako anksiozne odzive prepoznajo ter kako ob tem ukrepajo.

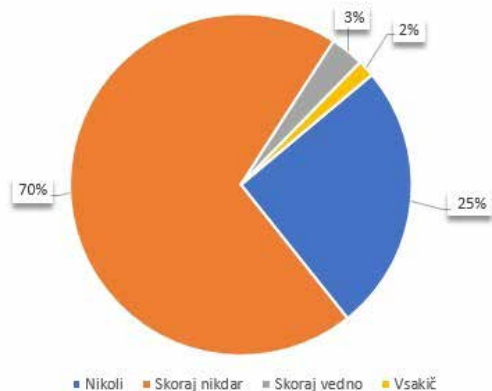
METODE DELA

V raziskavi so sodelovali radiološki inženirji iz konvencionalnega, računalniško tomografskega in magnetno resonančnega simulatorja, kjer poteka priprava bolnikov na obsevanje. Poleg tega so sodelovali tudi radiološki inženirji obsevalnih aparatov, kjer bolnikom z uporabo fiksacijske maske obsevajo raka v področju glave in vratu ter raka dojke, vključno s supraklavikularno ložo. V raziskavo je bilo vključenih 64 oseb. Presečna raziskava se je izvajala v januarju 2018. Za namen raziskave je bil izdelan anketni vprašalnik. S prvimi tremi vprašanji smo pridobili odgovore o spolu, starosti in delovni dobi radioloških inženirjev na teleradioterapevtskem oddelku in s tem podatke o zajetem vzorcu v raziskavi. Ostalih sedem vprašanj se je nanašalo na delo radioloških inženirjev v radioterapiji glede poznavanja pojavnosti klavstrofobije pri bolnikih s fiksacijsko masko, znakov klavstrofobije in paničnega napada ter sprejetih preventivnih ukrepov za njihovo preprečitev. Statistično analizo smo izvedli z računalniškima programoma Microsoft Office Excel 2016 in IBM SPSS Statistics 24. Statistično značilne razlike smo ocenili pri p-vrednosti $p \leq 0,05$ (stopnja tveganja 5 %). Poleg osnovne opisne statistike smo uporabili binomialni test in Spearmanov test korelacije.

REZULTATI IN RAZPRAVA

V raziskavi je sodelovalo skupno 64 oseb, od tega 64 % žensk in 36% moških. Povprečna starost vseh anketiranih je bila 35 let, v razponu od 23 do 54 let. Povprečna delovna doba je bila 11,2 let, v razponu od 1 do 32 let. S klavstrofobičnimi reakcijami so se srečali praktično vsi (98,4 %) radiološki inženirji, od tega več kot četrtina sodelujočih vsaj 13-krat. Le en anketiranec je bil brez izkušenj na tem področju, kar pa je najverjetneje povezano s kratko delovno dobo na teleradioterapevtskem oddelku. Ugotovili smo statistično značilno povezanost ($p < 0,001$) med pogostostjo srečanja s klavstrofobijo pri radioloških inženirjih ter dolžino delovne dobe na teleradioterapevtskem oddelku. Od vseh anketiranih je 50 radioloških inženirjev kot najpogostejši znak prepoznavanja klavstrofobije pri bolnikih med obsevanjem navedlo, da so bolniki izražali zaskrbljenost, 46 radioloških inženirjev je poleg zaskrbljenosti navedlo tudi opažanje nemira in potenja. Drugi manj opaženi znaki stiske pri bolnikih so bili mahanje z rokami, pojav rdečih lis po obrazu in prsnem košu. Bolniki so povedali tudi, da jim je med obsevanjem močnejše razbijalo srce in da so imeli občutek dušenja. Stopnjevanje anksioznosti do paničnega napada ni bil pogost pojav, kar je razvidno tudi iz slike 2.

Pojavnost paničnega napada pri bolnikih, ki so že doživeli klavstrofobijo



Slika 2: Grafični prikaz pojavnosti paničnega napada pri bolnikih, ki so že doživeli klavstrofobijo.

V večini primerov (87 %) so bolniki že na pripravi na obsevanje na simulatorju radiološke inženirje predhodno opozorili na splošno prisoten strah pred zaprtimi prostori. Razlog, da 13 % bolnikov ni opozorilo na svoje težave, je zelo verjetno v tem, da so doživeli specifično klavstrofobično reakcijo zgolj zaradi fiksacijske maske. V primeru uporabe fiksacijske maske ne gre le za tipično klavstrofobijo v zvezi s strahom pred zaprtimi prostori, temveč k motnji prispeva več dejavnikov, kot sta strah pred pokritostjo obraza in nezmožnost gibanja (9). Z binomialnim testom smo dokazali statistično značilne razlike med kategorijama ($p < 0,001$).

Kvalitetna izvedba zdravljenja bolnikov, za katere se pri obsevanju uporabljajo fiksacijske maske, vključuje tudi delo radioloških inženirjev na simulatorjih, kjer se le-te izdelujejo. S primernim pristopom do bolnika, razumljivo obrazložitev postopka izdelave maske in pomena za obsevanje se maska lahko izdelata tudi pri zaznani klavstrofobični reakciji bolnika. V raziskavi je večina radioloških inženirjev odgovorila, da je

postopek izdelave maske v istem dnevu v takšnih primerih možno zaključiti z dvema ali tremi ponovnimi poskusi. V nasprotnem primeru je bolnik napoten k zdravniku onkologu radioterapevtu. Določi se mu nov datum priprave na obsevanje, ustrezna zdravila za pomiritev in psihoterapija.

Prepoznavanje klavstrofobičnih reakcij je pomembno, saj lahko radiološki inženirji z različnimi strategijami bolnikom pomagajo obvladovati njihovo doživljanje stiske. Med najbolj pogostimi preventivnimi ukrepi, ki so jih navedli udeleženci v naši raziskavi, so razumljiva razlaga postopka bolnikom, prijazen odnos do njih, izdelana širša odprtina za oči v fiksacijski maski in predvajanje glasbe med obsevanjem. Tudi ustrezna podlaga za pod glavo in vrat, navidezno svetlobno okno v prostoru obsevanja, svetel prostor pri pripravi na obsevanje oziroma v obsevalnem prostoru, pogovor z bolnikom po mikrofону, povečana odprtina za nos in usta pripomorejo k uspešni izvedbi obsevanja v primeru klavstrofobičnih reakcij. Večjo odprtino za oči v maski uporabljajo tudi v drugih državah, kjer navajajo, da so klavstrofobični bolniki tolerirali odprto masko, medtem ko pod zaprto niso mogli zdržati (10). Vsekakor je pri delu potreben miren pristop k bolniku in dodaten čas za razlago postopkov, če je to potrebno. Bolniku je treba omogočiti ogled izdelane fiksacijske maske v dovolj svetlem prostoru in mu nenazadnje omogočiti, da si masko položi na obraz v sedečem položaju.

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo ugotavljali pojavnost anksioznih odzivov bolnikov in klavstrofobije v radioterapiji pri uporabi fiksacijske maske. S klavstrofobičnimi reakcijami bolnikov so se srečali skoraj vsi radiološki inženirji (98,4 %), več kot četrtina sodelujočih je doživela klavstrofobično reakcijo pri bolnikih več kot 13-krat. Zgolj v 5 % je stopnjevanje anksioznosti privedlo do paničnega napada. Bolniki so v 87 % že na pripravi na obsevanje na simulatorju radiološke inženirje predhodno opozorili na prisoten strah pred zaprtimi prostori. Tisti bolniki, ki niso opozorili na svoje težave, še niso doživeli tovrstne stiske. Cilj zdravljenja z obsevanjem je ozdravitev bolezni ali odpravljanje težav, ki jih povzročata tumor ali zasevek. Pri tem imajo pomembno vlogo radiološki inženirji, ki lahko pomembno pripomorejo bolnikom z različnimi strategijami za obvladovanje anksioznih odzivov.

LITERATURA

1. Sodobne metode zdravljenja raka. Onkološki inštitut Ljubljana 2016. Pridobljeno 30. 10. 2017 s spletne strani: https://www.onkoi.si/za_javnost_in_bolnike/zdravljenje/sodobne_metode_zdravljenja_raka/
2. Psychology tools. Evidence-Based CBT Worksheets. Panic. Pridobljeno 8. 11. 2017 s spletne strani: <https://www.psychologytools.com/self-help/panic/>
3. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Munphy F. Claustrophobia in magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. *Radiography* 2015; 21(2): 59–63.
4. Thorpe S, Salkovskis PM, Dittner A. Claustrophobia in MRI: the role of cognitions. *Magnetic Resonance Imaging*. 2008; 26(8): 1081–1088.
5. Orfit: 10 tips to comfortably position and immobilize children or adults with anxieties. Leader in thermoplastic innovation 2015. Pridobljeno 3. 11. 2017 s spletne strani: <https://www.orfit.com/blog/10-tips-to-comfortably-position-and-immobilize-children-or-adults-with-anxieties/>
6. Bračič M, Simončič U. Radioterapija in zdravljenje raka. *ŽIT* 2011(6): 22–29.
7. Snoj Z. Podporna terapija raka. Psihoonkologija. V: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J, uredniki. *Onkologija: Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Prva izdaja. Ljubljana: Mladinska knjiga 2009: 194–197.
8. Škodlar B. Krizna stanja v psihoonkologiji. V: Romih J, Žmitek A, urednika. *Na stičiščih psihiatrije in interne medicine II del: zbornik*, Begunje, Slovenija 26.–27. 10. 2002. Begunje: Psihiatrična bolnišnica 2002: 32–40.
9. Clover K, Oultram S, Adams C, Cross L, Findlay N, Ponman L. Disruption to radiation therapy sessions due to anxiety among patients receiving radiation therapy to the head and neck area can be predicted using patient self-report measures. *Psycho-Oncol* 2010; 20 (12): 1334–1341.
10. Li G, Lovelock DM, Mechalakos J et al. Migration from full-head mask to “open-face” mask for immobilization of patients with head and neck cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14 (5): 243–25

Vrednotenje zadovoljstva bolnikov z radioterapevtskimi storitvami na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Evaluation of patient's satisfaction with radiotherapy services at Institute of Oncology Ljubljana

Žager Marciuš Valerija

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za teleradioterapijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Oddelek za radiološko tehnologijo, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Valerija Žager Marciuš, univ. dipl. org. in dipl. inž. rad., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: zagerv@onko-i.si;

Poslano / Received: 18.1.2018

Sprejeto / Accepted: 14.11.2018

doi:10.25670/oi2019-002on

IZVLEČEK

Uvod: Bolniku prijazne zdravstvene organizacije razumejo zadovoljstvo svojih bolnikov kot ključno pri načrtovanju in izvajanju zdravstvenih storitev. Analize o zadovoljstvu bolnikov so zdravstvenemu osebju v pomoč pri odkrivanju pomanjkljivosti pri zdravstveni oskrbi bolnika, ugotavljanju izobraževalnih potreb ter nagrajevanju in kreptivi delovne motivacije osebja. Namen raziskave je ugotoviti zadovoljstvo bolnikov na teleradioterapevtskem oddelku na Onkološkem inštitutu Ljubljana z ocenjevanjem različnih poklicnih profilov (medicinske sestre, radiološki inženirji, zdravniki radioterapevti onkologi) in celotne zdravstvene oskrbe.

Metode: Empirični del raziskave je obsegal kvantitativno metodo in zbiranje podatkov z anketnim vprašalnikom z Likertovo petstopenjsko lestvico zadovoljstva. Enodnevna presečna raziskava se je izvajala novembra 2015 in junija 2017. Vključeni so bili tisti dan obsevani bolniki, ki so bili pripravljeni sodelovati. Pri analizi podatkov sta se uporabila korelacijski model in model multiple linearne regresije.

Rezultati in razprava: V analizi je sodelovalo 282 oz. 269 bolnikov. V povprečju so podajali visoke ocene zadovoljstva (nad stopnjo 4 – zadovoljen) pri analizi opravljenih storitev. Zelo

močne pozitivne povezave (tj. korelacijski koeficient presega vrednost 0,600) so bile na ravni zadovoljstva z delovanjem radioterapevtskega oddelka, pri delu radioloških inženirjev in njihovem nujenju informacij ter delu in prijaznosti zdravnikov. Vse dobljene korelacije so bile statistično značilne na ravni tveganja 1 %. Glavne ugotovitve modelov multiple linearne regresije kažejo, da k zadovoljstvu bolnikov z delovanjem teleradioterapevtskega oddelka v največji meri prispevajo nudenje informacij s strani receptork, prijaznost medicinskih sester in delo radioloških inženirjev ter zdravnikov radioterapevtov onkologov.

Zaključek: Zadovoljstvo bolnikov se ustvari s kombinacijo njihovih želja in potreb ter nenehnimi izboljšavami zdravstvenih storitev in boljših odnosov med zdravstvenim osebjem in bolniki. Raziskave kažejo, da je splošno zadovoljstvo bolnikov večje, če so zadovoljni s komunikacijo, pridobljenimi informacijami in oskrbo s strani zdravnikov in medicinskega osebja. Podobne rezultate lahko potrdimo v svoji raziskavi.

Ključne besede: bolnik, zadovoljstvo, teleradioterapija, Onkološki inštitut Ljubljana

ABSTRACT

Introduction: In patient-friendly medical organizations, patient satisfaction is the key factor in the planning and provision of services. Patient satisfaction analyses aid the medical staff in finding the drawbacks of patient treatment, in determining the need for further training, and in rewarding and strengthening the medical staff's work motivation. The purpose of the research is to determine the degree of patient satisfaction at the Department of Teleradiotherapy (TRT) at the Institute of Oncology in Ljubljana.

Methods: The empirical part of the research makes use of the quantitative method and data collection by means of a questionnaire, which is based on a five-point Likert scale of satisfaction. A one-day cross-sectional study was conducted on November 2015 and June 2017. Included in the study were all the patients who on that day underwent irradiation and were willing to participate. In the data analysis, a correlation model and a multiple linear regression model were used.

Results and discussion: Participating in the analysis were 282 and 269 patients respectively. On average, they gave good ratings

(above 4 – satisfied) in the analysis of the performed services. A very strong correlation coefficient (i.e. a correlation coefficient whose value exceeds 0.600) was found in relation to the satisfaction with the operation of the radiotherapy department, namely in terms of work and the provision of information by engineers of radiologic technology and doctors' work and kindness. All the correlations obtained were statistically significant in terms of risk (1 %). The main findings of multiple linear regression models show, that patients were most satisfied with information provided by receptors, the kindness of nurses and with the work of engineers of radiologic technology and doctors radiotherapists oncologists.

Conclusion: Patient satisfaction is created by patients' wishes and needs with constant upgrades of the medical services provided, and also with continuous improvements in the relationships between the medical staff and their patients. Research shows that overall patient satisfaction is greater if they are satisfied with communication, information and care provided by doctors and medical staff. The same results have been reached in our study.

Keywords: patient, satisfaction, teleradiotherapy department

UVOD

Bolniku prijazne zdravstvene organizacije razumejo zadovoljstvo svojih bolnikov kot ključno pri načrtovanju in izvajanju zdravstvenih storitev. Analize o zadovoljstvu bolnikov so zdravstvenemu osebju v pomoč pri odkrivanju pomanjkljivosti pri zdravstveni oskrbi bolnika, ugotavljanju izobraževalnih potreb ter nagrajevanju in kreptivi delovne motivacije osebja. Onkološki inštitut Ljubljana (OI LJ) je javni zdravstveni zavod, ki kot osrednja nacionalna ustanova s področja onkologije vodi programe celostne obravnave bolnikov z rakom na področju preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije ter ima tudi osrednjo vlogo raziskovanja in izobraževanja na področju onkologije (1). Sektor radioterapije je kot največja organizacijska enota OI sestavljen iz Oddelka za teleradioterapijo (TRT), Oddelka za brahiradioterapijo (BRT), Oddelka za radiofiziko in Kliničnih oddelkov. Konec leta 2015 je bilo v sektorju radioterapije zaposlenih 32 zdravnikov specialistov radioterapije in onkologije, 8 specializantov radioterapije in onkologije, 15 medicinskih fizikov, 12 radioloških inženirjev – dozimetristov, 78 radioloških inženirjev – upravljavcev obsevalnih naprav, 3 informatorke in 4 vzdrževalci obsevalnih naprav (2). Zadovoljstvo v zdravstvu je opredeljeno kot eden izmed kazalnikov kakovosti v zdravstvu, in sicer kot izraženo bolnikovo dožemanje lastne izkušnje z zdravstveno oskrbo, posameznim postopkom, izvajalcem, zdravstveno ustanovo in sistemom zdravstvenega varstva (3). Izpolnjevanje potreb bolnikov in ustvarjanje zdravstvenih standardov sta nujni za kakovostno obravnavo (4). Na OI LJ je vodilo, da je zadovoljstvo bolnikov pomemben dejavnik za učinkovito zdravstveno obravnavo bolnika.

Pomembni dejavniki za kakovostno izvajanje zdravstvenih storitev so avtonomija in čustva bolnikov. Pozornost, komunikacija, zaupanje in odgovornost so za vse izvajalce zdravstvene oskrbe neprecenljivega pomena. Zdravstvena oskrba brez sočutja in solidarnosti, spoštovanja in upoštevanja fizičnih, psihičnih in socialnih potreb bolnikov ni kakovostna zdravstvena oskrba (5). Zadovoljstvo bolnikov je bistveno za kvantifikacijo usposobljenosti vsakega zdravstvenega sistema, anketiranje uporabnikov o njihovem zadovoljstvu z opravljenimi storitvami pa postaja pomembno in koristno orodje za optimalno vrednotenje izvajalcev zdravstvenih storitev (6). Med najbolj zaželenimi vedenjskimi značilnostmi, ki jih bolniki iščejo pri zdravstve-

nem osebju, so skrbnost, odkritost, razumevanje, sposobnost komuniciranja in prijaznost, ki se na lestvici uvrščajo višje kot strokovnost (7). Pozitivni odgovori bolnikov o njihovem zadovoljstvu s storitvami še sicer ne pomenijo kakovosti same po sebi, vendar so eden izmed kazalcev (8). Pomembno je tudi bolnikovo aktivno vključevanje v zdravstveno oskrbo, ki pozitivno vpliva na uspešnost zdravljenja, zadovoljstvo bolnikov ter ekonomičnost (9). Namen raziskave je ugotoviti stopnjo zadovoljstva bolnikov na TRT-oddelku OI LJ z ocenjevanjem različnih poklicnih profilov (medicinske sestre, radiološki inženirji, zdravniki radioterapevti onkologi, zdravstveni administratorji) in celotne zdravstvene oskrbe.

METODE**Orodja in postopki**

Strategija raziskovanja je presečna raziskava z deskriptivno oz. opisno metodo dela. Kot merski instrument smo uporabili anketni vprašalnik, ki je bil pripravljen v skladu z ostalimi izdelanimi anketnimi vprašalniki (anketa zadovoljstva bolnikov na OI LJ). V anketnem vprašalniku smo za oceno zadovoljstva bolnikov z delom poklicnih profilov (medicinskih sester, radioloških inženirjev in zdravnikov radioterapevtov onkologov, zdravstvenih administratorjev (2017) te razdelili v tri sklope (prijaznost, delo in nudenje informacij) in na podlagi teh rezultatov naredili statistično analizo o zadovoljstvu bolnikov.

Udeleženci v raziskavi so na vsako trditev podali oceno strinjanja na petstopenjski lestvici (t. i. Likertova lestvica strinjanja), pri čemer so imeli možnost izbrati eno izmed naslednjih stopenj strinjanja: 1 – sploh se ne strinjam, 2 – se ne strinjam, 3 – niti se strinjam, niti se ne strinjam, 4 – se strinjam, 5 – se povsem strinjam (10, 11). Anketni vprašalnik je vseboval tudi zaprta vprašanja z možnostjo izbire enega ali več odgovorov (spol, najvišje dosežena formalna izobrazba, starostna skupina), dihotomna vprašanja (Ali ste obiskali posvetovalnico za zdravstveno nego?) in odprta vprašanja (Navedite ime zdravnika/-ov, ki vas zdravi/-jo z obsevanjem.), pri katerih so lahko anketirani izrazili svoje mnenje. Bolniki so odgovarjali na trditve anketnega vprašalnika o splošnem zadovoljstvu (Svoje zadovoljstvo z OI bi na splošno ocenil kot; Svoje zadovoljstvo s TRT-oddelkom bi na

splošno ocenil kot; Z urejenostjo in čistočo prostorov na TRT-oddelku sem; TRT-oddelek sem z lahkoto našel; Z delovnim časom obsevalnih naprav sem; Z delovnim časom TRT-ambulant sem; S čakalnimi vrstami na obsevanje sem na splošno; Z urejenostjo spletne strani OI sem; Na OI sem dobil dovolj informacij o svoji bolezni, načinu zdravljenja in morebitnih stranskih učinkih).

Enodnevna presečna raziskava se je prvič izvedla novembra 2015 na oddelku radioterapije na OI LJ. Anketiranje se je najprej izvedlo pri manjši skupini bolnikov. Anonimne anketne vprašalnike smo razdelili pred obsevanjem vsem bolnikom, ki so bili pripravljene sodelovati pri raziskavi, in jim tudi razložili namen raziskave. Sodelovalo je 282 bolnikov. Pri anketiranju so sodelovali ambulantni in hospitalizirani bolniki, izvzeti so bili pediatrični bolniki ter bolniki, ki so bili v zelo slabi psihofizični kondiciji. Enodnevno presečno raziskavo z anketiranjem bolnikov o zadovoljstvu na TRT-oddelku OI LJ z ocenjevanjem štirih poklicnih profilov (medicinske sestre, radiološki inženirji, zdravniki radioterapevti onkologi in zdravstveni administratorji) in celotne zdravstvene oskrbe smo na enak način ponovno izvedli v mesecu juniju 2017. Tokrat je v raziskavi sodelovalo 269 bolnikov. Izvedbo raziskave je 19. 10. 2015 potrdil Strokovni svet OI LJ, 22. 10. 2015 pa je raziskavo potrdila Komisija za etiko (EK) in strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav na OI LJ (KESOPKR).

Analiza podatkov

Namen analize podatkov je bil ugotoviti, ali so statistično značilne razlike v splošni oceni zadovoljstva pri bolnikih z delovanjem TRT-oddelka na OI LJ. Razlike so nas zanimale glede na spol, seznanjenost bolnikov z imenom zdravnika radioterapevta onkologa ter obisk v posvetovalnici zdravstvene nege. Poleg opisne statistike smo preverili normalnost/nenormalnost distribucije podatkov in glede na rezultat uporabili neparametrične različice posameznih analiz. Za preverjanje razlik v povprečnem rangu odgovorov glede na dve posamezni skupini smo pri vsakem pogoj izračunali test Mann-Whitney. Zaključna stopnja analize podatkov sta bila korelacijski model in model multiple linearne regresije. Korelacija je povezanost med dvema spremenljivkama oz. pojavoma, pri čemer s pomočjo korelacijskega koeficienta opredelimo njeno smer (pozitivno ali negativno) ter stopnjo povezanosti (ničelna, šibka, zmerna, močna), statistična značilnost korelacije pa izraža, ali lahko ugotovljeno povezavo med dvema pojavoma posplošimo na raven celotne populacije. Z regresijskim modelom lahko neposredno primerjamo vpliv posameznih neodvisnih spremenljivk na preučevano odvisno spremenljivko. V svojem primeru smo pri drugem anketiranju preverili, katere izmed neodvisnih spremenljivk (prijaznost, delo in nudenje informacij) s strani zdravstvenih administratorjev, medicinskih sester, radioloških inženirjev in zdravnikov radioterapevtov onkologov glede na preučevano odvisno spremenljivko splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka (zadovoljstvo TRT) v največji meri prispevajo k odločanju bolnikov glede splošnega zadovoljstva. Statistično analizo smo izvedli z računalniškima programoma Microsoft Office Excel 2010 in IBM SPSS Statistics 24.

REZULTATI IN RAZPRAVA

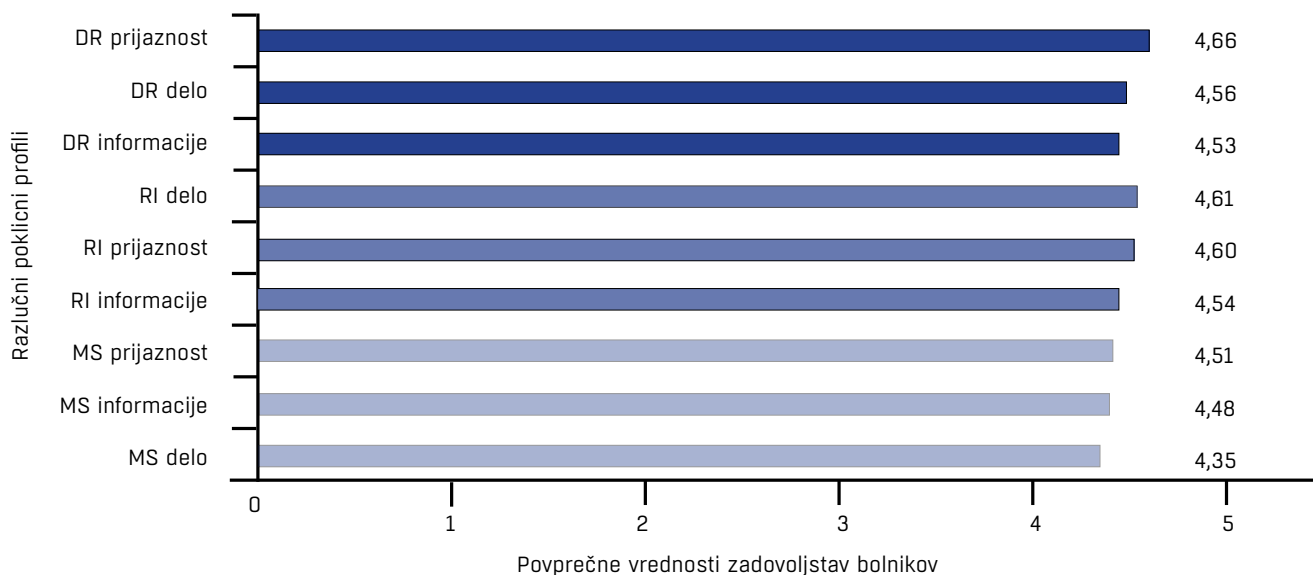
Na podlagi zbranih podatkov o starosti bolnikov v raziskavi iz leta 2015 in leta 2017 ugotovimo, da je bilo leta 2015 v našem vzorcu 10 bolnikov (3,5 %) mlajših od 40 let, pri čemer je bil 1 bolnik mlajši od 20 let, 2 bolnika sta bila stara med 21 in 30 let, 7 bolnikov je bilo starih med 31 in 40 let. Vključenih je bilo tudi 10 bolnikov, ki so bili starejši od 81 let. Anketiranih bolnikov, starih med 41 in 50 let, je bilo 44 (15,6 %), v starosti med 51 in 60 let je bilo anketiranih bolnikov 64 (22,7 %), v največjo starostno

skupino anketiranih bolnikov spadajo bolniki, stari med 61 in 70 let (87 bolnikov, 30,9 %). Med 71. in 80. letom je bilo anketiranih 67 bolnikov, kar je 23,8 %. V celoti je iz strukture anketiranih razvidno, da je bilo kar 228 bolnikov (80,9 %), sodelujočih v raziskavi, starejših od 50 let. V anketiranje leta 2017 je bilo vključenih 20 bolnikov (7,5 %), mlajših od 40 let, pri čemer je 1 bolnik bil mlajši od 20 let, 5 bolnikov je bilo starih med 21 in 30 let, 14 bolnikov je bilo starih med 31 in 40 let. Vključenih je bilo tudi 11 bolnikov, ki so bili starejši od 81 let. Anketiranih bolnikov, starih med 41 in 50 let, je bilo 34 (12,6 %), v starosti med 51 in 60 let je anketiranih bolnikov bilo 58 (21,5 %), v največjo starostno skupino anketiranih bolnikov so spadali bolniki, stari med 61 in 70 let (87 bolnikov, 32,2 %). Med 71. in 80. letom je bilo anketiranih 60 bolnikov, kar je 22,2 %. V celoti je iz strukture anketiranih razvidno, da je bilo kar 216 bolnikov (80 %) starejših od 50 let.

V obeh raziskavah je več kot 80 % bolnikov starejših od 50 let. Pri vseh dejavnikih povprečne ocene zadovoljstva bolnikov z različnimi poklicnimi profili (Graf 1) so bolniki podali ocene strinjanja nad stopnjo 4 (zadovoljen), iz česar lahko sklepamo, da je starejša populacija bolnikov v veliki meri zadovoljna s storitvami. O višji stopnji zadovoljstva pri starejši populaciji prav tako poročajo v raziskavi, opravljeni v Novem Sadu (12). Davidson in Mills (2005) sta v svoji raziskavi ugotovila, da so mlajši bolniki manj zadovoljni z določenimi dejavniki zdravstvene oskrbe kot starejši bolniki, zato predlagata individualno zdravstveno oskrbo vsakega bolnika (13). Vzorec mlajših bolnikov v našem primeru ni skladen z vzorcem starejših bolnikov, zato rezultatov ne moremo posplošiti.

Glede izobrazbene strukture so rezultati prvega anketnega vprašalnika pokazali, da je bilo 5 bolnikov (1,8 %) z nedokončano osnovno šolo, 54 (19,1 %) pa z dokončano osnovno šolo. Poklicno srednjo šolo je dokončalo 151 bolnikov, kar je kar 53,5 % vseh anketiranih. Višjo ali visoko šolo je dokončalo 37 bolnikov (13,1 %), univerzitetno izobraženih je 24 bolnikov (8,5 %). Magisterij je dokončalo 5 bolnikov (1,8 %), doktorat pa 4 bolniki (1,4 %). Velikih razlik med spoloma glede izobrazbene strukture ni bilo zaznati. V drugi raziskavi je izmed anketiranih bilo 7 bolnikov (2,6 %) z nedokončano osnovno šolo, 37 (13,7 %) pa z dokončano osnovno šolo. Srednjo šolo je dokončalo 170 bolnikov, kar je kar 63,0 % vseh anketiranih. Višjo ali visoko šolo je dokončalo 30 bolnikov (11,1 %), univerzitetno izobraženih je 21 bolnikov (7,8 %). Magisterij so dokončali 3 bolniki (1,1 %), doktorat pa 2 bolnika (0,7 %). Glede izobrazbene strukture se praviloma višje izobraženi bolj zavedajo svojih pravic in jih zato lažje uveljavljajo, kar ima pomemben vpliv na njihovo zadovoljstvo, bodisi v pozitivno ali negativno smer, kar je razvidno tudi iz naših raziskav. Velika potreba po zadostni informiranosti in stopnja izobrazbe sta lahko dejavnika za nižjo stopnjo zadovoljstva bolnikov (14). Izobraženi ljudje, poznavalci sistema in dejanske prakse v zdravstvenih ustanovah namreč lažje zaznavajo svoje zdravstvene potrebe in si zagotovijo dostop do zdravstvenih storitev kot tisti, ki so neizobraženi (15). Bolniki so sicer najbolj zadovoljni z ustrezno komunikacijo, pridobljenimi informacijami in oskrbo s strani zdravnikov in zdravstvenega osebja, manj zadovoljni pa so s storitvami in organizacijo. Poleg tega zdravljene onkoloških bolnikov spremljajo tudi določeni psihosocialni stranski učinki. Čustvene stiske, ki se pojavijo med onkološkim zdravljenjem, lahko negativno vplivajo na stopnjo zadovoljstva, saj bolniki to stisko pogosto razumejo kot neuspeh v zdravstveni obravnavi (16).

V raziskavi leta 2015 nas je zanimalo, kolikšna je povprečna ocena zadovoljstva bolnikov glede na dejavnike prijaznost, delo in nudenje informacij pri različnih poklicnih profilih (Slika 1). Ugotovimo, da so razlike med ocenami posameznih sklopov pri poklicnih profilih zelo majhne.



Slika 1: Zadovoljstvo bolnikov z različnimi poklicnimi profili (MS: medicinska sestra, RI: radiološki inženir, DR: zdravnik radioterapevt onkolog)

Bolniki so pri zdravnikih radioterapevtih onkologih najbolj zadovoljni z njihovo prijaznostjo, pri radioloških inženirjih so najbolj zadovoljni z njihovim strokovnim delom, pri medicinskih sestrah so bolniki najbolj zadovoljni z njihovo prijaznostjo. Raziskava iz leta 2017 pokaže, da so bolniki v povprečju prav tako podajali visoke ocene strinjanja pri vseh navedenih dejavnikih. Študije kažejo, da komunikacija, predvsem s strani zdravnikov, vodi do povečanega zadovoljstva bolnikov kot uporabnikov zdravstvenih storitev, povečanega zadovoljstva zdravstvenega osebja, izboljšanih bolnikovih zdravstvenih rezultatov ter zmanjšanja pritožb in tožb. Informacije močno vplivajo na raven zadovoljstva bolnika, saj mu omogočajo, da aktivno sodeluje pri svoji medicinski obravnavi (17).

Zadovoljstvo bolnikov glede na spol, seznanjenost bolnikov z imenom zdravnika radioterapevta onkologa in obisk v posvetovalnici za zdravstveno nego

Za razlike v splošni oceni zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka ter OI LJ glede na spol smo uporabili test Mann-Whitney. V anketiranju je bilo v prvi raziskavi vključenih 145 moških, kar je 51,4 % anketiranih bolnikov, in 137 žensk, kar je 48,6 % anketiranih bolnikov. V drugem anketiranju je bilo vključenih 138 moških, kar je 51,3 % anketiranih bolnikov, in 131 žensk, kar je 48,7 % anketiranih bolnikov. Delež anketiranih bolnikov je bil po spolu približno enak v obeh raziskavah. Ugotovimo, da so moški v obeh primerih v povprečju podajali višje ocene strinjanja kot ženske. Pri ženskah je po raziskavah sodeč zaznati povprečno več znanja o zdravstveni oskrbi kot pri moških, večjo pozornost in kritičnost pri ocenjevanju ter večje zahteve glede časa in vloženega truda pri zdravstvenih delavcih (18). Razlika

med spoloma je statistično značilna samo v primeru splošnega zadovoljstva z delovanjem OI LJ ($p = 0,046$). Anketni vprašalnik iz leta 2017 je pokazal, da so moški in ženske v povprečju enako zadovoljni s storitvami TRT-oddelka in OI LJ.

Bolniki, ki ne poznajo imena svojega zdravnika radioterapevta onkologa, so v manjši meri zadovoljni z delovanjem TRT-oddelka ter tudi OI LJ. Rezultati testa Mann-Whitney so pokazali, da so razlike statistično značilne, kar pomeni, da bolniki, ki poznajo ime svojega zdravnika, podajajo značilno višje ocene zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka ($p = 0,030$) ter OI LJ ($p = 0,044$). Seznanjenost z imenom zdravnika je torej pomemben dejavnik, ki lahko vpliva na zadovoljstvo bolnikov z zdravstveno ustanovo. Rezultati anketnega vprašalnika iz leta 2017 so pokazali, da so tisti bolniki, ki poznajo ime zdravnika radioterapevta onkologa, enako bolj zadovoljni tako s TRT-oddelkom kot OI LJ, vendar razlike niso statistično značilne. Razlika glede na to, ali so bolniki obiskali posvetovalnico za zdravstveno nego ali ne, ni statistično značilna pri rezultatih obeh raziskav. Iz tega lahko povzamemo, da so bolniki ne glede na obiskovanje posvetovalnice za zdravstveno nego v podobni meri zadovoljni z delovanjem TRT-oddelka in OI LJ. Pri ocenjevanju zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka je opazna majhna razlika pri tistih, ki so obiskali posvetovalnico, saj so ti podajali višje ocene zadovoljstva.

Korelacijska analiza

S korelacijsko analizo smo natančneje preučili, ali se zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka in OI LJ pomembno povezuje s katerim izmed dejavnikov, vezanih na prijaznost, delo in nudenje informacij s strani različnih poklicnih profilov. Izračunali smo neparametrične koeficiente korelacije, tj. Spearmanov koeficient korelacije.

Tabela 1: Spearmanovi korelacijski koeficienti med splošnim zadovoljstvom bolnikov z delovanjem TRT-oddelka in OI LJ (2015)

Dejavniki poklicnih profilov	Splošno zadovoljstvo z OI LJ	Splošno zadovoljstvo s TRT-oddelkom
prijaznost medicinskih sester	,506**	,512**
nudenje informacij s strani medicinskih sester	,522**	,565**
delo medicinskih sester	,573**	,540**
prijaznost radioloških inženirjev	,541**	,589**
nudenje informacij s strani radioloških inženirjev	,580**	,609**
delo radioloških inženirjev	,579**	,620**
prijaznost zdravnikov	,567**	,622**
nudenje informacij s strani zdravnikov	,538**	,598**
delo zdravnikov	,566**	,621**

** Statistična značilnost korelacijskega koeficienta na ravni tveganja 1 %.

V Tabeli 1 vidimo, da se prijaznost, delo in nudenje informacij vseh poklicnih profilov pozitivno povezujejo z zadovoljstvom bolnikov, kar pomeni, da se višja stopnja prijaznosti, bolj kakovostno delo ter večja pripravljenost nudenja informacij različnih poklicnih profilov povezujejo z višjo stopnjo zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka in OI LJ. V literaturi zasledimo, da bolniki niso zadovoljni z zdravnikom, če je ta neoseben, komunikacija medicinskih sester in psihosocialno obravnavo, medtem ko bolniki navajajo izjemno visoko zadovoljstvo z znanjem in

tehnično uporabo znanja med zdravstveno obravnavo tako zdravnikov kakor drugega medicinskega osebja (18). Zelo močne pozitivne povezave se pojavljajo na ravni zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka, in sicer pri nudenju informacij in delu s strani radioloških inženirjev, delu in prijaznosti zdravnikov. Geinitz et al. (2012) v svoji raziskavi opisujejo navedbe bolnikov, da jim je prvi obisk pri zdravniku zmanjšal občutek tesnobe in da je primerna komunikacija izjemnega pomena (14).

Tabela 2: Spearmanovi korelacijski koeficienti med splošnim zadovoljstvom bolnikov z delovanjem TRT-oddelka in OI LJ (2017)

Dejavniki poklicnih profilov	Splošno zadovoljstvo z OI LJ	Splošno zadovoljstvo s TRT-oddelkom
prijaznost zdravstvenih administratorjev	,563**	,578**
delo zdravstvenih administratorjev	,618**	,606**
nudenje informacij s strani zdravstvenih administratorjev	,604**	,600**
prijaznost medicinskih sester	,579**	,618**
delo medicinskih sester	,502**	,547**
nudenje informacij s strani medicinskih sester	,595**	,616**
prijaznost radioloških inženirjev	,530**	,578**
delo radioloških inženirjev	,512**	,588**
nudenje informacij s strani radioloških inženirjev	,581**	,630**
prijaznost zdravnikov	,527**	,511**
delo zdravnikov	,580**	,562**
nudenje informacij s strani zdravnikov	,560**	,547**

** Statistična značilnost korelacijskega koeficienta na ravni tveganja 1 %.

V Tabeli 2 z rezultati iz leta 2017, v kateri je dodan še poklicni profil zdravstveni administrator, so razvidne zelo močne pozitivne povezave pri delu in nudenju informacij s strani zdravstvenih administratorjev na TRT-oddelku in OI LJ ter prijaznosti in nudenju informacij s strani medicinskih sester,

radioloških inženirjev na TRT-oddelku. Zissiadis et al. (2006) navajajo, da so bolniki, ki prejmejo pisne informacije o bolezni, zdravljenju in možnih stranskih učinkih, veliko bolj zadovoljni z zdravstveno oskrbo (19).

Regresijski model

Analiza podatkov drugega anketiranja bolnikov o zadovoljstvu leta 2017 je vključevala tudi model multiple linearne regresije, katerega rezultati so navedeni v nadaljevanju. Izvedli smo regresijske modele za štiri poklicne profile. Prvi model (zdravstveni administratorji) multiple linearne regresije pojasni skupno 40,4 % variabilnosti v zadovoljstvu bolnikov z delovanjem TRT-oddelka. Drugi model multiple linearne regresije (medicinske sestre) pojasni skupno 44,4 % variabilnosti v zadovoljstvu bolnikov z delovanjem TRT-oddelka. Tretji model multiple linearne regresije (radiološki inženirji) pojasni skupno 43,9 % variabilnosti v zadovoljstvu bolnikov z delovanjem TRT-oddelka. Četrty model multiple linearne regresije (zdravniki radioterapevti onkologi) pojasni skupno 32,6 % variabilnosti v zadovoljstvu bolnikov z delovanjem TRT-oddelka. Preostali del variabilnosti pri oceni

zadovoljstva z delovanjem TRT-oddelka med bolniki je posledica drugih dejavnikov, ki jih v svoji raziskavi nismo preučevali. Glede na vrednost statistične značilnosti (ANOVA) smo ugotovili, da pri vseh štirih modelih vsaj ena neodvisna spremenljivka vpliva na odvisno spremenljivko splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka.

S prvim modelom multiple linearne regresije (Tabela 3) ugotovimo, da vse tri neodvisne spremenljivke pri zdravstvenih administratorjih statistično značilno vplivajo na zadovoljstvo TRT ($\beta = 0,212$; $p < 0,05$; $\beta = 0,193$, $p < 0,05$; $\beta = 0,296$, $p < 0,05$). Glede na pozitivne vrednosti koeficientov beta lahko rečemo, da višje ko so bolniki ocenili vse neodvisne spremenljivke, višje je zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka. **Najmočneje na zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka vpliva nudenje informacij zdravstvenih administratorjev** ($\beta = 0,296$, $p < 0,05$).

Tabela 3: Koeficienti modela prve multiple regresije

Model	Nestandardizirani koeficienti		Standardizirani koeficienti	t	p
	B	Std. Napaka	Beta		
1 (konstanta)	1,900	0,225		8,449	0,000
Prijaznost zdravstvenih administratorjev	0,210	0,084	0,212	2,492	0,013
Delo zdravstvenih administratorjev	0,145	0,055	0,193	2,632	0,009
Nudenje informacij zdravstvenih administratorjev	0,225	0,060	0,296	3,782	0,000

a. Odvisna spremenljivka: Splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka

Z drugim modelom multiple linearne regresije smo želeli ugotoviti, v kolikšni meri delovanje medicinskih sester prispeva k splošnemu zadovoljstvu bolnikov.

Tabela 4: Koeficienti modela druge multiple regresije

Model	Nestandardizirani koeficienti		Standardizirani koeficienti	t	p
	B	Std. Napaka	Beta		
1 (konstanta)	1,633	0,221		7,387	0,000
Prijaznost medicinske sestre	0,408	0,096	0,416	4,271	0,000
Delo medicinske sestre	0,029	0,081	0,031	0,357	0,721
Nudenje informacij medicinske sestre	0,194	0,058	0,258	3,326	0,001

a. Odvisna spremenljivka: Splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka

Tabela 4 prikazuje, da dve neodvisni spremenljivki (prijaznost in nudenje informacij) medicinskih sester statistično značilno vplivata na zadovoljstvo TRT ($\beta = 0,416$; $p < 0,05$; $\beta = 0,258$, $p < 0,05$). Najmočneje na zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka vpliva prijaznost medicinskih sester ($\beta = 0,416$, $p < 0,05$).

Tretji model multiple linearne regresije nam pokaže, v kolikšni meri delovanje radioloških inženirjev prispeva k splošnemu zadovoljstvu bolnikov.

Tabela 5: Koefficienti modela tretje multiple regresije

Model		Nestandardizirani koefficienti		Standardizirani koefficienti	t	p
		B	Std. Napaka	Beta		
1	(konstanta)	1,340	0,239		5,599	0,000
	Prijaznost radiološkega inženirja	-0,020	0,141	-0,019	-0,142	0,887
	Delo radiološkega inženirja	0,402	0,131	0,379	3,076	0,002
	Nudenje informacij radiološkega inženirja	0,306	0,074	0,340	4,150	0,000

a. Odvisna spremenljivka: Splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka

V Tabeli 5 ugotovimo, da dve neodvisni spremenljivki (delo in nudenje informacij) radioloških inženirjev statistično značilno vplivata na zadovoljstvo TRT ($\beta = 0,379$; $p < 0,05$; $\beta = 0,340$, $p < 0,05$). Najmočnejše na zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka vpliva delo radioloških inženirjev ($\beta = 0,379$, $p < 0,05$).

S četrtem modelom multiple linearne regresije smo želeli ugotoviti, v kolikšni meri delovanje zdravnikov radioterapevtov onkologov prispeva k splošnemu zadovoljstvu bolnikov.

Tabela 6: Koefficienti modela četrte multiple regresije

Model		Nestandardizirani koefficienti		Standardizirani koefficienti	t	p
		B	Std. Napaka	Beta		
1	(konstanta)	2,088	0,249		8,372	0,000
	Prijaznost radiološkega inženirja	0,037	0,118	0,037	0,314	0,753
	Delo radiološkega inženirja	0,354	0,112	0,377	3,151	0,002
	Nudenje informacij radiološkega inženirja	0,141	0,096	0,174	1,464	0,144

a. Odvisna spremenljivka: Splošno zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka

V Tabeli 6 ugotovimo, da ena neodvisna spremenljivka (delo) zdravnikov radioterapevtov onkologov statistično značilno vpliva na zadovoljstvo TRT ($\beta = 0,377$; $p < 0,05$). **Najmočnejše na zadovoljstvo z delovanjem TRT-oddelka vpliva delo zdravnikov radioterapevtov onkologov** ($\beta = 0,377$, $p < 0,05$). Če povzamemo poglobitve ugotovitve navedenih modelov multiple linearne regresije, rezultati kažejo, da **k zadovoljstvu bolnikov z delovanjem TRT-oddelka** v največji meri prispevajo nudenje informacij s strani receptork, prijaznost medicinskih sester in delo radioloških inženirjev ter zdravnikov radioterapevtov onkologov.

ZAKLJUČEK

Učinkovitost zdravstvene obravnave bolnika določa več dejavnikov, med njimi so pomembni delovno okolje, odnosi med zaposlenimi, način vodenja in organizacija, motivacija ter izobraževanje zaposlenih, osebnostne lastnosti posameznikov ter pristop k poteku dela. Raziskave so pokazale, da so za zagotavljanje splošnega zadovoljstva bolnikov pomembni vsi poklicni profili na TRT-oddelku. Mnenje bolnikov je pomembno sredstvo za načrtovanje sprememb in izboljšav pri izvajanju zdravstvene oskrbe. Zaradi dobrega odziva sodelujočih v raziskavi in zanimanja za rezultate o temi, pomembni za kakovostno delo na oddelku, ki so ga izkazali vodstvo TRT-oddelka in vsi zaposleni, bomo tovrstno raziskavo izvajali tudi v prihodnje.

LITERATURA

1. Oklješa Lukič A. Postopek zaposlitve radiološkega inženirja v radioterapiji na Onkološkem inštitutu v Ljubljani: magistrsko delo. Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede, 2013.
2. Oblak I, Anderluh F. Radioterapija v Sloveniji. *Onkologija* 2017; XXI (Suppl 1): 6-13.
3. Kersnik J. Bolnik v slovenskem zdravstvu - monografija o zadovoljstvu bolnikov in organizaciji pritožnega sistema. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine, 2003.
4. Bardi MA, Attia S, Ustadi AM. Healthcare quality and moderators of patient satisfaction: testing for causality. *Int J Health Care Qual Assur*, 2009; 22 (Suppl 4): 382-10.
5. Lubi T. Public health nursing. V: International conference. Izola, 2011.
6. Sajid MS, Baig MK. Quality of health care: an absolute necessity for public satisfaction. *Int J Health Care Qual Assur*, 2007; 20 (Suppl 6): 545-48.
7. Goričan A. Zadovoljstvo uporabnikov zdravstvenih storitev z delom zdravstvenega osebja: magistrska naloga. Koper: Fakulteta za management Koper, 2009.
8. Backman M, Westman M. Patient satisfaction measured over time. V: Zbornik WENR, 1999: 162-70.
9. Kersnik J. Kakovost v zdravstvu. Radovljica: Združenje zdravnikov družinske medicine. 2010.
10. The Likert Scale Explained – With Examples & Sample Questions. Dostopno na: <https://www.fieldboom.com/blog/likert-scale/> <1.9.2015>
11. Pedagoška metodologija. Gradivo: vprašanja in odgovori: Dostopno na: http://studentski.net/gradivo/ulj_fif_pa1_pem_izp_vprasanja_in_odgovori_01?r=1 <1.9.2015>
12. Milutinovic D, Brestovacki B, Martinov Cvejic M. Patients satisfaction with nursing care as an indicator of quality of hospital service. *Health MED*, 2010; 4 (Suppl 2): 461-68.
13. Davidson R, Mills ME. Cancer patients' satisfaction with communication, information and quality of care in a UK region. *Eur J Cancer Care*, 2005; 14 (Suppl 1): 83-90.
14. Geinitz H, Marten Mittag B, Schafer C. Patient satisfaction during radiation therapy. *Strahlenther Onkol*, 2012; 188 (Suppl 6): 492-98.
15. Toš N, Malnar B. Družbeni vidiki zdravja. Center za raziskovanje javnega mnenja in množičnih komunikacij. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede, 2002.
16. Hjorleifsdottir E, Hallberg IR, Gunnarsdottir ED. Satisfaction with care in oncology outpatient clinics. Psychometric characteristics of the Icelandic EORTC IN-PATSAT32 version. *J Clin Nurs*, 2010; 19 (Suppl 13-14): 1784-94.
17. Foss C. Gender-related differences in patient satisfaction with quality in nursing care. *Scand J Caring Sci*, 2002; 16 (Suppl 1): 19-26.
18. Haas LJ, Leiser JP, Magill MK. Management of the difficult patient. *Am Fam Physician*, 2005; 72 (Suppl 10): 2063-68.
19. Zissiadis Y, Provis A, Harper E. Patient satisfaction in radiation oncology. *Australas Radiol*, 2006; 50 (Suppl 5): 455-62. 20.

Karcinoza možganskih ovojnic in rak dojke: 11-letni rezultati zdravljenja z obsevanjem

Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: 11-year treatment outcomes with radiation therapy

Žnidarič Tanja², Ratoša Ivica¹

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

²Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: Ivica Ratoša, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: iratos@onko-i.si

Poslano / Received: 4.2.2019

Sprejeto / Accepted: 28.3.2019

doi:10.25670/oi2019-003on

IZVLEČEK

Uvod: Karcinoza možganskih ovojnic (LMK) nastane z zasevanjem tumorskih celic na možganske ovojnice in pomeni slabo prognozo. Obsevanje je ena izmed možnosti zdravljenja za ublažitev nevroloških simptomov.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili 423 bolnic z rakom dojke (RD) in možganskimi zasevki (MZ) ali LMK, ki so se v obdobju med 2005 in 2015 z obsevanjem glave zdravile na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Podrobneje smo analizirali skupino bolnic z LMK, za katere smo tudi preverili uporabnost dveh prognostičnih lestvic preživetja, Breast Graded Prognostic Assessment (Breast-GPA) in Simple Survival Score for Brain Metastases (SS-BM).

Rezultati: Z obsevanjem glave smo v opazovanem obdobju zdravili 70 bolnic z LMK. Srednji čas od diagnoze RD do pojava LMK je znašal 4,3 leta, vendar je bil ta čas najkrajši pri trojno negativnem in najdaljši pri luminal A podtipu RD. Srednje celokupno preživetje je za bolnice z MZ in LMK znašalo 7,5 (95-% interval zaupanja, IZ; 6,3–8,8) in 2,3 meseca (95-% IZ; 1,5–3,2) ($p < 0,005$) ter se je razlikovalo glede na molekularni podtip RD. Na daljše preživetje ni vplivala višja prejeta doza obsevanja (≤ 20 Gy vs. > 20 Gy). Z analizo smo potrdili prognoistično vrednost lestvice Breast-GPA ($p < 0,005$) in SS-BM ($p = 0,044$).

Zaključki: Pričakovano preživetje se je v naši skupini analiziranih bolnic z LMK razlikovalo glede na stanje zmogljivosti, molekularni podtip RD ter seštevek točk prognostične lestvice.

Glavne besede: rak dojke, karcinoza možganskih ovojnic, obsevanje, prognostična lestvica

ABSTRACT

Introduction: Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) develops with infiltration of leptomeninges by malignant cells and means poor prognosis. Radiotherapy presents one of the treatment options for neurological symptom relief.

Methods: We retrospectively analyzed 423 patients with breast cancer (BC) and brain metastasis (BM) or LMC, who received radiotherapy of the brain between the years 2005 and 2015 at the Institute of Oncology Ljubljana. We analyzed patients with LMC in more detail and performed a validation of prognostic survival indexes, namely Breast Graded Prognostic Assessment (Breast-GPA) and Simple Survival Score for Brain Metastases (SS-BM).

Results: Seventy patients with LMC were treated with whole-brain radiotherapy in the observed time. Median time from BC diagnosis to LMC appearance was 4.3 years and was shortest in triple-negative and longest in luminal A BC subtype. Median overall survival for patients with BM and LMC was 7.5 (95 % confidence interval, CI; 6.3–8.8) and 2.3 months (95 % CI; 1.5–3.2), respectively ($p < 0,005$), and it varied depending on the molecular BC subtype. Survival was not affected by a higher total dose of radiation received (≤ 20 Gy vs. > 20 Gy). Breast-GPA ($p < 0,005$) and SS-BM ($p = 0,044$) indexes predicted survival with statistical significance.

Conclusions: Performance status, BC molecular subtype and prognostic indexes were all factors influencing expected survival in our group of analyzed LMC patients.

Keywords: Breast cancer, Leptomeningeal carcinomatosis, Radiotherapy, Prognostic index

UVOD

Možganski zasevki (MZ) se pri bolnicah z rakom dojke pojavijo v 10–30 % (1), medtem ko je zasevanje tumorskih celic na možganske ovojnice redkejša, v 5–8 % (2,3). V literaturi sta pri solidnih tumorjih opisani tako porast incidence kot prevalence karcinoma možganskih ovojnic, ki je imenovana tudi leptomeningealna karcinomatosa (LMK), kar pripisujemo natančnejšim slikovnim preiskavam ter napredku v sistemskem zdravljenju (3–5). Po podatkih iz literature je do 35 % LMK pri raku dojke povezanih z lobularnim histološkim podtipom in do 40 % s trojno negativnim molekularnim podtipom (6). Po pojavu nevrološke simptomatike jo najpogosteje odkrijemo z magnetno resonančno preiskavo in/ali lumbalno punkcijo (2,4,5). Kljub uporabi obeh preiskav je LMK včasih težko nedvoumno dokazati, saj je lumbalna punkcija ob prvem odvzemu pozitivna le v 50–60 %, ob drugem pa v 85–90 % (2,3). Na slikovnih preiskavah lahko LMK izgleda kot difuzno kontrastno obarvanje možganskih ovojnic, subarahnoidalna masa ali celo kot hidrocefalus brez vidne tumorske spremembe, ki bi povzročala obstrukcijo (7).

LMK nastane z zasevanjem tumorskih celic na leptomeninge (pia mater in membrana arahnioidea) in infiltracijo subarahnoidnega prostora (6). Najpogosteje gre za hematološko ali limfogeno širjenje karcinomskih celic, lahko pa nastane tudi z neposrednim vraščanjem že obstoječe tumorske mase v subarahnoidalni prostor in nato diseminacijo po cerebrospinalni osi z likvorjem. Nevrološki simptomi in znaki, ob katerih posumimo na LMK, so najpogosteje povezani s povišanim intrakranialnim tlakom. Tipični simptomi so glavobol, slabost, bruhanje in kognitivna spremenjenost. Občasno pa se razvije simptomatika paralize možganskih živcev (4).

Tako diagnostika kakor tudi zdravljenje LMK nista enotna (8), v glavnem zaradi pomanjkanja z dokazi podprtih pristopov zdravljenja. Z zdravljenjem želimo predvsem izboljšati nevrološke simptome in kvaliteto življenja. Priporoča se multidisciplinarna obravnava, ki vključuje naslednje možnosti: obsevanje simptomatskih mest, sistemsko zdravljenje in izjemoma intratekalno kemoterapijo (9). Sistemsko zdravljenje izberemo na podlagi histološkega podtipa, splošnega stanja bolnice in prehodnosti citostatikov preko krvno-možganske pregrade (4,10–12). Ne glede na izbiro je zdravljenje slabo učinkovito, srednje preživetje pa je kljub zgodnjemu odkrivanju in multimodalnemu zdravljenju kratko, pri bolnicah z rakom dojke znaša namreč 3–4 mesece (7,11). Obsevanje možganskih ovojnic je ena izmed možnosti zdravljenja, s katerim pri približno 75 % bolnikov ublažimo nevrološke simptome (12,13), ne podaljšamo pa celokupnega preživetja (9,14). Pri bolnicah z MZ pa v literaturi navajajo

širok razpon srednjih preživetij, med 3 in 25 meseci (15).

Zaradi razlik v pričakovanem preživetju so številni avtorji poskušali definirati prognostične dejavnike, ki vplivajo na končni izid zdravljenja bolnic z zasevki v centralnem živčnem sistemu. Med te dejavnike so uvrstili molekularni podtip raka dojke, starost ob diagnozi MZ, stanje zmogljivosti, kontrolo primarnega tumorja, breme bolezni izven centralnega živčnega sistema, število MZ in/ali prizadetost možganskih ovojnic (16–20). Nastale so prognostične lestvice (indeksi preživetja), ki glede na lastnosti tumorja in klinične značilnosti bolnika napovedujejo pričakovano preživetje ob diagnozi MZ (17,19–21). Specifične prognostične lestvice za LMK ne poznamo oziroma njihova prognostična vrednost ni bila preverjena na večji skupini bolnic. Lestvica Breast GPA (angl. Graded Prognostic Assessment) je prilagojena bolnicam z rakom dojke in upošteva molekularni podtip, starost ob diagnozi možganskih zasevkov ter splošno stanje zmogljivosti po Karnofskem (KPS) ali WHO (angl. World Health Organization) (17,22). Druga lestvica, ki je primerna za bolnice z LMK, je SS-BM (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases). Gre za enostavno točkovanje z oceno preživetja, ki vključuje stanje zmogljivosti in prisotnost ekstrakranialne bolezni (21) (Tabela 1). Tabela 2 prikazuje pričakovano preživetje glede na izbrani lestvici (21,22).

Lestvica Breast GPA					
Točka	0	0.5	1	1.5	2
Starost	≥ 60	< 60			
KPS	≤ 50	60	70–80	90–100	
Molekularni podtip	TN		Luminal A	HER2+	Luminal B
Lestvica SS-BM					
Značilnost	Točka				
KPS <70	1				
KPS ≥70	6				
Ekstrakranialna bolezen	3				
Brez ekstrakranialne bolezni	6				

Tabela 1: Točkovanje lestvic preživetja. Legenda: Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; KPS, stanje zmogljivosti po Karnofskem; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases); TN: trojno negativen/bazalni podtip; HER2: receptor za epidermalni rastni faktor 2.

Lestvica	Seštevek točk	Število bolnikov (%)	Srednje preživetje (razpon) v mesecih	6-mesečno preživetje
Breast GPA (N = 400)	0-1 1,5-2,0 2,5-3,0 3,5-4,0	23 (6 %) 104 (26 %) 140 (35 %) 133 (33 %)	3,4 (2,4-4,9) 7,7 (4,8-9,7) 15,1 (10,8-17,9) 25,3 (20,4-30,4)	NP
SS-BM (N = 230)	4-7 9 15	NP	NP	10 % 55 % 78 %

Tabela 2: Preživetja bolnic z rakom dojke in možganskimi zasevki glede na točkovne lestvice. Legenda: Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases); NP: ni podatka; N = število bolnikov.

Z raziskavo smo želeli analizirati rezultate zdravljenja LMK z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana, jih primerjati z rezultati zdravljenja bolnic z možganskimi zasevki ter za skupino bolnic z LMK preveriti veljavnost prognostičnih lestvic Breast GPA in SS-BM.

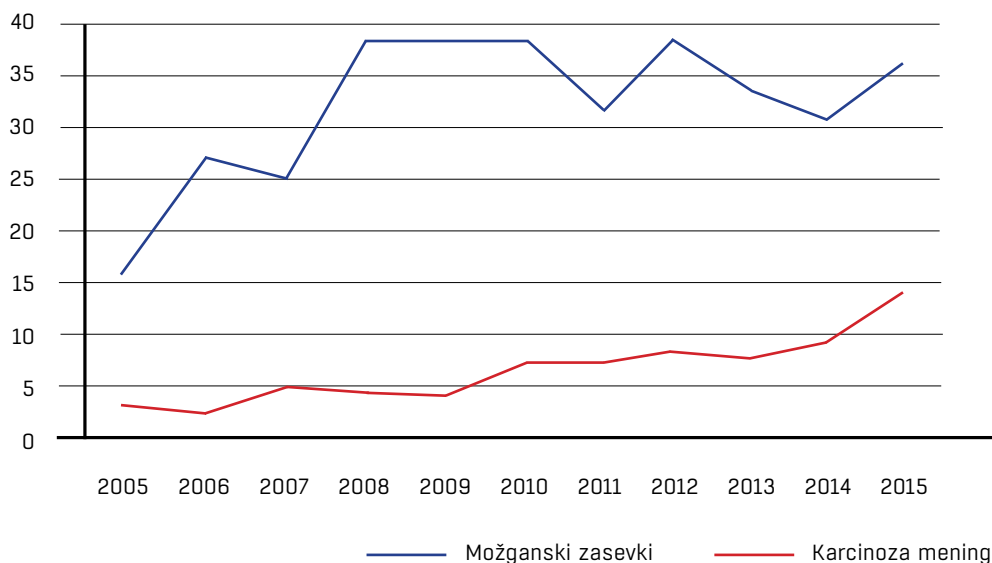
BOLNIKI IN METODE

V retrospektivno analizo so bile vključene vse bolnice z MZ in/ali LMK, ki so se na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju med aprilom 2005 in decembrom 2015 zdravile z obsevanjem cele glave, delnim obsevanjem glave ali stereotaktičnim obsevanjem. Na podlagi medicinske dokumentacije so bili zbrani klinični in demografski podatki bolnic, podatki o sistemskem in obsevalnem zdravljenju ter patohistološki podatki o tumorju. Primarni stadij bolezni je bil določen po sedmi izdaji klasifikacije malignih tumorjev TNM (23). Molekularni podtipi raka dojk so bili definirani po smernicah ESMO iz leta 2015 (24): luminal A (pozitivni estrogenski receptorji, ER+, negativen HER2 (receptor za epidermalni rastni faktor 2), nizka vrednost proliferacijskega indeksa Ki-67 in visoka vrednost progesteronskih receptorjev, PR+), luminal B HER2 negativen (ER+, HER2-, visoka vrednost Ki-67 ali nizka vrednost PR), luminal B HER2 pozitiven (ER+, HER2+, katerakoli vrednost Ki-67 in katerakoli vrednost PR), HER2 pozitiven tip (ER-, PR-, HER2+) in trojno negativen/bazalni podtip (ER-, PR-, HER2-). Diagnoza LMK je bila potrjena s CT,

MRI preiskavo ali lumbalno punkcijo. V analizi smo rezultate zdravljenja LMK primerjali z rezultati zdravljenja MZ. Na podlagi zbranih podatkov smo za vsako posamezno bolnico izračunali prognostično lestvico Breast-GPA in SS-BM (17,21). Preživetje bolnic smo izračunali z metodo Kaplan-Meier, uporabljen je bil log-rank test. Statistična značilnost je bila določena pri vrednosti $p < 0,05$. Celokupno preživetje je bilo definirano kot čas od diagnoze zasevkov v centralnem živčnem sistemu do smrti iz kateregakoli vzroka. Dodatna analiza podatkov je bila opravljena s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih tveganj. Za prikaz pogostosti demografskih, kliničnih in patohistoloških značilnosti smo uporabili opisno statistiko. Datum zadnje analize podatkov je bil 31. 12. 2017. Statistična analiza je bila izvedena s programom IBM SPSS Statistics® software, verzija 20. Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana (ERID-EK/120).

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 423 bolnic z ugotovljenimi MZ in/ali LMK. LMK je bila odkrita pri 70 od 423 bolnic (16,5 %). Pri 29 (6,9 %) bolnicah z LMK so bili sočasno prisotni tudi MZ. V opazovanem obdobju smo na leto z obsevanjem glave zaradi MZ in/ali LMK na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili od 40 do 50 bolnic. Medtem ko smo z leti obsevali približno enako število bolnic z MZ, je število bolnic z LMK počasi naraščalo (Slika 1).



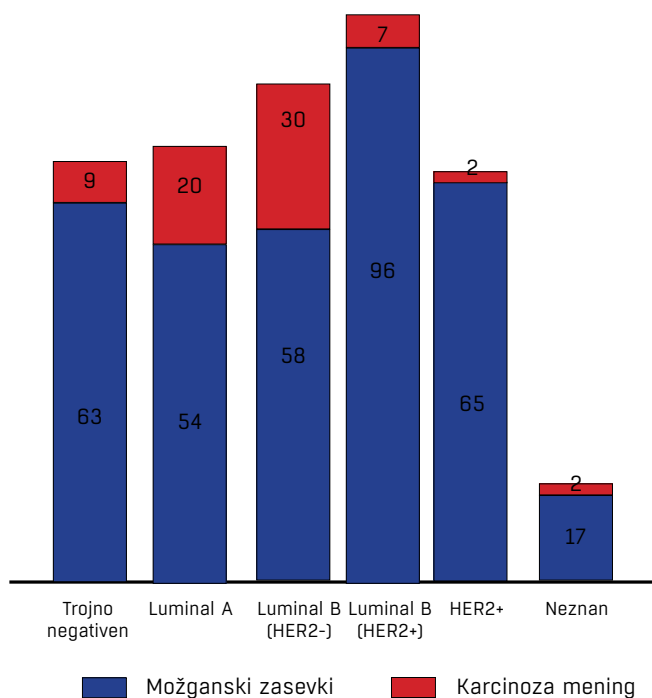
Slika 1: Število zdravljenih bolnic z obsevanjem med letoma 2005 in 2015 na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Klinične značilnosti bolnic in patohistološke lastnosti tumorjev ob prvem zdravljenju raka dojk in ob ugotovljeni bolezni v centralnem živčnem sistemu so prikazane v Tabeli 3.

		VSE bolnice N = 423	MZ N = 353	LMK N = 70	p vrednost
Srednja starost v letih	ob diagnozi raka dojk (razpon)	52,0 (22,0–80,0)	53,0 (22,0–80,0)	49,0 (27,0–70,0)	0,012
	ob diagnozi MZ ali LMK (razpon)	58,0 (28,0–83,0)	58,0 (28,0–83,0)	56,5 (30,0–76,0)	0,053
		N (%)	N (%)	N (%)	
Histologija	IDC	344 (81,3)	298 (84,4)	46 (65,7)	0,148
	ILC	40 (9,5)	23 (6,5)	17 (24,3)	
	Drugo	27 (6,4)	20 (5,7)	7 (10,0)	
	Neznano	12 (2,8)	12 (3,4)	0 (0,0)	
Gradus	G1	12 (2,8)	7 (2,0)	5 (7,1)	0,115
	G2	129 (30,5)	110 (31,2)	19 (27,1)	
	G3	248 (58,6)	204 (57,8)	44 (62,9)	
	Neznano	34 (8,0)	32 (9,1)	2 (2,9)	
Molekularni markerji	ER+	267 (63,1)	209 (59,2)	58 (82,9)	0,484
	ER-	153 (36,2)	141 (39,9)	12 (17,1)	
	Neznano	3 (0,7)	3 (0,8)	0 (0,0)	
	PR+	226 (53,4)	177 (50,1)	49 (70,0)	0,483
	PR-	194 (45,9)	173 (49,0)	21 (30,0)	
	Neznano	3 (0,7)	3 (0,8)	0 (0,0)	
	HER2+	170 (40,2)	161 (45,6)	9 (12,9)	0,635
	HER2-	226 (53,4)	168 (47,6)	58 (82,9)	
	Neznano	27 (6,4)	24 (6,8)	3 (4,3)	
Molekularni podtip	Trojno negativen	72 (17,0)	63 (17,9)	9 (12,8)	0,002
	Luminal A	74 (17,5)	54 (15,3)	20 (28,6)	
	Luminal B (HER2+)	88 (20,8)	58 (16,4)	30 (42,8)	
	Luminal B (HER2-)	103 (24,4)	96 (27,2)	7 (10,0)	
	HER2+	67 (15,8)	65 (18,4)	2 (2,9)	
	Neznan	19 (4,5)	17 (4,8)	2 (2,9)	
Stadij ob diagnozi raka dojk	I	42 (9,9)	36 (10,2)	6 (8,6)	0,655
	II	113 (26,7)	95 (26,9)	18 (25,7)	
	III	163 (38,5)	127 (35,9)	36 (51,4)	
	IV	91 (21,5)	81 (22,9)	10 (14,3)	
	Neznano	14 (3,1)	14 (4,0)	0 (0,0)	
Ekstrakranialna bolezen	Da	358 (84,6)	293 (83,0)	65 (92,9)	0,007
	Ne	65 (15,4)	60 (17,0)	5 (7,1)	
	Kostni zasevki	40 (9,5)	35 (9,9)	5 (7,1)	
	Kostni in visceralni zasevki*	215 (50,8)	167 (47,3)	48 (68,6)	
	Visceralni zasevki*	103 (24,3)	91 (25,8)	12 (17,1)	

Tabela 3: Demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnic z možganskimi zasevki ali karcinomo možganskih ovojnic. Legenda: N: število; IDC: invazivni duktalni karcinom; ILC: invazivni lobularni karcinom; ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: humani epidermalni rastni receptor; MZ: možganski zasevki; LMK: karcinoma možganskih ovojnic *Visceralni zasevki: pljuča, jetra, mehka tkiva in drugo.

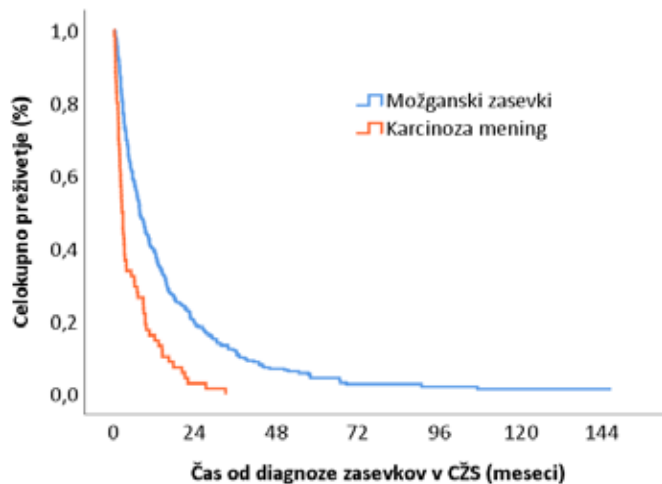
V patohistološkem pregledu primarnega raka dojk je pri bolnicah z LMK prevladoval invazivni duktalni karcinom s 65,7 %, skoraj četrtino (24,3 %) pa je predstavljal invazivni lobularni karcinom. Večina primarnih tumorjev je bila histološkega gradusa 3 (62,9 %) in stadija III (51,4 %). Status hormonskih receptorjev in HER2 primarnega tumorja je bil znan pri večini bolnic (ER v 99,3 %, PR v 99,3 % in HER2 v 93,6 %). Slika 2 prikazuje absolutno incidenco zasevkov raka dojk v centralnem živčnem sistemu glede na posamezne molekularne podtipe.



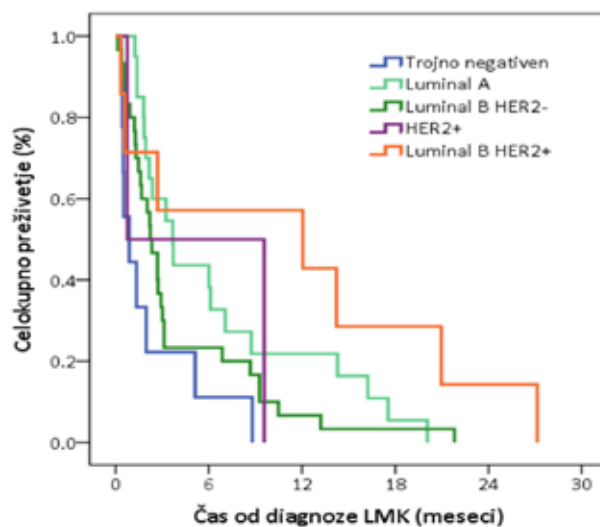
Slika 2: Absolutno število bolnic z znanimi zasevki raka dojk v centralnem živčnem sistemu (n = 423), ki so bile med letoma 2005 in 2015 zdravljene z obsevanjem glave na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor.

Bolnice, pri katerih se je tekom sledenja pojavila LMK, so bile ob prvi diagnozi raka dojk mlajše v primerjavi s skupino, kjer so se pojavili samo možganski zasevki. Srednji čas od diagnoze raka dojk do pojavnosti LMK je znašal 4,7 leta (razpon 0,2–32,4 let), do pojavnosti MZ pa 3,3 leta (razpon 0–23,3 let). Razlika ni bila statistično pomembna (p = 0,378). Pojav LMK je bil najhitrejši pri trojno negativnem raku dojk, medtem ko se je najkasneje pojavil v skupini luminal A raka dojk (Tabela 4).

Srednje preživetje je za bolnice z MZ, MZ in LMK ter LMK znašalo 7,5 (95-% interval zaupanja, IZ, 6,3–8,8), 2,7 (95-% IZ 2,1–3,4) in 2,3 meseca (95-% IZ 1,5–3,2) (p < 0,005). Krivulje preživetja prikazujeta Sliki 3 in 4.



Slika 3: Preživetje bolnic po postavljeni diagnozi možganski zasevki in / ali prizadetost možganskih ovojnic.



Slika 4: Srednje celokupno preživetje po postavljeni diagnozi razsoja na možganske ovojnice glede na molekularne podtipe raka dojk. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor 2; LMK: karcinoza mening.

	HER2 pozitiven	Trojno negativen	Luminal B HER2 pozitiven	Luminal B HER2 negativen	Luminal A	p vrednost
Možganski zasevki	1,6 [0–13,4]	2,3 [0–23,3]	3,3 [0–16,7]	4,4 [0–22,2]	6,4 [0–19,3]	< 0,005
Karcinoza možganskih ovojnic	2,9 [1,8–4,1]	2,0 [0,6–7,8]	4,1 [1,1–9,6]	4,3 [0,2–10,8]	7,7 [1,5–32,4]	< 0,005

Tabela 4: Leta od diagnoze raka dojk do razsoja v centralni živčni sistem glede na molekularne podtipe. Naveden je srednji čas z razponom. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor 2.

Za bolnice z LMK je 6-mesečno preživetje znašalo 32 %, 12-mesečno pa 16 %. Dobro splošno stanje zmogljivosti, sistemska terapija in molekularni podtip so bili dejavniki, ki so vplivali na daljše preživetje (Tabela 5).

		N (%)	Srednje preživetje v mesecih (95-% IZ)	p vrednost
Molekularni podtip raka dojk	Luminal A	20 (28,5)	2,6 (1,1–4,1)	0,012
	Luminal B HER2 negativen	30 (42,8)	2,2 (1,5–2,9)	
	Luminal B HER2 pozitiven	7 (10,0)	12,1 (0,0–36,1)	
	HER2 pozitiven	2 (2,9)	0,8 (-)	
	Trojno negativen/bazalni	9 (12,9)	0,9 (0,0–1,9)	
	Neznan	2 (2,9)	1,7 (-)	
Starost ob ugotovljeni LMK	< 60 let	40 (57,1)	2,6 (1,5–3,7)	0,927
	≥ 60 let	30 (42,9)	2,0 (1,1–3,0)	
Stanje zmogljivosti po WHO	0	1 (1,4)	6,9 (-)	< 0,005
	1	20 (28,6)	7,1 (0,9–13,2)	
	2	21 (30,0)	2,4 (1,1–3,7)	
	3	24 (34,3)	1,5 (0,4–2,6)	
	4	4 (5,7)	0,5 (0,0–1,4)	
Prisotnost ekstrakranialne bolezni	DA	65 (92,9)	2,4 (1,9–2,8)	0,687
	NE	5 (7,1)	5,1 (0,0–15,1)	
Sistemsko zdravljenje znotraj 3 mesecev ob WBRT	Samo WBRT	2 (2,9)	0,3 (-)	< 0,005
	WBRT in hormonska terapija	21 (30)	2,7 (2,2–3,2)	
	WBRT in kemoterapija	34 (48,6)	1,8 (0,8–2,8)	
	WBRT in anti-HER2 terapija	1 (1,4)	2,7 (-)	
	WBRT, hormonska terapija in anti-HER2 terapija	6 (8,6)	12,1 (6,4–17,7)	
	WBRT, hormonska terapija in intratekalna terapija	3 (4,3)	14,3 (0,0–33,0)	
	WBRT, kemoterapija in intratekalna KT	2 (2,9)	1,7 (-)	
	Ni znano	1 (1,4)	1,7 (-)	

Tabela 5: Srednje preživetje bolnic s karcinoma možganskih ovojnic glede na demografske, klinične in molekularne dejavnike. Legenda: N: število; WBRT: obsevanje cele glave, angl. whole brain radiotherapy; HER2: humani epidermalni rastni receptor 2; MZ: možganski zasevki; LMK: karcinoma možganskih ovojnic; WHO: angl. World Health Organization, Svetovna zdravstvena organizacija; IZ: interval zaupanja; KT: kemoterapija.

Srednja prejeta doza obsevanja cele glave je bila 20 Gy (razpon 6,0–37,5 Gy). Prejeta doza obsevanja glave ni vplivala na celokupno preživetje (3,0 meseca za > 20 Gy vs. 1,7 za ≤ 20 Gy, $p = 0,346$). Kar 10 od 70 bolnic (14,3 %) je obsevanje predčasno zaključilo zaradi poslabšanja splošnega stanja ali smrti. Večina bolnic (97,1 %) je med obsevanjem prejela antiedematozno terapijo s kortikosteroidi. Tri mesece pred ali po zdravljenju z obsevanjem so skoraj vse bolnice prejele zdravljenje s sistemske terapijo ali intratekalno kemoterapijo (Tabela 4). Obsevanje je le pri polovici bolnic z LMK izboljšalo simptome (47,1 %).

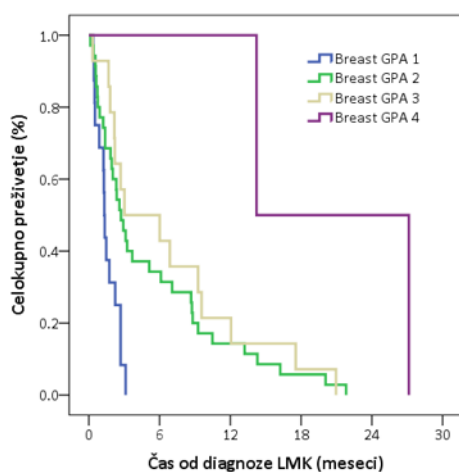
Pri skupini bolnic, pri kateri je obsevanje izboljšalo simptome zasevkov na možganskih ovojnicah, smo zabeležili tudi daljše preživetje (1,4 vs. 3,7 meseca, $p < 0,005$). Celotno skupino smo razdelili na dve skupini glede na pričetek obsevanja. 50 bolnic je z obsevanjem pričelo znotraj 2 tednov po diagnozi, 20 bolnic pa kasneje. Bolnice v prvi skupini so imele nižje srednje preživetje (1,8 meseca, 95-% IZ 1,4–2,2) v primerjavo s skupino, ki je bila obsevana kasneje (6,8 meseca, 95-% IZ 4,7–8,9). Razlika je bila statistično značilna ($p = 0,004$). Skupini se med seboj nista razlikovali glede na starost ($p = 0,426$), sistemske terapijo ($p = 0,855$),

stanje zmogljivosti ob času obsevanja ($p = 0,056$), leto zdravljenja (pred ali po letu 2010) ($p = 0,970$), molekularni podtip raka dojka ($p = 0,293$), sočasne ekstrakranialne bolezni (0,504), števila MZ ($p = 0,199$) ali prejete obsevalne doze ($p = 0,450$). V prvi skupini je manj bolnic navajalo izboljšanje stanja po obsevanju (38 vs. 70 %; $p = 0,015$).

Indeks Breast-GPA je bilo mogoče izračunati 67 bolnicam z LKM, medtem ko smo lahko SS-BM izračunali vsem bolnicam (Tabela 1). Tako za Breast-GPA kot SS-BM prognostični indeks smo izračunali statistično pomembne razlike v preživetju glede na doseženo število točk oziroma posamezni razred (Slika 5).

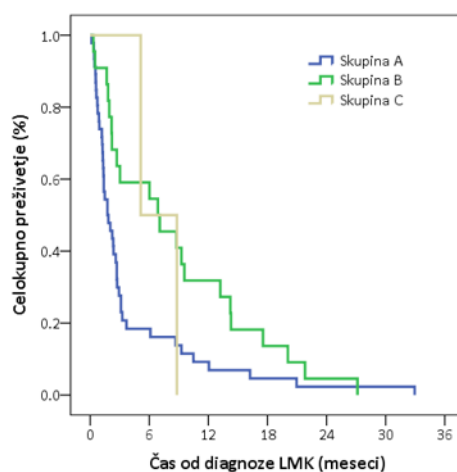
Glede na SS-BM indeks je 6-mesečno preživetje znašalo 19 % (skupina A), 59 % (skupino B) in 50 % (skupina C).

V regresijskem modelu so se za pomemben napovednik daljšega preživetja izkazali boljše stanje zmogljivosti (razmerje ogroženosti, HR 0,33, 95-% IZ 0,18–0,58, $p < 0,005$), daljši čas do pričetka zdravljenja z radioterapijo (HR 0,58, 95-% IZ 0,27–1,20, $p = 0,029$), hormonsko odvisni HER2± molekularni podtip raka dojka (HR 0,43, 95-% IZ 0,19–0,94, $p = 0,004$) ter višje število točk prognostičnih lestvic Breast-GPA (HR 0,64, 95-% IZ 0,38–1,07) in SS-BM (HR 0,54, 95-% IZ 0,36–0,81, $p < 0,005$).



Breast GPA	Točke	Število bolnic (%)	Srednje preživetje v mesecih (95% IZ)
Breast GPA razred 1	0,0–1,0	16 (22,9)	1,3 (1,2–1,4)
Breast GPA razred 2	1,5–2,0	35 (50,0)	2,7 (1,8–3,6)
Breast GPA razred 3	2,5–3,0	14 (20,0)	3,0 (3,1–9,1)
Breast GPA razred 4	3,5–4,0	2 (2,9)	14,2

$p < 0,005$



SS-BM razred	Točke	Število bolnic (%)	Srednje preživetje v mesecih (95% IZ)
Skupina A	4–7	46 (65,7)	1,7 (0,8–2,7)
Skupina B	9	22 (31,4)	6,9 (0,3–13,4)
Skupina C	12	2 (2,9)	5,1

$p = 0,044$

Slika 5: Prognostični indeksi in srednje preživetje za bolnice z LKM. Legenda: IZ: interval zaupanja; Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases).

RAZPRAVA

V raziskavi predstavljamo rezultate retrospektivne analize desetletnega obdobja zdravljenja bolnic z razsojem raka dojka na možganske ovojnice. Med letoma 2005 in 2015 smo zabeležili porast števila obsevanih bolnic z LMK, kar odraža napredek v sistemskem zdravljenju bolnic z rakom dojke in boljši slikovni diagnostiki. V raziskavi smo ugotavljali relativno nizek delež trojno negativnega molekularnega podtipa raka dojka med vsemi bolnicami z LMK (12,8 %), medtem ko je v ostalih raziskavah znašal med 14,8 in 35 % (12,14,25). Najmanj, pri manj kot 3 % vseh bolnic z LMK, smo ugotavljali pri hormonsko neodvisnem HER2 pozitivnem podtipu raka dojka, največ pa pri hormonsko odvisnih, HER2 negativnih molekularnih podtipih (luminal A in luminal B HER2-).

Časovno obdobje od diagnoze raka dojka do pojava LMK je bilo najkrajše pri trojno negativnem in HER2+ podtipu raka dojka in po drugi strani najdaljše pri hormonsko odvisnih (\pm HER2+) rakih. Vključene bolnice so bile zdravljene v obdobju, ko je trastuzumab že postal del dopolnilnega sistemskega zdravljenja

(od leta 2005 dalje), medtem ko terapija z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz CDK 4/6 (angl. Cyclin Dependent Kinase) za bolnice z razsejanim hormonsko odvisnim rakom dojka še ni bila odobrena v redni klinični praksi. Za CDK4/6 inhibitor abemaciclib namreč ugotavljajo, da ima v primerjavi z ostalimi CDK 4/6 inhibitorji sposobnost prehajanja krvno-možganska pregrada (26). V prihodnosti lahko pričakujemo še dodatne razlike v časovnem obdobju pojava LMK glede na različen molekularni podtip raka dojka.

Z raziskavo smo potrdili izredno slabo prognozo bolnic z LMK, s srednjim preživetjem le 2,4 meseca (95-% IZ 1,8–2,9). V literaturi so navedena srednja preživetja za bolnice z LMK, zdravljene v približno istem obdobju, 1,75–5,4 meseca (9,12,14,25,27). Prognoza je bila v naši skupini neodvisna od podatka, ali so bile bolnice zdravljene pred letom 2010 ali kasneje. Najslabšo prognozo, s srednjim preživetjem manj kot 1 mesec, smo ugotavljali v skupini bolnic s trojno negativnim in v skupini bolnic s HER2+, hormonsko neodvisnim podtipom raka dojka. Po drugi strani pa smo najboljšo prognozo zabeležili v skupini luminal B

HER2+ podtipa raka dojk, s srednjim preživetjem eno leto. Več kot tretjina bolnic (40 %) je bila ob pričetku obsevanja v slabšem stanju zmogljivosti (PS po WHO 3 ali 4) in skoraj 15 % bolnic je obsevanje predčasno zaključilo zaradi poslabšanja splošnega stanja ali smrti, kar je vplivalo na slabši izid zdravljenja celotne skupine. Bolnice s stanjem zmogljivosti po WHO 0, 1 ali 2 so imele statistično značilno daljše srednje preživetje v primerjavi s skupino bolnic s stanjem zmogljivosti (PS po WHO) ≥ 3 (3,2 meseca 95-% IZ 1,8–6,8 vs. 1,3 meseca 95-% IZ 1,1–1,6, $p < 0,005$). Boljši status zmogljivosti je bil povezan z daljšim srednjim preživetjem tudi v raziskavi Shafie s sod. (13) (7,1 meseca za KPS ≥ 70 % vs. 1,9 meseca za KPS < 70 %, $p < 0,001$). Vse bolnice, zajete v naši raziskavi, so bile zdravljene z obsevanjem, zato primerjava z bolnicami, ki so bile deležne le podpornega zdravljenja, ni bila izvedena. V raziskavi Kingston s sod. so bila preživetja za bolnice z LMK, zdravljene le s podporno terapijo, 1,7 meseca (12).

Skoraj vse bolnice so ob diagnozi LMK prejele eno izmed oblik sistemske terapije. V naši skupini bolnic je 60 % (42/70) prejelo sistemske citostatsko zdravljenje, 10 % (7/70) anti-HER2 terapijo in 8,6 % (6/70) intratekalno aplikacijo kemoterapije. Slednja skupina bolnic je imela relativno daljše celokupno preživetje (5,1 meseca, razpon 2,3–7,8) v primerjavi s celotno skupino, kar pa ni bilo statistično značilno zaradi majhnega števila. Randomizirane raziskave niso potrdile razlik v preživetju z ali brez dodatka intratekalne kemoterapije (28). Vrste in števila redov sistemske kemoterapije v naši raziskavi nismo natančneje analizirali. V raziskavo tudi niso bile zajete bolnice, ki so bile zdravljene samo s sistemske kemoterapijo.

Z obsevanjem smo uspešno izboljšali simptome bolezni pri polovici bolnic z LMK. V skupini bolnic s slabšim stanjem zmogljivosti (PS po WHO ≥ 3) je bil delež izboljšanja nižji kot v skupini z boljšim splošnim stanjem zmogljivosti (28,6 % vs. 59,5 %, $p = 0,010$). Celokupna prejeta doza obsevanja ni vplivala na končni izid zdravljenja. Nižje število obsevalnih odmerkov je lahko alternativa daljšemu režimu obsevanja, v obeh primerih je stopnja neželenih učinkov obsevanja nizka (28). V literaturi ni objavljenih prospektivnih raziskav, ki bi bolnice z LMK randomizirale v skupine z ali brez obsevanja ali pa v različne skupine prejete celokupne doze.

Ugotovili smo razliko v preživetju bolnic z LMK, ki so bile obsevane prva dva tedna po diagnozi, v primerjavi z bolnicami, ki so bile obsevane kasneje. Delež bolnic, ki je navajal izboljšanje stanja po obsevanju, je bil višji v skupini, ki so bile obsevane kasneje. Med kliničnimi in patohistološkimi značilnostmi razlik med skupinama nismo ugotovili. Nakazovala se je razlika v stanju zmogljivosti. Ob tako majhnem številu vključenih bolnic in retrospektivnem naboru podatkov je ocena preživetja in ostalih dejavnikov manj zanesljiva in dopuščamo možnost pristranskosti v raziskavi. Opazovane razlike morda nakazujejo razliko v poteku osnovne bolezni (indolentna vs. agresivna oblika), delovanje anti-edematozne in sistemske terapije, deloma pa ostajajo nepojasnjene. Podatka o tem, ali so bolnice v prvi skupini imele več nevrološke simptomatike, žal nismo imeli na voljo. Prav tako ni bilo na voljo natančnih podatkov o obsežnosti infiltracije možganskih ovojnic, kar bi dodatno pojasnilo ugotovljeno razliko.

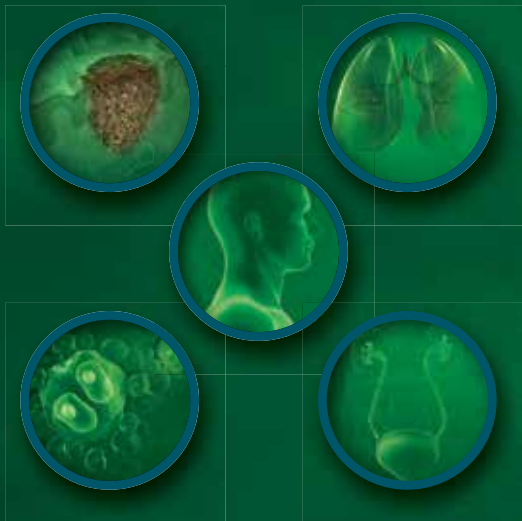
Prognostične lestvice preživetja so predvsem za bolnice z možganskimi zasevki dodatno orodje, ki nam lahko pomaga pri izbiri obsevalnega zdravljenja (19,20), saj v nehomogeni skupini bolnic ne pričakujemo enakega učinka zdravljenja z obsevanjem. V raziskavi smo z obema analiziranima lestvicama potrdili, da na pričakovano preživetje ob pojavu LMK vplivajo stanje zmogljivosti, starost bolnic, prisotnost ekstrakranialne bolezni in molekularni podtip raka dojk. Daljša celokupna preživetja smo ugotavljali v skupinah Breast GPA 3 in 4 ter SS-BM skupini B in C.

ZAKLJUČEK

Obsevanje je del zdravljenja za bolnice z dobrim stanjem zmogljivosti, saj učinkovito zmanjša nevrološke simptome LMK. Bolnice z LMK zaradi raka dojk imajo slabo prognozo. Za bolnice v slabšem stanju zmogljivosti je pomembna dobra paliativna oskrba brez dodatnih medicinskih postopkov, ki ne podaljšajo življenja in ne izboljšajo kvalitete življenja. V naši raziskavi smo ugotovili razlike v srednjem preživetju glede na stanje zmogljivosti ob diagnozi LMK, osnovni molekularni podtip raka dojk ter glede na število doseženih točk prognostičnih lestvic. Prognostične lestvice so lahko dodatno orodje pri sprejemanju odločitev v vsakdanji klinični praksi. Rezultate naše raziskave bi bilo smiselno preveriti na neodvisni skupini bolnic z LMK.

LITERATURA

1. Gil-Gil MJ, Martinez-Garcia M, Sierra A, Conesa G, Del Barco S, González-Jimenez S, et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(5): 436–46.
2. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal Carcinomatosis. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Spletna stran na internetu]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Pridobljeno 9.1.2019 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499862/>
3. Nayar G, Ejikeme T, Chongsathidkiet P, Elsamadicy AA, Blackwell KL, Clarke JM, et al. Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies. *Oncotarget* 2017; 8(42):73312–28.
4. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004;15(4): iv285 – iv291.
5. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010; 74(18): 1449–54
6. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 85–94.
7. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999; 25(2): 103–19.
8. Le Rhun E, Rudà R, Devos P, Hoang-Xuan K, Brandsma D, Pérez Segura P, et al. Diagnosis and treatment patterns for patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors across Europe. *J Neurooncol* 2017; 133(2): 419–27.
9. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv84-iv99.
10. Groves MD. Leptomeningeal Disease. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22(1): 67–78.
11. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review. *Oncotarget* 2016; 7(4): 3740–7.
12. Kingston B, Kayhanian H, Brooks C, Cox N, Chaabouni N, Redana S, et al. Treatment and prognosis of leptomeningeal disease secondary to metastatic breast cancer: A single-centre experience. *The Breast* 2017; 36: 54–9.
13. El Shafie RA, Böhm K, Weber D, Lang K, Schlaich F, Adeberg S, et al. Palliative Radiotherapy for Leptomeningeal Carcinomatosis–Analysis of Outcome, Prognostic Factors, and Symptom Response. *Front Oncol* 2019; 8: 641.
14. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME, Katz R, Moulder SL, Esteva FJ, et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(3): 477–86.
15. Raghunath A, Desai K, Ahluwalia MS. Current Treatment Options for Breast Cancer Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(3):19.
16. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–51.
17. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 510–4.
18. Rades D, Gerdan L, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, et al. Brain metastasis. *Strahlentherapie und Onkol* 2013; 189(12): 996–1000.
19. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-MacGregor M, Tripathy D, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(20): 2239–45.
20. Niwińska A, Murawska M. New Breast Cancer Recursive Partitioning Analysis Prognostic Index in Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol* 2012; 82(5): 2065–71.
21. Rades D, Dziggel L, Segedin B, Oblak I, Nagy V, Marita a., et al. A simple survival score for patients with brain metastases from breast cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 2013; 189(8): 664–7.
22. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 2111–7.
23. Sobin LH, Gospodarowicz MK. TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition) International Union Against Cancer. John Wiley and Sons, 2009.
24. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(suppl 5): v8–30.
25. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, Patil S, Boire A, Pentsova E, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(1): 23–8.
26. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 321–30.
27. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2183–7.
28. Scott BJ, Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am J Cancer Res* 2013; 3(2): 117–26.



- Melanom¹
- Nedrobnocelični pljučni rak¹
- Urotelijski karcinom¹
- Hodgkinov limfom¹
- Ploščatocelični karcinom glave in vratu¹

References: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (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 napredovalega 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 napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma 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 karcinoma 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 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 indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih.

Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim karcinomom ali HNSCC: Pri bolnikih z NSCLC je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja za validirano preiskavo. Bolnike s predhodno nezdravljenim urotelijskim karcinomom ali HNSCC je treba za zdravljenje 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. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj s 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. 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: Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno 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 pogledajte 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. 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 4.948 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim karcinomom 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 (34,1 %), izpuščaji (22,7 %), navzea (21,7 %), diareja (21,5 %) in pruritus (20,2 %). 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 791 bolnikih NSCLC, 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: navzea (49 %), anemija (48 %), utrujenost (38 %), zaprtost (34 %), diareja (31 %), netropanija (29 %), in zmanjšanje apetita (28 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %. Za celoten seznam neželenih učinkov prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Način in režim izdaje zdravila: H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo 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: 28. marec 2019



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

Pripravljeno v Sloveniji, marec 2019; SI-KEY-00002 EXP: 03/2021

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.

Vloga Bolnišničnega registra raka Onkološkega inštituta Ljubljana

The role of Hospital-based Cancer Registry of the Institute of Oncology Ljubljana

Lokar Katarina, Zadnik Vesna, Ferjančič Maruška, Škulj Polona, Strle Darja, Žagar Tina

¹Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: Katarina Lokar, prof. zdr. vzg.
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: klokar@onko-i.si
Poslano / Received: 9.10.2018
Sprejeto / Accepted: 21.4.2019
doi:10.25670/oi2019-004on

IZVLEČEK

Registri raka so ključni pri zbiranju in zagotavljanju podatkov o bremenu raka tako na populacijski kot na regionalni ravni. Bolnišnični registri raka se ukvarjajo z zbiranjem informacij o bolnikih z rakom, ki so obravnavani v določeni bolnišnici. Njihov glavni namen je prispevati h klinični oskrbi bolnikov z vidika učinkovitosti, kakovosti in bolnišničnega upravljanja. Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana je bil osnovan ob ustanovitvi državnega populacijskega registra raka leta 1950 in prispeva v državni register tretjino vseh prijav. Podatki, zbrani v bolnišničnem registru, so dragoceni tudi za strokovno in raziskovalno delo Inštituta. Ena od nalog bolnišničnih registrov raka je priprava letnih poročil za vodstvo in druge uporabnike. Letno na Onkološkem inštitutu Ljubljana sprejmemo več kot 6000 novih onkoloških bolnikov. Število bolnikov se je v obdobju 2008–2016 povečalo za 16 %.

Ključne besede: populacijski register raka, bolnišnični register raka, breme raka

ABSTRACT

Cancer registries are crucial in collecting and providing data on the cancer burden at both the population and the regional level. Hospital-based cancer registries are engaged in the collection of information on cancer patients treated in a particular hospital. Their main purpose is to contribute to clinical patient care in terms of efficiency, quality and hospital management. Hospital-Based Cancer Registry of the Institute of Oncology Ljubljana was established at the same time as the population-based Cancer Registry of Republic of Slovenia in 1950 and contributes to the Slovenian Cancer Registry one third of all notifications of cancer. The data collected in the hospital-based register are also valuable for the professional and research work of the Institute. One of the tasks of hospital-based cancer registries is the preparation of annual reports for management and other users. Annually at the Institute of Oncology Ljubljana, we treat more than 6000 new cancer patients. The number of patients increased by 16% in the period 2008–2016.

Key words: population-based cancer registry, hospital-based cancer registry, cancer burden

UVOD

Registri raka so sistemi za sistematično zbiranje, shranjevanje, analizo, interpretacijo in poročanje podatkov o bolnikih z rakom (1). Cilj registrov je zbrati čim bolj popolne in točne informacije. Nabor podatkov lahko vključuje informacije o identifikaciji bolnika, bolnišnici, diagnostiki, zdravljenju, sledenju, ponovitvi bolezni, datumu in vzroku smrti, ki vsi skupaj ustvarijo popolno in neprecenljivo bazo podatkov. Te podatke je možno uporabljati za

različne namene, tako za epidemiološke raziskave kot za načrtovanje zdravstvene oskrbe, primarno in sekundarno preventivo ter proučevanje časovnih trendov za dobrobit posameznih bolnikov in celotne družbe (2). Pomen in uporabnost sodobnega registra raka sta zelo odvisna od kakovosti podatkov (primerljivost podatkov med različnimi populacijami in različnimi časovnimi obdobji, popolnost registracije diagnosticiranih primerov bolezni, točnost podatkov ter pravočasnost zbiranja in poročanja podatkov) in vzpostavljenih postopkov za nadzor kakovosti (3).

Glede na populacijo, ki jo zajemajo, ločimo dve glavni vrsti registrov raka, bolnišnične in populacijske. Bolnišnični registri raka se ukvarjajo z zbiranjem informacij o bolnikih z rakom, ki so obravnavani v določeni bolnišnici. Ker jih je lažje vzpostaviti in vzdrževati, so številnejši kot populacijski registri raka. Glavni namen teh registrov je prispevati k izboljšanju oskrbe bolnikov z rakom z zagotavljanjem dostopnih informacij o bolnikih, zdravljenju, ki so ga prejeli, in izidov zdravljenja. Podatki se uporabljajo še za izobraževanje, upravljanje in vodenje bolnišnice ter klinično raziskovanje (1, 4). Do neke mere je možno te podatke uporabiti tudi v epidemiološke namene (1). Mnogi bolnišnični registri raka posredujejo svoje podatke centralnim populacijskim registrom raka, zato v svoj nabor zajamejo tudi podatke za potrebe populacijskih registrov (5).

Populacijski registri raka zbirajo podatke o vseh novih primerih raka, ki se pojavljajo v dobro definirani opazovani populaciji, ne glede na to, v kateri zdravstveni ustanovi so bili bolniki obravnavani. Običajno je opazovana populacija sestavljena iz prebivalcev določenega geografskega območja. Za razliko od bolnišničnih registrov raka je glavni namen populacijskih registrov raka statistični prikaz osnovnih kazalnikov bremena raka v opazovani populaciji, kot so incidenca, umrljivost, prevalenca in preživetje, ter s tem zagotavljanje kvantitativnih podatkov za vse nivoje zdravstvenega varstva: preventivo raka, zgodnje odkrivanje, vzorce in izide oskrbe, raziskovanje in tudi za evalvacijo ukrepov obvladovanja raka v skupnosti (1, 4, 6, 7).

Posebni registri raka so vzpostavljeni za zbiranje podatkov o določeni vrsti raka (4). V Sloveniji imamo trenutno na primer: Register državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu, Register državnega presejalnega programa za raka dojk, Register državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki, Klinični register bolnikov z malignim melanomom, v vzpostavljanju pa je še Klinični register bolnikov z rakom pljuč.

BOLNIŠNIČNI REGISTRI RAKA

Bolnišnični registri raka zbirajo podatke o vseh bolnikih z rakom, ki so bili v diagnostičnih postopkih in/ali zdravljeni v določeni bolnišnici. Poudarek je na klinični oskrbi z vidika učinkovitosti, kakovosti in bolnišničnem upravljanju. Obstajata dve podkategoriji bolnišničnih registrov, bolnišnični registri, ki zajemajo eno ustanovo, in bolnišnični registri, ki zajemajo več ustanov (4).

Ena od glavnih prednosti bolnišničnih registrov je to, da imajo na voljo takojšen dostop do zdravstvene dokumentacije, ki je primarni vir podatkov o primerih raka. Podatki, zbrani v bolnišničnih registriranih, so običajno obsežnejši kot tisti, zbrani v populacijskih registriranih. Kljub relativno dobri kakovosti podatkov se moramo zavedati določenih omejitev bolnišničnih registrov, saj so vsi vezani na omejen dostop do demografskih podatkov ali drugih zdravstvenih podatkovnih zbirk v register vključenih oseb (1):

- Bolnišnični registri temeljijo na podatkih bolnišnice in ne na podatkih cele populacije na nekem območju, zato incidenčnih mer ni možno določiti. Primeri raka v določeni bolnišnici (ali skupini bolnišnic) ne pomenijo vseh primerov raka, ki se pojavlja na določenem področju. Na primer, nekatere bolnišnice so referenčni centri za določene vrste raka ali določene kompleksne primere.
- Bolniki, ki so obravnavani v več kot eni bolnišnici, so lahko šteti večkrat v bolnišničnih registriranih raka, ki zajemajo več ustanov.

- Podatki o umrlih so pogosto v bolnišničnih registriranih manj popolni kot v populacijskih registriranih raka zaradi omejenega dostopa in rabe različnih virov ter omejene izmenjave informacij med bolnišnicami.
- Za razliko od večine populacijskih registrov raka bolnišnični registri ne uporabljajo vedno standardiziranih metod zbiranja podatkov, kar otežuje primerjavo ugotovitev med različnimi bolnišničnimi registriranih.

Bolnišnični registri raka namesto klasičnih incidenčnih mer poročajo tako imenovane proporcionalne incidenčne mere (število rakov na določeni primarni lokaciji v primerjavi s skupnim številom rakov) po letu, lokaciji, starosti in spolu. Navedejo lahko tudi podatke o uporabljenih diagnostičnih metodah za postavitev diagnoze, stadijih, vrstah zdravljenja in preživetja na ravni institucije. Podatki bolnišničnih registrov se lahko uporabijo tudi za ocenjevanje prihodnjih potreb po oskrbi v določeni bolnišnici in posledično za načrtovanje potrebne opreme, prostorov in kadrov. Čeprav bolnišnični registri ne morejo podati podatkov o incidenčnih merah v splošni populaciji, je možno njihove podatke do neke mere uporabiti tudi za epidemiološke namene, na primer študije primerov in kontrol (1).

BOLNIŠNIČNI REGISTER RAKA ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA

Že ob ustanovitvi Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) leta 1938 je bila v ločeni delovni enoti vzpostavljena tudi služba Zdravstvena evidenca in statistika, ki je poleg druge statistike za potrebe kliničnih raziskav Inštituta zbirala tudi podatke o bolnikih z rakom. Ko je bil leta 1950 na OIL ustanovljen državni populacijski register raka, je statistična služba prevzela tudi vse naloge, povezane z zakonsko obveznim poročanjem v Register raka Republike Slovenije. Osnovan je bil Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana (BR-OIL), ki danes deluje v okviru službe Epidemiologija in register raka in zbira ter državnemu registru posreduje podatke o novih bolnikih, ki pridejo na OIL zaradi diagnostike in zdravljenja. OIL je tako edina bolnišnica v državi, ki ima za zakonsko predpisano poročanje v državni populacijski register raka zaposlene posebej izšolane medicinske sestre in izpolnjevanja prijav ne nalaga zdravnikom. Popolni in kakovostni podatki obravnavanih bolnikov na OIL so tako državnemu registru na voljo za približno polovico vseh zbolelih za rakom v Sloveniji, BR-OIL pa v državni register prispeva tretjino vseh prijav (8, 9).

Podatki, zbrani v BR-OIL, so dragoceni tudi za strokovno in raziskovalno delo Inštituta ter izhodišče za večino kliničnih in epidemioloških raziskav, ki potekajo na OIL. Ključni so tudi pri pripravi pregledov o številu in vrsti diagnostičnih in zdravstvenih posegov, opravljenih na OIL, ki jih spremlja Državni program obvladovanja raka (10, 11).

V incidenco BR-OIL so za posamezno leto vključeni vsi bolniki, obravnavani na OIL. V nasprotju s pravili državnega populacijskega registra raka so vključeni tudi tujci, ki v Sloveniji nimajo stalnega prebivališča. BR-OIL se od državnega populacijskega registra razlikuje tudi v definiciji incidence. Incidenčno leto je leto, v katerem je bil za dano bolezen bolnik prvič sprejet na OIL ne glede na to, kdaj je bil rak odkrit – za razliko od državnega populacijskega registra raka, v katerem se kot datum incidence beleži datum ugotovitve. Iz tega razloga se datumi zaradi različne definicije incidence lahko razlikujejo tudi za več let. V incidenco se ne štejejo ponovne obravnave bolnikov zaradi progresov, recidivov ter novih primarnih rakov parnega organa

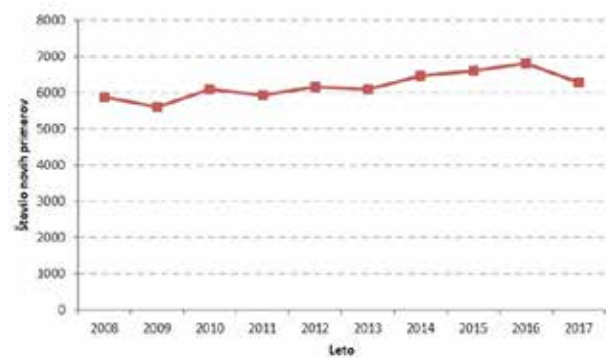
iste lokacije, če je bila histološka vrsta obeh rakov, npr. leve in desne dojke, enaka. Prav tako se v incidenco ne šteje nov pojav raka iste histološke vrste na istem organu, npr. multiple lezije v debelem črevesu. Bolezen se opredeli na osnovi ugotovitev zapisane preiskave ob kateri koli obravnavi – od popisa operacije do obdukcije, če bolnik poprej ni bil zdravljen. V primeru več preiskav se izbere najzanesljivejšo (9).

Osnovni vir podatkov o bolezni in zdravljenju so zapisi obravnave, ki so dostopni v informacijskem sistemu OIL – WebDoctor. V BR-OIL zaposleni diplomirani medicinski sestri s specialnimi znanji (koderki) na podlagi seznamov novih bolnikov, ki jih obravnava OIL, sprotno pregledujeta njihovo dokumentacijo in podatke vnašata v skupni informacijski sistem BR-OIL in Registra raka Republike Slovenije. Beležita podatke o vrsti bolezni (anatomsko mesto raka, histološka oz. citološka diagnoza, stadij) in o vrsti zdravljenja. Podatki iz zdravstvene dokumentacije se v informacijski sistem prenašajo v strukturirani obliki, kodirani v skladu z mednarodnimi in v državnem registru raka dogovorjenimi pravili. Za razvrščanje neoplazem po primarni lokaciji je od leta 1997 v veljavi deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10). Pri uvrščanju med maligne bolezni je treba opozoriti še na klasifikacijo morfologije neoplazem, za katero se uporablja morfološki del Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo, od leta 2012 njeno tretjo, leta 2011 dopolnjeno, izdajo (ICD-O3). Za prikaz porazdelitve bolezni po stadiju ob diagnozi se v letnih poročilih uporablja poenostavljeno razvrščanje v eno od treh skupin: omejena bolezen, regionalno razširjena bolezen in oddaljeno razširjena bolezen. Podatki o zdravljenju zajemajo le zdravljenja, ki so bila izvedena na OIL. Za eno bolezen se šteje le eno istovrstno zdravljenje. Če je bila bolezen zdravljena z več različnimi zdravljenji (npr. operacija in radioterapija), se upošteva vsako zdravljenje posebej (9).

Informacijski sistem BR-OIL je sestavni del informacijskega sistema Registra raka Republike Slovenije, ki je s posebej varovano spletno tehnologijo neposredno povezan s Centralnim registrom prebivalstva, v katerem se preverijo vsi bolnikovi osebni podatki ter stalni naslov ob ugotovitvi bolezni, kar je pomembno za zagotavljanje kakovosti podatkov (na primer, da se bolniki v sistemu ne podvajajo), dnevno pa se posodablja tudi bolnikovo vitalno stanje (9). Z opisanim postopkom dela (standardizirane metode zbiranja podatkov in posodabljanje bolnikovega vitalnega stanja) so bile v BR-OIL odpravljene omejitve, ki so običajno povezane s podatki iz bolnišničnih registrov in so bile predhodno že navedene.

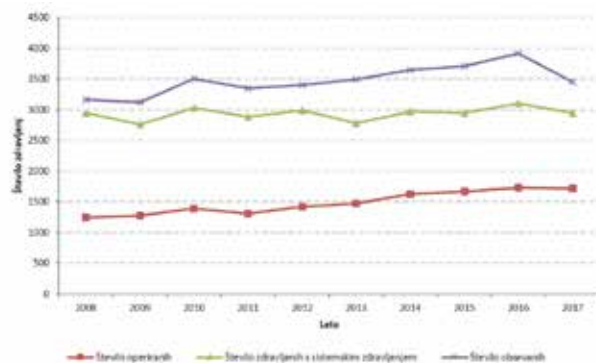
V letu 2016 je bilo izdano prvo letno poročilo BR-OIL, in sicer za leto 2014, v začetku leta 2017 je sledila izdaja letnega poročila za leto 2015, v februarju 2018 za leto 2016 in v decembru 2018 še za leto 2017. Standardizirano poročilo o številu in značilnostih bolnikov, vrsti bolezni ter načinu diagnostike in zdravljenja bolnikov, ki so bili na OIL obravnavani v določenem letu, seznanja vodstvo, zdravnike in druge strokovne sodelavce OIL s podatki, obdelanimi v BR-OIL (9). Vsem zainteresiranim je dostopno na: <https://www.onko-i.si/rrs/br/>.

Zadnje poročilo podaja časovne spremembe osnovnih kazalnikov obravnave bolnikov na OIL v zadnjih desetih letih, v obdobju 2008–2017. Slika 1 prikazuje število novih primerov, prvič sprejetih na OIL v desetletnem obdobju 2008–2017. Število novih primerov se je leta 2016 povečalo za 15,8 % v primerjavi z letom 2008, v letu 2017 pa beležimo padec števila novih primerov (9).



Slika 1: Število novih primerov, prvič sprejetih na OIL v obdobju 2008–2017.

Pri posameznih vrstah zdravljenja pri bolnikih, prvič sprejetih na OIL v obdobju 2008–2017, (Slika 2) lahko opazimo naraščanje števila vseh vrst zdravljenja do leta 2016. Leta 2016 se je število operacij povečalo za 38,5 % v primerjavi z letom 2008, število obsevanj za 23,9 % in število sistemskih zdravljenj za 5 % (9). Porast sistemskih zdravljenj je manj izrazit, kar bi lahko pripisali delnemu prenosu dogovorjenih standardnih sistemskih zdravljenj na druge bolnišnice, v letu 2017 pa beležimo padec števila obsevanj za 11,8 % v primerjavi z letom 2016.

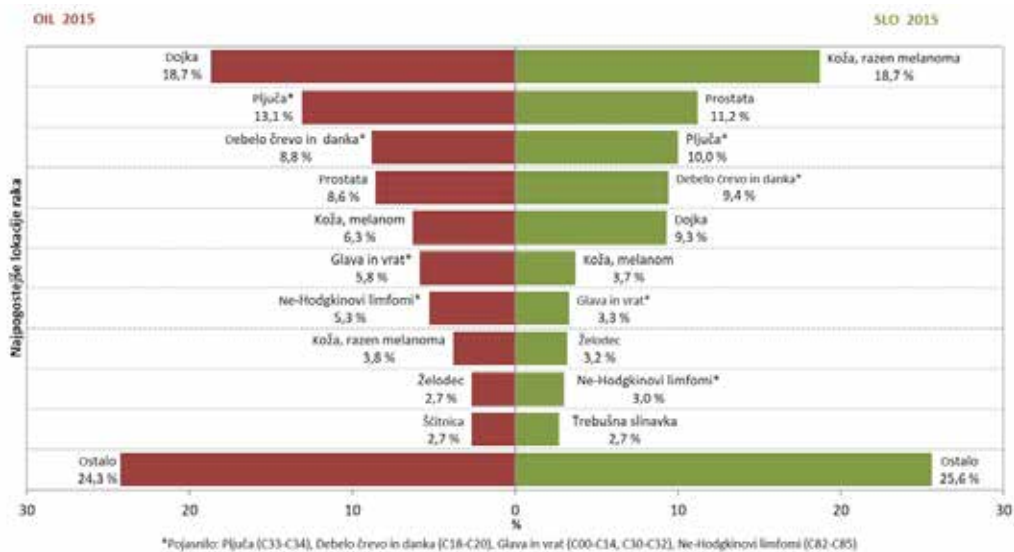


Slika 2: Število operacij, sistemskih zdravljenj in obsevanj pri bolnikih prvič, sprejetih na OIL v obdobju 2008–2017.

Leta 2017 je bilo na OIL zaradi maligne bolezni obravnavanih 6286 novih bolnikov, 3147 moških in 3139 žensk, kar je v primerjavi z letom 2016 7,9 % manj novih obravnavanih bolnikov (9, 12). Približno polovica teh bolnikov (51,7 %) je bila starejša od 65 let. Bolnikov, mlajših od 50 let, je bilo 14,9 %. V letnem poročilu je na voljo tabelarni prikaz obravnavanih primerov po petletnih starostnih skupinah ter po posameznih mestih raka in po spolu (9).

V poročilu BR-OIL je število novih primerov vseh in izbranih rakov prikazano po statističnih regijah. Najpogosteje so na OIL v letu 2017 prihajali bolniki iz Osrednjėslovenske regije (28,4 %), Savinjske regije (11,2 %) ter Podravske regije (11,1 %) (9).

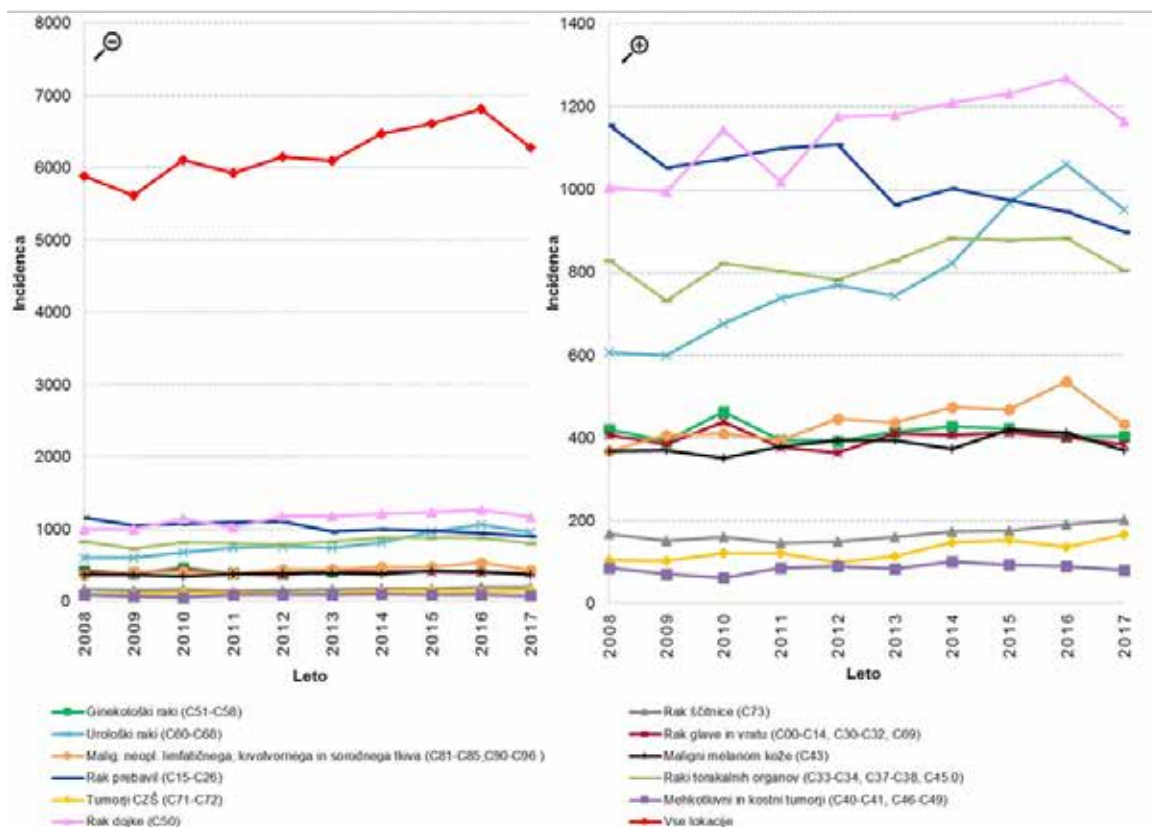
Pet najpogostejših vrst raka na novo obravnavanih v letu 2017 na OIL – rak dojke v 18,5 %, rak pljuč in sapnika v 12,6 %, rak prostate v 9,7 %, rak debelega črevesa in danke v 8,7 % ter maligni melanom kože v 6,0 % – obsega 55,5 % vseh novih obravnave (9). Slika 3 prikazuje primerjavo med najpogostejšimi lokacijami raka na OIL in v Sloveniji (SLO) v letu 2015 (13, 14).



Slika 3: Primerjava najpogostejših lokacij raka in njihovih odstotnih deležev, OIL in SLO 2015.

Od vseh na novo obravnavanih bolezni v letu 2017 jih je bilo 39,8 % v omejenem, 38,1 % v razširjenem in 19,4 % v razsejanem stadiju. Operiranih je bilo 27,4 % bolnikov, 26,8 % v okviru prvega zdravljenja. S sistemskim zdravljenjem je bilo zdravljenih 46,8 % bolnikov, 41,3 % v okviru prvega zdravljenja. Obsevanih je bilo 54,9 % bolnikov, 46,9 % v okviru prvega zdravljenja. Ker je veliko bolnikov zdravljenih na več načinov, je vsota bolnikov po vrsti zdravljenja večja od števila novih primerov (9).

Posebna pozornost je bila v poročilu BR-OIL za leto 2015 namenjena predstavitvi podatkov po enajstih multidisciplinarnih strokovnih timih, ki na OIL obravnavajo bolnike glede na vrsto njihove bolezni (13); s poročilom za leto 2016 pa postaja ta predstavitev stalnica poročil BR-OIL (12). Slika 4 prikazuje podatke po enajstih multidisciplinarnih strokovnih timih za obdobje 2008–2017 (9).



Slika 4: Incidenca izbranih skupin rakov na OIL v obdobju 2008–2017 po multidisciplinarnih strokovnih timih.

Zadnji dve poročili smo obogatili še s prikazom podatkov za leti 2016 in 2017 o najpogostejših lokacijah raka in njihovem odstotnem deležu po spolu in starosti (9, 12).

ZAKLJUČEK

Registri raka so ključni pri zbiranju in zagotavljanju podatkov o bremenu raka, saj so iz različnih razlogov pomembni za mnoge deležnike. Raziskovalci potrebujejo točne in najnovejše podatke o raku za proučevanje možnih dejavnikov tveganja in različnih možnosti zdravljenja. Vodstva bolnišnic uporabljajo podatke za odločanje o nabavi opreme, vrsti in obsegu programov obravnave ter kadrovske politiki. Javnozdravstveni oddelki in institucije uporabljajo podatke za ugotavljanje potencialnega kopičenja pojavljanja raka in vzrokov (4).

Na ravni bolnišnic so bolnišnični registri raka neprecenljiv vir podatkov, za OIL je to BR-OIL. Ena od nalog bolnišničnih registrov raka je priprava letnih poročil za vodstvo in druge uporabnike, v katerih je predstavljeno breme raka posamezne bolnišnice in druge aktivnosti, ki so se izvajale v letu poročanja (5). V letu 2016 smo v BR-OIL prvič pripravili in objavili letno poročilo. Po zgledu poročil Registra raka Republike Slovenije smo prikazali obdelane podatke za leto 2014. Drugo, tretje in četrto poročilo, za leta 2015, 2016 oziroma 2017, smo vsebinsko obogatili z grafičnim prikazom časovnih sprememb osnovnih kazalnikov od leta 2008. V časovnih trendih smo poleg združenih Inštitutskih podatkov predstavili tudi podatke, razdeljene po enajstih multidisciplinarnih strokovnih timih. Vsa poročila so dostopna na spletni strani OIL.

LITERATURA:

1. Dos Santos Silva I. The role of cancer registries. V: Dos Santos Silva I, urednik. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999: 355–404.
2. Ruiz A, Facio A. Hospital-based cancer registry: A tool for patient care, management and quality. A focus on its use for quality assessment. *Clinical and Translational Oncology* 2004; 6 (2): 104–13.
3. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. *European Journal of Cancer* 2009; 45 (5): 747–55.
4. National Institutes of Health, National Cancer Institute. SEER Training Modules, Cancer Registration & Surveillance. Pridobljeno 3. 4. 2016 s spletne strani: <https://training.seer.cancer.gov/registration/registry>.
5. Young J L. The hospital-based cancer registry. V: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, uredniki. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991: 177–84.
6. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 5. 10. 2016 s spletne strani: <http://www.slora.si/>.
7. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008.
8. Onkološki inštitut Ljubljana. Bolnišnični register raka Onkološkega Inštituta Ljubljana. Pridobljeno 5. 10. 2018 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/rrs/br/>.
9. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana. Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana, 2018.
10. Državni program obvladovanja raka 2010-2015 (DPOR 2010-2015). Pridobljeno 21. 04. 2017 s spletne strani: <http://www.dpors.si/>.
11. Državni program obvladovanja raka 2017-2021. Pridobljeno 05. 10. 2018 s spletne strani: <http://www.dpors.si/wp-content/uploads/2018/04/Program-DPOR-2017-2021.pdf>.
12. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana. Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana, 2018.
13. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana. Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Bolnišnični register Onkološkega inštituta Ljubljana, 2017.
14. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. *Rak v Sloveniji 2015*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.

NOVO

CABOMETYX®

(kabozantinib) tablete
60 mg | 40 mg | 20 mg



CABOMETYX® pomembno izboljša PFS, OS in ORR v drugi liniji zdravljenja napredovelega karcinoma ledvičnih celic¹

RAZŠIRITEV INDIKACIJE:

Sedaj tudi za zdravljenje napredovelega karcinoma ledvičnih celic (KLC) pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom.²

- ✓ 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 Cabometyx.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

CABOMETYX 20 mg filmso obložene tablete
CABOMETYX 40 mg filmso obložene tablete
CABOMETYX 60 mg filmso obložene tablete
(kabozantinib)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Zdravljenje napredovelega 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 endotelijski 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 poročeni 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 neželeno reakcijo na zdravilo bo morda treba zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerke. Če je treba odmerke zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg na dan in nato na 20 mg na dan. Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavni toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevdržni toksičnosti 2. stopnje. Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko čez čas postali resni ali nevdržni. V primeru pojavnosti 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 pojavnosti neželenih učinkov 2. stopnje, ki jih bolnik ne prenaša in jih ni mogoče obravnavati z zmanjšanim odmerkom ali podporno oskrbo, je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izvenijo do ≤ 1. stopnje, uvesti podporno oskrbo in razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja z zmanjšanim odmerkom. V primeru pojavnosti 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 pojavnosti 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** 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 odmerke prilagoditi. Dogodki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokalemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodizidoze (PPES), proteinurijo in gastrointestinalne dogodke (bolečine v trebuhu, vnetje sluznice, zaprtje, driska, bruhanje). Pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom je priporočljivo izvesti preskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin), vrednosti skrbno spremljati med zdravljenjem in po potrebi prilagoditi odmerke. 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 zapletih (zlasti v povezavi z zapoznelim ali nepopolnim celjenjem), je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov perforacije in fistul, vključno z abscesi in sepso. Trajna ali

▼ 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.

ponavljajoča se driska med zdravljenjem je lahko dejavnik tveganja za nastanek analne fistule. Uporaba kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri 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 najpogostejših poročanih neželenih učinkov na prebavila. Nemudoma je treba uvesti ustrezne medicinske ukrepe, vključno s podpornim zdravljenjem z antiemetiki, antiidiariki ali antacidi, da se prepreči dehidracija, neravnovesje elektrolitov in izguba telesne mase. Če pomembni neželeni učinki na prebavila vztrajajo ali se ponavljajo, je treba presoditi 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. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmerke prilagoditi glede na resnost trombocitopenije. 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 drovratne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerke kabozantiniba zmanjšati. Z uporabo je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali drovratna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanemu 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 posteriorne levkoencefalopatije (RPLS), znan tudi kot sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Na ta sindrom je treba pomisliti pri vseh bolnikih s številnimi prisotnimi simptomi, vključno z 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 podaljšanjem 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, laposko 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 zanesti. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še 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, itraconazola, eritromicina, klaritromicina, soka 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. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) 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, digoksin, kolhicin, maravirok, posakonazol, ranolazina, saksaglipitina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometyx. 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, paragezija, zmanjšanje števila trombocitov, stomatitis, anemija, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, dispneja in konstipacija. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila 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, hipotroidizem, zmanjšani apetit, hipomagnezija, hipokalcemija, paragezija, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitve, diurezija, dispneja, kašelj, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, konstipacija, bolečine v trebuhu, dispneja, bolečina v zgornjem predelu trebuha, PPES, izpuščaji, bolečine v okončinah, utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferi edem, zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT v serumu, zvišanje vrednosti AST. **Pogosti (≥ 1/100, < 1/10):** absces, trombocitopenija, neutropenija, dehidracija, hipalbuminemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipokalemija, hiperbilirubinemija, hiperkalemija, hipoglikemija, periferna senzorična nevropatija, tinitus, venska tromboza, arterijska tromboza, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija, fistula, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, jetrna encefalopatija, pruritus, alopecija, suha koža, akneliformni 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, glosodija, holestatični hepatitis, osteonekroza čeljusti, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi, zapleti z ranami. **Neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):** možganska kap, miokardni infarkt. **Vrsta ovajline in vsebina:** Plastenka vsebuje 30 filmso obloženih tablet. **Režim izdaje:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Ioson Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francija. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!** CAB-12118

IPSEN
Innovation for patient care

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
CAB0219-01, februar 2019

PharmaSwiss
Choose More Life

Odgovoren za trženje v Sloveniji:
PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 283 38 10

DNA vaccine za zdravljenje raka

DNA vaccines for cancer treatment

Kos Špela¹, Serša Gregor^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca: prof. dr. Gregor Serša

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: GSersa@onko-i.si

Poslano / Received: 17.9.2018

Sprejeto / Accepted: 26.11.2018

doi:10.25670/oi2019-005on

POVZETEK

DNA vaccine predstavljajo obetaven pristop imunoterapije raka, predvsem zaradi njihove enostavnosti, stabilnosti in varnosti. DNA vaccine temeljijo na vnosu plazmidne DNA z zapisom za enega ali več tumorskih antigenov, udeleženih v nastanku, napredovanju ali zasevanju rakavih celic. Z vnosom DNA vaccine spodbudimo imunski odziv usmerjen proti tumorskemu antigenu, kar potencialno vodi do uničenja rakavih celic. Kljub številnim prednostim DNA vakcin pred klasičnimi vakcinami njihovo uporabo v humani kliniki omejuje prešibak antigen-specifični imunski odziv. Za izboljšanje imunogenosti DNA vakcin se razvoj osredotoča na optimizacijo sestave plazmidne DNA, raziskovanje novih tumorskih antigenov, razvoj novih dostavnih sistemov in sočasna uporaba adjuvantnih in imunomodulatornih molekul. Tovrstni pristopi so del številnih kliničnih raziskav na področju imunoterapije raka in predstavljajo korak bližje k izboljšanju imunogenosti DNA vakcin, učinkovitejšemu uničenju rakavih celic in lažjemu prenosu DNA vakcinacije v humano klinično prakso.

Ključne besede: DNA vaccine, dostavni sistemi, tumorski antigeni, imunogenost, klinična praksa

ABSTRACT

DNA vaccination has emerged as a promising immunotherapeutic approach against cancer due to its simplicity, stability, and safety. DNA vaccines for cancer immunotherapy are designed to deliver one or several genes encoding tumor antigens, thereby eliciting an immune response against antigens that play a central role in tumor initiation, progression or metastasis. Despite all advantages, DNA vaccines face challenges in inducing potent antigen-specific immune response in humans, which limits the successful translation from preclinical models to the clinic. Different strategies to enhance immunogenicity of DNA vaccines against tumor antigens are used, for example optimization of plasmid structure, search for new tumor antigens, development of new delivery systems and utilization of molecular adjuvants and immunomodulatory signals. These very promising approaches are employed in numerous clinical trials and hold promise for increasing the immunogenicity of cancer DNA vaccines, enhancing cancer eradication and contributing to easier translation of DNA vaccination into human clinical use.

Key words: DNA vaccines, delivery methods, tumor antigens, immunogenicity, clinical practice

UVOD

Edward Jenner je z odkritjem prve vaccine proti črnim kozam leta 1796 postavil mejnik za nadaljnji razvoj vakcinacije. Napredek na področju vakcinacije je poleg črnih koz vodil do skorajšnjega izginotja nekaterih v preteklosti smrtnih bolezni, kot so oslovski kašelj, poliomielitis, davica in tetanus. Naslednji izziv za raziskovalce predstavlja razvoj vakcin proti avtoimunskim boleznim, infekcijskim boleznim, kot so AIDS, hepatitis C, influenza in malarija, ter nenazadnje vakcin za zdravljenje raka. Klasične vaccine, dostopne za zdravljenje nekaterih naštetih bolezni, sestavljajo živi oslavljeni patogeni, uničeni patogeni, podenote virusov in virusom podobni delci. Klasične vaccine pogosto ne dosegajo pričakovanja varnosti in učinkovitosti ali ne zagotavljajo zmožnosti priprave v potrebnih količinah. Tako se pojavljajo potrebe po razvoju novih vrst vakcin, med katerimi obetavne predklinične rezultate dosegajo t. i. DNA vaccine. DNA vaccine za zdravljenje

raka nosijo genski zapis za tumorske antigene, ki so značilni za posamezno vrsto tumorja in igrajo ključno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Večino DNA vakcin sestavlja plazmidna DNA, t.j. krožna dvoverižna DNA, z zapisom za tumorski antigen proti kateremu želimo usmeriti specifični imunski odziv. Vnos plazmidne DNA v tarčne celice vodi do izražanja zelenega proteinskega antigena in izpostavitvi proteina antigen predstavitevni celicam. Te potujejo v regionalne limfne vozle in tam predstavijo antigen limfocitom T, kar zagotovi aktivacijo tako humoralnega kot celičnega imunskega odziva. Aktivacija imunskega odziva usmerjenega proti zelenemu antigenu zapisanemu na plazmidni DNA tako vodi do uničenja tumorskih celic (Slika 1) (1,2). DNA vaccine se odlikujejo po enostavnosti za pripravo, cenovni ugodnosti, dolgotrajni obstojnosti, specifičnosti imunskega odziva proti zelenemu antigenu, možnosti večje proizvodnje ter ne predstavljajo tveganja za razvoj okužbe (1).

Pri zagotavljanju optimalnega delovanja DNA vakcin ključno vlogo igra izbor tumorskega antigena, optimalna sestava plazmidne DNA, uporaba varne in učinkovite metode vnosa genske informacije do tarčnih celic. Pomembno je tudi ustrezno dodajanje genetskih adjuvantov ali kombiniranih terapij za doseganje pričakovane imunogenosti.

V nadaljevanju so predstavljeni ključni koraki pri zagotavljanju uspešnosti DNA vakcin, možnosti izboljšav in pregled dosedanjih rezultatov.

TUMORSKI ANTIGENI

Napredek v razvoju genetske tehnologije je omogočil identifikacijo številnih novih tumorskih antigenov, proti katerim lahko usmerimo imunoterapijo raka z uporabo DNA vakcin (3,4). Eden izmed prvih odkritih tumorskih antigenov je antigen MAGE-A1, ki ga uvrščamo v skupino **antigenov raka testisov** (5). Ti so obetavni kandidati za sestavo protitumorskih vakcin, saj so izraženi le na določenih tumorskih celicah in imunsko privilegiranih zarodnih celicah in ne na zdravih somatskih celicah. Med antigene raka testisov uvrščamo vedno več novo odkritih antigenov, kot so NY-ESO-1, SSX, HORMADI, CXorf61 in ACTL8 (3,5). Tovrstne antigene lahko najdemo tudi pri raki drugih etiologij, kot na primer pri melanomu, glioblastomu in pljučnem karcinomu (5).

Naslednja skupina tumorskih antigenov, ki lahko služijo kot DNA vaccine, so **prekomerno izraženi lastni proteini**. Primer iz te skupine je onkoprotein HER2, ki je tipično povečano izražen pri raku dojke. Izražanje tovrstnih antigenov je močno povečano pri tumorskih celicah različnih tkiv, kar sproži prepoznavo antigenov s strani limfocitov T ter vodi do specifičnega protitumorskega odziva. Nasprotno je izražanje **diferenciacijskih antigenov** tkivno specifično, a dostikrat v nižjih količinah prisotno tudi v zdravem tkivu. Tako je izražanje antigenov GPI00, tirozinaze in melan-A/MART-1 prisotno pri melanomu in v manjših količinah tudi v zdravih melanocitih. Med ostale diferenciacijske antigene uvrščamo še PSA izraženega pri raku prostate, mamoglobin-A pri raku dojke ter karcinoembrionski antigen (CEA) v primeru raka debelega črevesa (4).

Med vsemi tumorskimi antigeni so **tumorsko-specifični antigeni** najbolj imunogeni. Tumorsko-specifični antigeni so posledica somatskih točkovnih mutacij in so izraženi zgolj pri tumorskih celicah brez izražanja na zdravem tkivu. Tipični predstavniki tumorsko-specifičnih antigenov nastanejo z mutacijo in posledično aktivacijo onkogenov (RAS, BRAF) ali inaktivacijo tumor supresorskih genov (CDK4, p53). Kljub visoki imunogenosti je uporaba DNA vakcin s tumorsko-specifičnimi antigeni omejena v klinični praksi zaradi nepopolnega poznavanja njihove vloge pri razvoju in napredovanju bolezni. Mutirani tumorsko-specifični antigeni namreč pogosto igrajo ključno vlogo pri onkogenih procesih, preživetju, rasti in celični delitvi. V izogib zapletom je natančno poznavanje njihove vloge tako ključno pred uporabo DNA vaccine z zapisom za tumorsko-specifični antigen.

Kljub številnim uspehom predkliničnih študij s področja DNA vakcin še vedno poteka iskanje idealnega antigena, ki bi bil visoko imunogen, z dobro poznano vlogo in bi bil izražen zgolj na tumorskih celicah (4). Večina poznanih tumorskih antigenov je v manjši meri prisotna na zdravih tkivih in jih imunski sistem prepozna kot lastne antigene. Na ta način se tovrstni tumorski antigeni izognejo imunski prepoznavi in uničenju (6). Pomemben korak pri razvoju DNA vakcin je iskanje rešitve, kako zaobiti imunsko toleranco in spodbuditi imunski odziv proti tumorskemu antigenu zapisanemu znotraj DNA vaccine.

DOSTAVNE METODE ZA VNOS TUMORSKIH ANTIGENOV V TARČNE CELICE

Glavna tarčna organa za vnos DNA vakcin sta mišica in koža (7). Mišice so »tovarna« proteinov, ki zagotavlja stabilno in dolgotrajno izražanje DNA vaccine in sintezo transgenega proteina. Kot tarčni organ za vnos DNA vakcin vse večji pomen dobiva tudi koža. Prednost kože je prisotnost številnih intradermalnih antigen predstavitvenih celic, ki zagotovijo učinkovit antigen specifičen imunski odziv proti vnesenemu antigenu. Vnos DNA vakcin v tarčno tkivo zagotovimo z uporabo primerne dostavne sistema. V obeh primerih, intramuskularnem in intradermalnem vnosu, samo injiciranje plazmidne DNA v tarčne celice dostikrat ni dovolj učinkovito, saj večina injicirane plazmidne DNA ostane zunajcelično, kjer je izpostavljena razgradnji z endogenimi nukleazami (2). Tako je potreben razvoj novih dostavnih sistemov, ki bi zagotovili vnos plazmidne DNA v celice in s tem izboljšali učinkovitost DNA vakcinacije. V razvoju in uporabi so številne dostavne metode, ki jih lahko razdelimo med virusne in ne-virusne metode vnosa (8).

VIRUSNE METODE VNOSA

V prvo skupino uvrščamo metode, ki kot nosilce za vnos genov v tarčne celice uporabljajo viruse, ki nosijo zapis za terapevtski gen. Te nosilce imenujemo virusni vektorji. Z uporabo virusnih vektorjev izkoristimo njihovo naravno sposobnost za infekcijo celic ter prenos genskega materiala v okužene celice. Med bolj raziskane virusne vektorje za namen genske terapije uvrščamo adenovirusne vektorje, adenovirusom pridružene virusne vektorje, retrovirusne vektorje, vektor virusa herpes simpleksa, lentivirusni vektorji in vektor virusa vaccine (9). Za namen DNA vakcinacije so v uporabi virusni vektorji z odstranjenimi geni, ki bi sicer vodili v nenadzorovano razmnoževanje. Tako pridobljeni virusi predstavljajo visoko učinkovit sistem vnosa genskega materiala v tarčne celice, a še vedno z nekaterimi ključnimi pomanjkljivostmi z vidika varnosti. Razvije se lahko močna imunogenost samega virusnega vektorja in možnost pojavljanja insercijske mutageneze, t.j. vključevanje genskega materiala v genom tarčne celice in posledično nastajanje novih mutacij, ki lahko sprožijo nadaljnje onkogene procese. Tako še vedno ostaja vprašanje, kako zagotoviti učinkovit virusni sistem vnosa, ki bo hkrati tudi dovolj varen (8).

NE-VIRUSNE METODE VNOSA

V primeru ne-virusnih metod se namesto virusnega vektorja kot nosilka transgena uporablja plazmidna DNA. Ne-virusni dostavni sistemi se kljub dostikrat slabši učinkovitosti v primerjavi z virusnimi vektorji odlikujejo po boljši varnosti, lažji dostopnosti in pripravi, manjši imunogenosti samega vektorja in možnosti vnosa večjih vključkov v plazmidno DNA (8). Ne-virusne metode vnosa lahko razdelimo na fizikalne metode (kot so elektroporacija, magnetofekcija, sonoporacija ...) in kemijske metode vnosa (med katere uvrščamo kationske lipide, kationske polimere ...). Poglavitne ne-virusne metode so naštetje in opisane v Tabeli 1 (2).

Metoda	Opis metode	Ref.
Ne-virusne fizikalne metode vnosa		
Magnetofekcija	Nanodelci obdani s plazmidno DNA z zapisom za DNA vakcino vstopajo v celico s pomočjo zunanjšega magnetnega polja.	(10)
Sonoporacija	Kratkotrajna permeabilizacija celične membrane in vnos plazmidne DNA v celice s pomočjo ultrazvoka.	(11)
Genska pištola	Vnos zlatih delcev obdanih s plazmidno DNA v celico z uporabo plina pod visokim tlakom. Metoda se večinoma uporablja za intradermalni vnos plazmidne DNA.	(2,12)
Elektroporacija	Aplikacija električnih pulzov, ki povzročijo nastanek por v celični membrani in vstopanje plazmidne DNA v tarčne celice. Elektroporacija predstavlja enega bolj obetavnih metod vnosa za namen vakcinacije v kliniki, saj poleg vnosa molekul pripomore k izboljšani imunogenosti DNA vakcin. Elektroporacija tako spodbuja nastanek vnetnih citokinov, privablja antigen predstavitevne celice ter limfocite T do tarčnih celic.	(13,14)
Mikroigle	Vnos plazmidne DNA v kožo s pomočjo sistema tankih igel (dolžine od 25 do 2000 μm), ki dosežejo genski vnos v želeno plasti kože.	(15)
Ne-virusne kemijske metode vnosa		
Liposomi	Liposomi so lipidni vezikli sestavljeni s hidrofilno sredico, kamor se veže plazmidna DNA, ter obdani s hidrofobnim ogrodjem, ki omogoča učinkovito prehajanje genskega materiala v tarčne celice. Liposome delimo na anionske, kationske ali nevtralne, med katerimi so kationski lipidi najširše zastopani.	(16)
Kationski polimeri	Uporaba biorazgradljivih polimerov (kot so protonirani poliamini), ki vežejo negativno nabito DNA znotraj nanodelcev, kar omogoči varen in učinkovit vnos želenih genov tarčne celice.	(17)
Peptidi, ki prehajajo celično membrano	Vnos plazmidne DNA s pomočjo kratkih peptidov, ki se vežejo na plazmidno DNA in omogočajo lažji vstop tovrstnih kompleksov v tarčne celice.	(2,18)

Tabela 1: Metode ne-virusnega vnosa genskega materiala v celico.

MOŽNE IZBOLJŠAVE IMUNOGENOSTI DNA VAKCIN

Kljub spodbudnim rezultatom študij s področja DNA vakcin na živalskih modelih in v veterinarski klinični praksi, uporaba DNA vakcin pri ljudeh vzbudi zgolj šibak imunski odziv. Za uspešen prenos DNA vakcinacije v klinično uporabo pri ljudeh je tako ključno izboljšati imunogenost DNA vakcin. Izboljšave DNA vakcin potekajo tako na področju virusnih kot ne-virusnih metod vnosa genov. Če se osredotočimo na raziskave na področju plazmidne DNA za vnos DNA vakcin, so le te usmerjene k izboljšavam imunogenosti na različnih korakih, od iskanja novih tumorskih antigenov, optimizacije sestave in zaporedja plazmidne DNA, izboljšav dostavnih metod vnosa plazmidne DNA v tarčne celice, optimizacije protokolov injiciranja, raziskovanje novih adjuvantnih molekul in iskanje novih kombiniranih terapij. Najuspešnejši premik k boljšimi imunogenosti DNA vakcin je bil dosežen z navedenimi izboljšavami (6):

Sočasni vnos plazmidne DNA z zapisom za tumorski antigen in plazmidne DNA z zapisom za citokin ali kostimulacijo molekulo. Sočasni vnos adjuvantov, t. j. plazmidna DNA z zapisom za imunomodulacijo molekulo, okrepi imunski odziv usmerjen proti tumorskemu antigenu, za katerega nosi zapis DNA vakcina. S tovrstno metodo zagotovimo izražanje in delovanje adjuvanta na mestu injiciranja DNA vakcine ter se hkrati izognemo sistemski toksičnosti. Med najpogostejše adjuvante uvrščamo plazmidno DNA z zapisom za citokine, kot so GM-CSF, IFN- γ , IL-2, IL-12 in IL-18 (6). Vnos citokinov spodbuja proliferacijo limfocitov T in naravnih celic ubijalk, privablja antigen predstavitevne celice na mesto aplikacije DNA

vakcine in vpliva na njihovo zorenje. Poleg citokinov uvrščamo med možne adjuvante tudi plazmidno DNA z zapisom za kemokine, ki bistveno prispevajo k potovanju levkocitov. Med kostimulacijo molekulami je najbolj raziskana molekula CD40, izražena na limfocitih B in antigen predstavitevni celicah. CD40 se veže z ligandom CD40L na površini limfocitov T. Njena povezava omogoči zorenje antigen predstavitevni celic in spodbuja nastanek citotoksičnih limfocitov T. Na ta način dodajanje kostimulacijo molekul vpliva na izboljšano imunogenost DNA vakcin in uničenje tumorskih celic (7,19).

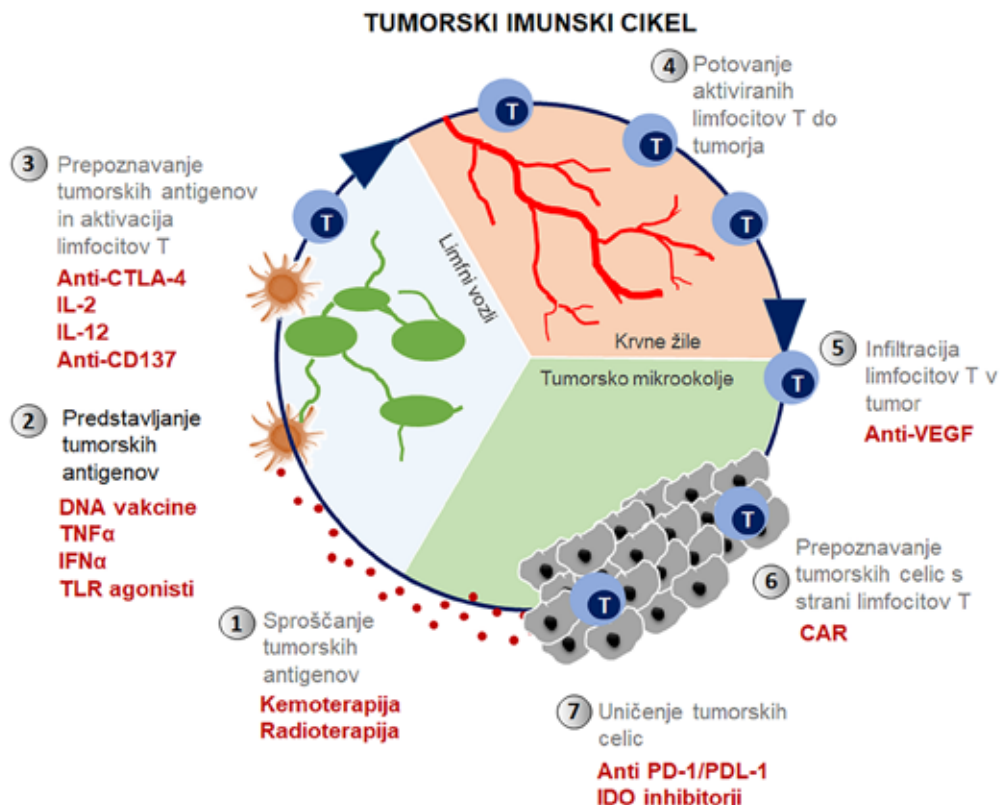
Optimizacija tumorskih antigenov in vključevanje imunogenih epitopov. Spajanje DNA zapisa za tumorske antigene z DNA zapisom za bakterijske ali virusne produkte poleg vnosa antigena zagotovi tudi t.i. signal za nevarnost, kar bistveno izboljša imunogenost vakcine, vpliva na potovanje celic in stimulira prirojeno imunost. Vključevanje močno imunogenega genskega segmenta, kot je fragment C tetanusnega toksina, v plazmidno DNA z zapisom za tumorski antigen močno poveča nastanek citotoksičnih limfocitov T usmerjenih proti tumorskemu antigenu in dokazano zavre rast tumorskih celic. Podobne rezultate izkazujejo tudi klinične študije, ki preučujejo DNA vakcine z vgrajenim herpesvirusnim VP22 fragmentom in fragmentom Pseudomonas eksotoksina A (6,20).

Vpliv na regulatorne mehanizme, ki zavirajo imunski odziv. Učinkovit imunski odziv za svoje protitumorsko delovanje ne zahteva le imunske aktivacije, vendar tudi zmanjšanje zaviralnih elementov imunskega sistema. Znano je, da DNA vakcine spodbujajo imunske aktivacije, a je njihova učinkovitost zaradi

razvoja imunosupresije v tumorskem mikrookolju lahko omejena. Za premagovanje imunosupresivnega okolja, zlasti pri bolnikih z napredovalimi oblikami raka, v klinično uporabo vstopa vse več protiteles za zaviranje imunskih kontrolnih točk (angl. immune checkpoints). Uporaba zaviralcev imunskih kontrolnih točk (angl. immune checkpoint inhibitors), usmerjenih proti CTLA-4 (s citotoksičnimi limfociti povezan antigen 4) ter proti PD-1/PDL-1 (protein 1 programirane celične smrti), kaže izjemen uspeh pri zdravljenju onkoloških bolnikov (21). Imunske kontrolne točke so ključne pri aktivaciji limfocitov T in imunskem uravnavanju. Ob dodatku zaviralcev imunskih kontrolnih točk lahko aktivacija imunskega sistema poteka nemoteno, kar vodi do zmanjšane rasti tumorja. Kljub spodbudnim rezultatom se nekateri bolniki ne odzivajo na terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, predvsem zaradi pomanjkanja limfocitov T v tumorju. Ta zaplet lahko preprečimo s sočasnim dodajanjem protitumorskih vakcin. Kombinacija vakcinacije in inhibicije kontrolnih točk dodatno izboljša imunogenost in sinergistično prispeva k izboljšanju protitumorskega odziva. Tovrstna kombinacija z zaviralci imunskih kontrolnih točk in protitumorskih DNA vakcin že kaže dobre rezultate v vse večjem številu predkliničnih testiranj (22–24).

Aktivacija imunskega odziva proti endogenim antigenom s postopkom in situ vakcinacije (25). Kot opisano, z DNA vakcinami vnesemo zunanji vir tumorskih antigenov, proti katerim sprožimo prepoznavo in aktivacijo imunskega sistema.

Da bi se izognili omejitvi slabe imunogenosti eksogenih tumorskih antigenov, se uveljavlja pristop in situ vakcinacije, ki v nasprotju običajnim pristopom DNA vakcinacije temelji na razkritju in prepoznavi endogenih antigenov. Razkritje endogenih tumorskih antigenov dosežemo z ablativno metodo, kot sta obsevanje ali elektrokemoterapija, prepoznavanje antigenov pa okrepiamo s sočasnimi vnosi genetskih adjuvantov. Ena izmed tovrstnih kombinacij združuje in situ vakcinacijo doseženo s pomočjo elektrokemoterapije in gensko terapijo z IL-12. V tej kombinaciji elektrokemoterapija povzroči uničenje tumorja in izpostavitve tumorskih antigenov okolici, med tem ko genska terapija z IL-12 pospeši prepoznavo antigenov in aktivacijo imunskega sistema proti sproščenim tumorskim antigenom. Izvedljivost predpostavljenega modela je bila dokazana v klinični študiji na lastniških psih z mastocitomi, pri katerih je kombinacija elektrokemoterapije z gensko terapijo z vnosi IL-12 vodila do visokega odstotka ozdravljenih tumorjev in preprečila ponovitev ter razvoj oddaljenih metastaz (26). Podobno so opisani številni primeri, pri katerih je radioterapevtsko zdravljenje tumorja vodilo do zmanjšanja oddaljene metastaze (27), verjetno prav preko mehanizma, preko katerega je obsevanje delovalo kot in situ vakcinacija (Slika 1). Nove raziskave tako povezujejo različne pristope in kombinacije terapij, ki stremijo k zagotavljanju optimalnega delovanja vakcin in okrepitvi imunskega odziva proti tumorskim antigenom.



Slika 1: Tumorski imunski cikel in možna prijemališča za nove tarče (28). Iz uničenih tumorskih celic se sproščajo tumorski antigeni (št. 1), ki jih antigen predstavljene celice predstavijo limfocitom T (št. 2). Aktivirani antigen-specifični limfociti T (št. 3) iz limfnih vozlov potujejo do tumorja (št. 4 in 5), kjer prepoznajo tumorski antigen (št. 6) in vodijo do uničenja tumorskih celic (št. 7). Vsi koraki tumorskega cikla predstavljajo možna prijemališča za nove tarče v imunoterapiji raka. Imunogenost in učinkovitost DNA vakcin, ki igrajo glavno vlogo pri vnosi in predstavljanju antigenov, lahko tako povečamo s sočasnimi dodajanjem različnih adjuvantov, imunomodulatornih molekul in kombiniranih terapij (označenih z rdečo), ki vplivajo na različne korake imunskega cikla. Razlaga kratic: TNF α – tumorje nekrotizirajoči faktor alfa; IFN α – interferon alfa; TLR agonisti – agonisti toličnih receptorjev (ang. toll-like receptors); Anti-CTLA-4 – terapija usmerjena proti s citotoksičnimi limfociti povezanemu antigenu 4; IL-2 – interleukin 2; IL-12 – interleukin 12; Anti-CD137 – terapija usmerjena proti molekuli CD137 (molekula iz družine receptorjev tumorskega nekrotizirajočega faktorja); Anti-VEGF – terapija usmerjena proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju; CAR – himerni antigeni receptor; Anti-PD-1/PDL-1 – terapija usmerjena proti proteinu 1 programirane celične smrti in njegovemu ligandu; IDO – indolamin 2,3-dioksigenaza.

KLINIČNE ŠTUDIJE

Kot že omenjeno, DNA vaccine izkazujejo obetavne rezultate pridobljene na živalskih modelih, pri katerih spodbudijo močno aktivacijo T in B celičnega odziva. Za uporabo v veterinarski medicini so registrirane štiri DNA vaccine, eno od teh za zdravljenje melanoma pri psih. Nasprotno je aktivacija imunskega sistema pri ljudeh po uporabi DNA vakuin šibka, kar omejuje njihovo uporabo v humani klinični praksi. Tako ni bila s strani regulatornih organov do sedaj odobrena še nobena DNA vakcina za zdravljenje raka pri ljudeh. Zaradi številnih prednosti DNA vakuin kljub temu še vedno ostaja močno zanimanje za DNA vakcinacijo tudi pri zdravljenju ljudi. V fazo I/II kliničnih raziskav vstopajo številne DNA vaccine, ki v dosedanjih študijah izkazujejo varnost in opazno aktivacijo imunskega sistema. Večina DNA vakuin znotraj kliničnih študij je usmerjena proti onkovirusnih antigenov, v večini primerov proti HPV antigenom. Sledijo jim DNA vaccine proti antigenom melanoma in antigenom raka prostate (7). Med možnimi dostavnimi metodami je skoraj v polovici študij zastopana elektroporacija. Poleg tega so tekoče študije usmerjene k izboljšavam imunogenosti DNA vakuin in vpeljujejo številne kombinacije z ostalimi imunoterapijami, nove adjuvante, izboljšane dostavne metode ter nove predstavnike tumorskih antigenov. Študije stremijo k zagotavljanju varnosti in učinkovitosti DNA vakuin ter doseganju pričakovane imunogenosti tudi v humani kliniki (29).

ZAKLJUČEK

Zaradi svojih številnih prednosti so DNA vaccine obetavne za zdravljenje raka. Hiter napredek na področju DNA vakcinacije je doprinesel številne izboljšave, predvsem na področju iskanja novih antigenov, izboljšanju dostavnih metod in iskanju kombiniranih terapij. Izboljšave predstavljajo korak bližje k uveljavljanju DNA vakuin ne le v veterinarski klinični praksi, ampak tudi v humani medicini.

LITERATURA

1. Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: ready for prime time? *Nat Rev Genet* 2008; 9: 776–88.
2. Jorritsma SHT, Gowans EJ, Grubor-Bauk B, Wijesundara DK. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine* 2016; 34: 5488–94.
3. Yang B, Jeang J, Yang A, Wu TC, Hung C-F. DNA vaccine for cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3153–64.
4. Srinivasan R, Wolchok JD. Tumor antigens for cancer immunotherapy: therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines. *J Transl Med* 2004; 2: 12.
5. Yao J, Caballero OL, Yung WKA, Weinstein JN, Riggins GJ, Strausberg RL, et al. Tumor Subtype-Specific Cancer-Testis Antigens as Potential Biomarkers and Immunotherapeutic Targets for Cancers. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 371–379.
6. Stan R, Wolchok JD, Cohen AD. DNA Vaccines Against Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20: 613–636.
7. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Pappa A, Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 32–49.
8. Nayerossadat N, Maedeh T, Ali PA. Viral and nonviral delivery systems for gene delivery. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 27.
9. Kočevar N, Čemažar M, Serša G. Gensko zdravljenje raka. *Slov Farm Vestn.* 2010; 61: 14–22.
10. Scherer F, Anton M, Schillinger U, Henke J, Bergemann C, Krüger A, et al. Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. *Gene Ther* 2002; 9: 102–109.
11. Tomizawa M, Shinozaki F, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M. Sonoporation: Gene transfer using ultrasound. *World J Methodol* 2013; 3: 39–44.
12. Aravindaram K, Yang NS. Gene Gun Delivery Systems for Cancer Vaccine Approaches. *Methods Mol Biol* 2009; 542: 167–178.
13. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 421–429.
14. Gothelf A, Gehl J. What you always needed to know about electroporation based DNA vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8: 1694–702.
15. Pearton M, Saller V, Coulman SA, Gateley C, Anstey AV, Zarnitsyn V, et al. Microneedle delivery of plasmid DNA to living human skin: Formulation coating, skin insertion and gene expression. *J Control Release* 2012; 160: 561–569.
16. Balazs DA, Godbey W. Liposomes for use in gene delivery. *J Drug Deliv* 2011; 2011: 326497.
17. Mahapatro A, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 55.
18. Morris MC, Vidal P, Chaloin L, Heitz F, Divita G. A new peptide vector for efficient delivery of oligonucleotides into mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 2730–6.

19. Shaw DR, Strong T V. DNA vaccines for cancer. *Front Biosci* 2006; 11: 1189–1198.
20. Hung CF, Cheng WF, Hsu KF, Chai CY, He L, Ling M, et al. Cancer immunotherapy using a DNA vaccine encoding the translocation domain of a bacterial toxin linked to a tumor antigen. *Cancer Res* 2001; 61: 3698–3703.
21. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1974–1982.
22. Duperret EK, Wise MC, Trautz A, Villarreal DO, Ferraro B, Walters J, et al. Synergy of Immune Checkpoint Blockade with a Novel Synthetic Consensus DNA Vaccine Targeting TERT. *Mol Ther* 2017; 26: 435–445.
23. Lopes A, Vanvarenberg K, Pr at V, Vandermeulen G. Codon-Optimized P1A-Encoding DNA Vaccine: Toward a Therapeutic Vaccination against P815 Mastocytoma. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2017; 8: 404–415.
24. Kleponis J, Skelton R, Zheng L. Fueling the engine and releasing the break: combinational therapy of cancer vaccines and immune checkpoint inhibitors. *Cancer Biol Med* 2015; 12: 201–208.
25. Pierce RH, Campbell JS, Pai SI, Brody JD, Kohrt HE. In-situ tumor vaccination: Bringing the fight to the tumor. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 1901–1909.
26. Cemazar M, Ambrozic Avgustin J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, Krhac Levacic A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2016; 15: 641–654.
27. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 503–510.
28. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10.
29. Rice J, Ottensmeier CH, Stevenson FK. DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 108–120.



OPENeP

Okolje, kjer je
varnost pacientov
na prvem mestu.



Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (1. del)

Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer (part 1)

Borštnar Simona¹, Blatnik Ana¹, Perhavec Andraž¹, Gazić Barbara¹, Vidergar – Kralj Barbara¹, Matos Erika¹, Ratoša Ivica¹, Žgajnar Janez¹, Hertl Kristijana¹, Hočevar Marko¹, Krajc Mateja¹, Bešič Nikola¹, Paulin Košir Snežna¹, Marinko Tanja¹, Klopčič Ulrika¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: jzgajnar@onko-i.si
Poslano / Received: 10.11.2018
Sprejeto / Accepted: 15.03.2019
doi:10.25670/oi2019-006on

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA

(OGROŽENOST ZA RAKA DOJK DO 15 %)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- presejalna mamografija (brez kliničnega pregleda) na dve leti od 50. do 69. leta starosti v programu DORA

ZMERNNA OGROŽENOSTI

(OGROŽENOST ZA RAKA DOJK MED 15 - 30 %)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije);
- od 40. do 50. leta starosti klinični pregled dojk z mamografijo (po oceni radiologa tudi ultrazvočna (UZ) preiskava dojk) na 12 mesecev;
- od 50. leta starosti mamografija prek programa DORA vsaki dve leti, vmes klinični pregled in mamografija v območnem CBD.

VISOKA OGROŽENOST¹

Nosilke mutacij na genu BRCA1 ali BRCA2, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta starosti dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije);
- redni polletni klinični pregled dojk (prvi pregled v 25. letu starosti);
- vsebuje tudi preventivne ukrepe, namenjene zgodnjemu odkrivanju drugih rakavih bolezni.

Ogroženost za raka dojk nad 30 % na podlagi izračuna ogroženosti

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta starosti dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije);
- redni polletni klinični pregled dojk (kdaj opraviti prvi pregled pri posameznici presodimo ob upoštevanju individualnega izračuna ogroženosti in glede na starost ob diagnozi raka dojk pri zbolelih sorodnicah).
- **RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK**
 - od 25–29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med

¹ Določitev kategorije ogroženosti (populacijska, zmerna in visoka) in programa individualiziranega spremljanja se v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje opravi na podlagi natančne in preverjene družinske anamneze, s pomočjo matematičnih modelov (izračuni ogroženosti) in po obravnavi na konziliju multidisciplinarnega tima onkološkega genetskega svetovanja. Priporočljivi programi za izračune ogroženosti: S-IBIS, BOADICEA.

7. in 14. dnem menstruacijskega ciklusa) oziroma individualizirano glede na družinsko drevo, npr., če je bil rak dojk v družini diagnosticiran pred 30. letom starosti je glede na sklep konzilija možno s pregledi pričeti pred 25. letom;

- od 30–75 let: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa in letno MRI dojk s kontrastom (UZ po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI);
- nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija.

PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE MUTACIJ NA BRCA1 ALI BRCA2

- samopregledovanje dojk s pričetkom pri 35. letih;
- letni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 35. letih;
- po 45. letu starosti za nosilce mutacije BRCA2 (nosilci BRCA1 se spremljajo glede na mnenje konzilija oz. klinika, ki jih obravnava):
 - merjenje PSA enkrat letno (po predhodnih navodilih: preiskovanec se vzdrži ejakulacije (spolnih odnosov) 24 ur pred odvzemom vzorca krvi; če je imel preiskovanec v roku 6 tednov predhodno vnetje prostate ali rektalni pregled, se ponudi novi datum);
 - PSA nad 3 ng/ml - napotitev k urologu.

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULATO ZA BOLEZNI DOJK NA OI ZA SIMPTOMATSKE ŽENSKE

Vse ženske s sumom na raka dojk morajo biti čim hitreje napotene v Center za bolezni dojk. Nujnega pregleda se ne opravlja pri ženskah z znaki in simptomi, ki niso značilni za raka dojk in so največkrat povezani z benignimi spremembami v dojkah.

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – HITER PREGLED (v dveh tednih od napotitve)

- ženske, ki zatipajo zatrdlino v dojki ali pazduhi;
- ženske, ki imajo simptome in znake, sumljive za raka dojk:
 - razjede na dojkah,
 - deformirana/vdrta koža ali bradavica,
 - ekcem bradavice,
 - izcedek iz ene bradavice, ki pušča sledi na obleki.

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – PREGLED, KI NI HITER (v dveh mesecih od napotitve)

- ženske, ki imajo:
 - asimetrično vozličavost, ki vztraja tudi po menstruaciji,
 - absces,
 - ponavljajočo se cisto (že verificirano),
 - vztrajajočo bolečino v dojkah,
 - obojestranski spontan izcedek iz bradavice, ki pušča sledi na obleki.

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko osebo napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki jo trenutno obravnava. Napotni zdravnik mora jasno navesti razlog napotitve in to obrazložiti z vsaj enim od naštetih kriterijev.

Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja).

Kriteriji za napotitev na svetovanje za dedni rak dojk

- **Bolnik z rakom¹**
 - bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
 - znana mutacija v družini,
 - rak dojk pred 45. letom,
 - trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
 - dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
 - rak dojk in jajčnikov pri isti osebi,
 - rak jajčnikov (predvsem, če gre histološko za serozni karcinom visoke stopnje malignosti),
 - moški z rakom dojk,
 - rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena sorodnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojke v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).
- **Zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo**
 - znana mutacija v družini,
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke stopnje malignosti),
 - dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali z rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojke postavljena pred 50. letom),
 - tri (ali več) sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.
- **Osebna ali družinska anamneza** v nadaljevanju naštetih obolenj po isti krvni veji (načeloma vsaj trije primeri v družini, odvisno od diagnoze), posebno, če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom starosti): rak trebušne slinavke, rak prostate, melanom, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomski polipi prebavnega trakta.

KLASIFIKACIJA TNM

Za določitev stadija bolezni uporabljamo klasifikacijo TNM (7. revizija, 2010).

Pri uporabi klasifikacije TNM upoštevamo naslednja pravila:

- klasifikacija velja samo za karcinome;
- nujna je histološka diagnoza bolezni;
- pri sočasnem multifokalnem ali multicentričnem karcinomu bolezen klasificiramo po največjem tumorju (T);
- sočasni obojestranski karcinom klasificiramo ločeno.

¹ Besede bolnik, posameznik, preiskovanec ipd. v besedilu praviloma pomenijo obolelo ali preiskovano osebo ne glede na spol.

PRIMARNI TUMOR (T)

TX: Velikosti primarnega tumorja ni možno oceniti.

T0: Tumor ni najden.

Tis: Karcinom in situ

DCIS: duktalni karcinom in situ

LCIS: lobularni karcinom in situ

Mb. Paget bradavice (brez spodaj ležečega invazivnega karcinoma)¹

T1 ≤ 20 mm

T1mi: ≤ 1 mm

T1a: > 1 mm in ≤ 5 mm

T1b: > 5 mm in ≤ 10 mm

T1c: > 10 mm in ≤ 20 mm

T2 > 20 mm in ≤ 50 mm

T3 > 50 mm

T4 Tumor vrašča v steno prsnega koša (a) ali v kožo dojke (b) ne glede na velikost tumorja (razjede ali kožni zasevki, omejeni na isto dojko);

T4a: tumor, pritrjen na steno prsnega koša,

T4b: rdečina in edem kože (peau d'orange), razjede ali zasevki v koži, omejeni na isto dojko,

T4c: T4a + T4b,

T4d: vnetni karcinom².

Patološka klasifikacija primarnega tumorja ustreza klinični klasifikaciji.

REGIONALNE BEZGAVKE (N)**Klinična klasifikacija**

NX: N ni možno oceniti (npr. bezgavke predhodno odstranjene).

N0: Brez zasevkov v bezgavkah.

N1: Zasevki v premečnih istostranskih pazdušnih bezgavkah.

N2: Zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah, ki so zraščene med seboj ali z okolico (a) ali zasevki v bezgavkah ob istostranski a. mamarii interni, če ob tem pazdušne bezgavke niso prizadete (b).

N2a: Zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah, ki so zraščene med seboj ali z okolico.

N2b: Zasevki v bezgavkah ob istostranski a. mamarii interni, če ob tem pazdušne bezgavke niso prizadete.

N3: Zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah (nivo I/II) z ali brez zasevkov v istostranskih pazdušnih bezgavkah (a) ali zasevki v istostranskih bezgavkah ob a. mamarii interni, če so ob tem prisotni zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah (b) ali zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah z ali

brez prizadetosti pazdušnih bezgavk ali bezgavk ob a. mamarii interni (c).

N3a: Zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah.

N3b: Zasevki v istostranskih bezgavkah ob a. mamarii interni, če so ob tem prisotni zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah.

N3c: Zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah.

Patološka klasifikacija

pNX: Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (npr. predhodno odstranjene ali neodstranjene).

pN0: Regionalne bezgavke brez zasevkov.³

pN1: Mikro-zasevki ali zasevki v 1–3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in/ali v bezgavkah ob a. mamarii interni; zasevki so bili klinično okultni in ugotovljeni z biopsijo prve bezgavke.

pN1mi: Mikro-zasevki (večji od 0,2 mm (in/ali skupek več kot 200 celic) in manjši ali enaki od 2 mm);

pN1a: Zasevki v 1–3 pazdušnih bezgavkah, vsaj en zasevek večji od 2 mm;

pN1b: Zasevki v bezgavkah ob a. mamarii interni;

pN1c: Zasevki v 1–3 pazdušnih bezgavkah in v bezgavkah ob a. mamarii interni.

pN2: Zasevki v 4–9 istostranskih pazdušnih bezgavkah ali klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob neprizadetih istostranskih pazdušnih bezgavkah.

pN2a: zasevki v 4–9 istostranskih pazdušnih bezgavkah, od tega vsaj en večji od 2 mm;

pN2b: klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob neprizadetih istostranskih pazdušnih bezgavkah.

pN3: Zasevki v 10 ali več istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah (a) ali klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob zasevkih v istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v več kot 3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in klinično okultni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah (b) ali zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah (c).

pN3a: Zasevki v 10 ali več istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah;

pN3b: Klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob zasevkih v istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v več kot 3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in klinično okultni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah;

pN3c: Zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah.

¹ Če je ob Mb. Paget bradavice prisoten tudi invazivni karcinom, ga klasificiramo glede na obseg invazivne komponente.

² Rdečina in edem kože (peau d'orange) obsega > 1/3 kože dojke; diagnoza je klinična, ob histološko potrjenem invazivnem karcinomu; prisotnost tumorskih celic v limfatičnih žilah dermisa je pogosta, vendar za diagnozo vnetnega karcinoma ni nujna.

³ Izolirane tumorske celice (ITC; skupki celic enaki ali manjši od 0,2 mm v najdaljšem premeru ali skupek manj kot 200 celic v enem prerezu) so klasificirane kot pN0.

ODDALJENI ZASEVKI (M)

MX: Oddaljeni zasevki niso opredeljeni.

MO: Brez oddaljenih zasevkov.

MI: Prisotni oddaljeni zasevki.¹

Predpona »y«: označuje obseg bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju.

Predpona »yc«: označuje klinično in radiografsko oceno obsega bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju.

Predpona »yp«: označuje patološko oceno obsega bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju.

STADIJ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ²	N0	M0
IB	T0 T1 ²	N1mi N1mi	M0 M0
IIA	T0 T1 T2	N1 ³ N1 ³ N0	M0 M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0 T1 ² T2	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
IIIC	katerikoli T	N3	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1

Tabela 1: Stadiji glede na TNM.

REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK**MB. PAGET**

- **Definicija**
 - neoplazma bradavice in/ali areole.⁴
- **Klinična slika**
 - enostransko ekcematoidno prizadeta bradavica in areola s krvavitvijo, ulceracijo, srbenjem;
 - pogosto serozen ali serohemoragičen izcedek iz bradavice;
 - pogosto sočasno tipen tumor.
- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - obojestranska mamografija (glede na izvid mamografije dodatne slikovne preiskave);
 - skarifikat ali kirurška biopsija najbolj spremenjenega dela areole in/ali bradavice;
 - tanko- ali debeloigelna biopsija sumljivih tumorjev, odkritih s slikovno diagnostiko;

- citološka preiskava izcedka.

• **Zdravljenje**

- **Brez pridruženega invazivnega raka (Mb. Paget z ali brez DCIS)**

kirurgija

- resekcija centralnega kvadranta (v zdravo),
- mastektomija z biopsijo prve bezgavke;

obsevanje

- v primeru ohranitvene operacije;

sistemska terapija

- ev. tamoksifen (pre- in pomenopavzalne) ali zaviralec aromataze (postmenopavzalne) 5 let.

- **S pridruženim invazivnim rakom**

zdravljenje glede na stadij bolezni (glej ustrezna poglavja).

RAK DOJK PRI MOŠKEM

Klinična slika, diagnostika in zamejitev bolezni so enaki kot pri raku dojk žensk.

• **Zdravljenje**• **Kirurgija**

- modificirana radikalna mastektomija (s citološko dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah);
- mastektomija in biopsija prve bezgavke (pri klinično N0).

• **Radioterapija**

- enako kot pri raku dojk pri ženskah.

• **Sistemska zdravljenje**

- odločitev o kemoterapiji in terapiji anti-HER2 enako kot pri raku dojk pri ženskah;
- dopolnilna hormonska terapija s tamoksifenom 5 let pri hormonsko odvisnih rakih.

• **Preventiva**

- moškim z rakom dojk priporočamo genetsko svetovanje.

RAK DOJK PRI NOSEČNICAH• **Klinična slika**

- v povprečju večji tumorji;
- pogosteje prizadete pazdušne bezgavke;
- pogosteje hormonsko negativni in HER2 pozitivni.

• **Diagnostika**

- anamneza in klinični status;
- obojestranska mamografija, ki jo opravimo z zaščitnimi ščiti;
- ultrazvok dojk;
- tanko- ali debeloigelna (priporočljivo) biopsija;

¹ atološki TNM loči še cM0(+); klinično in radiografsko ni znakov za oddaljene zasevke, vendar so molekularno ali mikroskopsko odkrite tumorske celice v cirkulaciji, kostnem mozgu ali drugih tkivih (razen regionalnih bezgavkah), pri čemer skupek celic ni večji od 0,2 mm.

² Vključno s T1mi.

³ T0 in T1 z mikrozasvki v pazdušnih bezgavkah (N1mi) so stadij IB.

⁴ V 80–90 % je pridružen rak (invazivni ali neinvazivni) drugje v dojki.

- o MRI dojk se v nosečnosti zaradi uporabe intravenskega kontrasta odsvetuje;
- preiskave za zamejitev bolezni;¹
- pregled pri ginekologu (svetovanje glede morebitne prekinitve nosečnosti, ocena datuma poroda, ki pomembno vpliva na načrtovanje zdravljenja).
- **Zdravljenje**
 - zdravljenje raka dojk pri nosečnicah je podobno kot pri drugih ženskah, razlikujeta pa se izbira sistemske terapije in čas pričetka posameznega zdravljenja:
 - kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju so sheme, ki temeljijo na doksorubicinu, ciklofosfamidu in fluoro uracilu, varne;¹
 - terapija anti-HER2, taksani, hormonska terapija in obsevanje so kontraindicirani v celotni nosečnosti;
 - **prvo trimesečje**
 - razmislek o prekinitvi nosečnosti;
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);
 - adjuvantna kemoterapija v drugem trimesečju;
 - adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti;
 - **drugo trimesečje in začetek tretjega trimesečja**
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);
 - adjuvantna ali neoadjuvantna kemoterapija;
 - adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti;
 - **pozno tretje trimesečje**
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);
 - adjuvantna kemoterapija;³
 - adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti.

- **Preventiva**
 - nosečnicam z rakom dojk pod 45. letom starosti priporočimo genetsko svetovanje.

OKULTNI RAK DOJK

- **Klinična slika**
 - o klinično prizadete pazdušne bezgavke brez sumljivih kliničnih znamenj v dojkah.
- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - laboratorijske preiskave (hemogram, jetrni testi, tumorski marker);
 - tanko- ali debeloigelna biopsija pazdušnih bezgavk;
 - obojestranska mamografija ± ultrazvok in MRI dojk;
 - preiskave za zamejitev bolezni (CT vratu, prsnega koša in trebuha) in za izključitev drugih rakov, ki lahko zasevajo v pazdušne bezgavke (v primeru nekonkluzivne morfološke diagnoze in normalnih izvidov slikovnih preiskav dojk).
- **Zdravljenje**
 - bolnice, ki jim s slikovno diagnostiko dojk v kombinaciji z debeloigelno biopsijo dokažemo rak dojk, zdravimo glede na stadij bolezni;
 - **T0 N1 M0**
 - modificirana radikalna mastektomija ali odstranitev pazdušnih bezgavk z obsevanjem dojke z ali brez regionalnih bezgavk,
 - adjuvantno sistemsko zdravljenje glede na histološki izvid;
 - **T0 N2-3 M0**
 - neoadjuvantna kemoterapija, ostala sistemska terapija glede na histološki izvid;
 - modificirana radikalna mastektomija;
 - obsevanje prsne stene in periklavikularnih bezgavk.

FILODNI TUMORJI

- **Definicija**
 - o redki tumorji dojk, sestavljeni iz stromalnih in epiteljskih elementov.
- **Klinična slika**
 - multinodularni, neboleči, pogosto velik in hitro rastoči tumor;
 - lahko so benigni, mejno maligni ali maligni;
 - vrh incidence je pri 40. letih starosti (kasneje kot pri fibroadenomih in prej kot pri invazivnem duktalnem in lobularnem raku);
 - osebe s sindromom Li-Fraumeni so bolj ogrožene za nastanek filodnih tumorjev;
 - bolezen se najpogosteje ponovi lokalno, najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča.
- **Diagnostika⁴**
 - anamneza in klinični status;

¹ Ondansetron, lorazepam in deksametazon lahko uporabljamo v sklopu antiemetične terapije.

² Uporaba modrila je v času nosečnosti kontraindicirana.

³ Ne po 35. tednu nosečnosti ali znotraj treh tednov od načrtovanega poroda.

⁴ Predoperativne preiskave pogosto govorijo za fibroadenom, zato diagnozo pogosto dobimo šele po operaciji.

- mamografija pri ženskah nad 35 let;
- ultrazvok dojke glede na mnenje radiologa oz. pri ženskah pod 35. letom starosti;
- tanko- ali debeloigelnna biopsija.
- **Zdravljenje**
 - **zdravljenje lokalne bolezni**
 - kirurško
 - v primeru, da je diagnoza filodnega tumorja znana pred operacijo, napravimo široko ekscizijo (varnostni rob 1 cm);
 - v primeru, da je predoperativna diagnoza fibroadenom¹ ali je predoperativna diagnoza nekonkluzivna, opravimo ekscizijsko biopsijo in nato reekscizijo glede na histološki izvid;
 - glede pooperativnega obsevanja po ohranitveni operaciji v primeru mejno malignega ali malignega tumorja se odločamo individualno;
 - **zdravljenje lokalnega recidiva brez sistemske ponovitve**
 - kirurško
 - široka reekscizija,
 - adjuvantno obsevanje v izbranih primerih;
 - **zdravljenje sistemske ponovitve z ali brez lokalnega recidiva**
 - glej Smernice za zdravljenje sarkomov.

VNETNI RAK DOJK

- **Klinična slika**
 - diagnoza vnetnega raka dojke je klinična: eritem in edem (peau d'orange) vsaj tretjine kože dojke pri bolnici z invazivnim rakom dojke;
 - diferencialno diagnostično prideta v poštevek celulitis dojke ali mastitis;
 - histološko večkrat najdemo tumorske celice v limfnih žilah kože, ki pa niso niti potreben niti zadosten pogoj za diagnozo vnetnega raka dojke (diagnoza je klinična!);
 - agresivna oblika raka dojke s slabšo prognozo, ki jo uvrščamo v stadij IIIB ali IIIC (glede na prizadetost pazdušnih bezgavk) ali stadij IV (v primeru oddaljenih zasevkov);
 - pogosteje hormonsko negativen in HER2 pozitiven rak;
 - pogosteje se pojavlja pri mlajših ženskah.
- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - laboratorijske preiskave (hemogram, jetrni testi, alkalna fosfataza, tumorski marker);
 - debeloigelnna biopsija tumorja z določitvijo hormonskega in HER2-statusa;
 - obojestranska mamografija ± ultrazvok ± MRI dojke;
 - preiskave za zamejitev bolezni (scintigrafija skeleta, CT vratu, prsnega koša in trebuha);
 - PET CT v primeru, da so preiskave za zamejitev bolezni nekonkluzivne;
 - genetsko svetovanje (za indikacije glej poglavje Indikacije za napotitev na svetovanje za dedni rak dojke in/ali jajčnikov);
 - svetovanje glede hranjenja genetskega materiala pri ženskah v rodni dobi.

- **Zdravljenje**
 - zdravljenje začnemo s **kemoterapijo** (antraciklini + taksani ± terapija² anti-HER2)
 - **dosežen odgovor na kemoterapijo:**
 - praviloma modificirana radikalna mastektomija brez rekonstrukcije;
 - obsevanje prsne stene in periklavikularnih bezgavk ± parasternalnih bezgavk;
 - dokončanje enoletnega zdravljenja s terapijo anti-HER2, če je tumor HER2 pozitiven;
 - hormonska terapija, če je tumor hormonsko odvisen;
 - pri ostanku tumorja po neoadjuvantni kemoterapiji razmislek o dopolnilni KT s kapacitativnim binom, če je tumor trojno negativen;
 - odložena rekonstrukcija dojke na željo bolnice;
 - **odgovora na kemoterapijo ni:**
 - dodatna sistemska terapija in/ali predoperativno obsevanje; v primeru doseženega odgovora glej prejšnjo puščico, v nasprotnem primeru je zdravljenje individualno;
 - za zdravljenje vnetnega raka dojke z oddaljenimi zasevki glej poglavje Sistemske zdravljenje metastatske bolezni.

SLIKOVNE METODE

MAMOGRAFIJA

Je prva in osnovna diagnostična metoda pri simptomatskih ženskah, starejših od 35 let. Vse ostale metode so dopolnilne. Mamografija naj bo opravljena v skladu z evropskimi smernicami in s kontrolo kakovosti.

- **Indikacije**
 - zgodnje odkrivanje raka dojke;
 - netipljive lezije (glej stran 31);
 - tipljive lezije (glej stran 29)
 - citološko ali histološko potrjen malignom (ne glede na starost bolnice),
 - neuporaben ali negativen izvid tanko- ali debeloigelnne biopsije (po 35. letu starosti).
- **Tehnika**
 - osnovni projekciji – poševna (MLO) in navpična (CC),
 - dodatne projekcije (za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti): ciljana povečava, ciljana kompresija in druge projekcije (za dodatno slikovno diagnostiko se odloči radiolog).
- **Mamografski izvid**
 - podatki o gostoti žleznega tkiva (ACRA-D);
 - podatki o obliki, številu, velikosti in legi lezij;
 - primerjava s starimi slikami;
 - zaključek s klasifikacijo BIRADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

¹ Za operacijo fibroadenoma se odločimo, če je tumor velik in/ali hitro raste.

² Ne sočasno z antraciklini.

TOMOSINTEZA

Je dopolnilna ali osnovna diagnostična metoda kot nadomestilo klasične mamografije.

- **Indikacije**
 - za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti (namesto ciljane kompresije);
 - kot samostojna preiskava namesto klasične mamografije (obvezno skupaj s sintetično 2D-sliko);
- **Tehnika**
 - dojki sta stisnjeni enako kot pri mamografiji;
 - slikanje je rentgensko in podobno mamografskemu, le da se dojki slikata po plasteh; na takšen način bolje prikažemo patološke strukture v dojki in se izognemo prekrivanju tkiv.

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA

Je dopolnilna diagnostična metoda. Gre za novo preiskavo, pri kateri so natančnejše indikacije in tudi omejitve še v fazi raziskav.

- **Indikacije**
 - enake kot pri MRI dojk,
 - pri ženskah, kjer je MRI dojk kontraindiciran ali neizvedljiv (npr. klavstrofobija, kovinski delci v telesu).
- **Tehnika**
 - slikanje je podobno mamografiji, le da pred slikanjem v žilo vbrizgamo jodni kontrast (enak kot pri CT-preiskavi). Sledi rentgensko slikanje z žarki dveh različnih energij. Kontrast se kopiči v patoloških lezijah v dojki.

ULTRAZVOK (UZ)

Je dopolnilna ali osnovna diagnostična metoda.

- **Indikacije**
 - osnovna diagnostična metoda pri mlajših od 35 let, pri katerih je mamogram običajno nepregleden;
 - razlikovanje cist od drugih lezij;
 - identifikacija lezij v mamografsko nepreglednem tkivu za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti;
 - »second look« UZ glede na MRI vidne spremembe;
 - UZ-vodena tanko- ali debeloigelna biopsija;
 - predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri klinično N0, če bo opravljena mastektomija;
 - predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri bolnicah s tumorji večjimi od 2 cm in klinično N0, če bo opravljena ohranitvena operacija dojk (pri bolnicah s tumorji T1 N0, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo);
 - vstavitev klipa v tumor pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije;
 - vstavitev klipa v patološko bezgavko pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije.
- **Tehnika**
 - za uspešno UZ-preiskavo je nujna oprema, katere minimalne zahteve so linearna UZ-sonda s frekvenco najmanj 7,5 MHz in z velikostjo vidnega polja najmanj 4 cm.
- **UZ-izvid**
 - podatki o obliki, številu, velikosti in legi lezij (lega, opisana z uro, oddaljenost od prsne bradavice, od kože in pektoralne mišice);
 - ocena istostranskih pazdušnih bezgavk;
 - zaključek s klasifikacijo BIRADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

MAGNETNA REZONANCA (MRI)

- **Indikacije**
 - predoperativna izključitev morebitnega multifokalnega ali multicentričnega karcinoma v obeh dojkah pri mamografsko gostih dojkah (predvsem pri invazivnem lobularnem raku);
 - sumljiv ali pozitiven izvid proste punkcije ter negativna mamografija in UZ;
 - origo ignota ob zasevkih v pazdušnih bezgavkah – iščemo origo v dojki;
 - po rekonstrukciji dojke s silikonskimi vložki (po odstranitvi dojke zaradi raka) – pri sumu na recidiv;
 - za redne letne kontrole visoko ogroženih žensk;
 - za oceno uspešnosti predoperativne KT;
 - ločevanje brazgotin od raka;
 - pri sumu na poškodbo silikonske proteze.
- **MRI-izvid**
 - podatki o gostoti žleznega tkiva;
 - podatki o obliki, številu, velikosti in legi lezij;
 - zaključek s klasifikacijo BIRADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

DUKTOGRAFIJA

- **Indikacije**
 - spontan serozen ali krvav izcedek iz ene dojke (unilateralen) in iz enega voda (monoduktalen);
 - citološko sumljiv izcedek.

Danes se duktografija redko izvaja, saj jo je nadomestila MRI.

KLASIFIKACIJA

- Radiolog razvršča mamografsko, UZ in MR vidne lezije glede na stopnjo sumljivosti v 6–7 razredov (R0 – 6 za mamografsko vidne lezije, U0 – 6 za ultrazvočno vidne lezije in M0 – 6 za MR vidne lezije). Uporabljamo ameriško klasifikacijo BIRAD-S:
 - **R0 ali U0 ali M0:** Potrebna je dodatna slikovna diagnostika in/ali primerjava s starimi slikami (pri mamografiji);
 - **R1 ali U1 ali M1:** normalno;
 - **R2 ali U2 ali M2:** jasno benigno;
 - **R3 ali U3 ali M3:** verjetno benigno – za kontrolo čez 6–12 mesecev;
 - **R4 ali U4 ali M4:** sumljivo – za stereotaktično, UZ ali MR vodeno tanko- ali debeloigelno biopsijo.
 - Pri mamografiji in UZ ločimo še:
 - **R4a ali U4a:** manj sumljivo,
 - **R4b ali U4b:** bolj sumljivo,
 - **R4c ali U4c:** zelo sumljivo;
 - **R5 ali U5 ali M5:** zelo sumljivo – za stereotaktično, UZ ali MR vodeno tanko- ali debeloigelno biopsijo;
 - **R6 ali U6 ali M6:** citološko ali histološko potrjen malignom.

O nadaljnjih postopkih odloča radiolog po pogovoru s kirurgom in patologom.

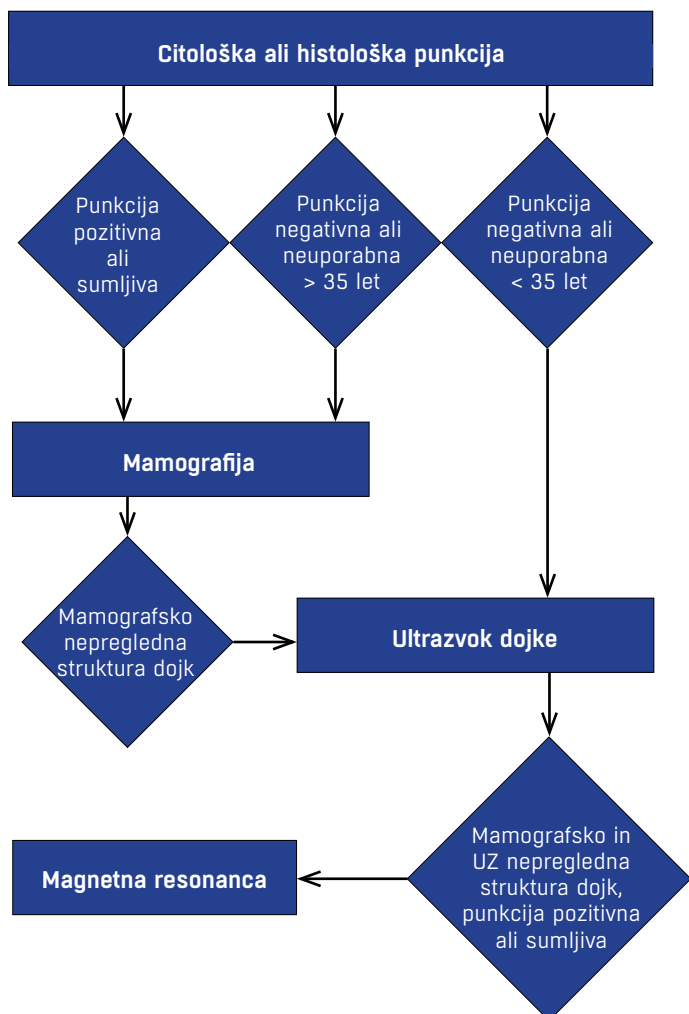
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK

- **Indikacije**
 - **pozitiven izvid tanko- ali debeloigelne biopsije**

S slikovno diagnostiko ugotavljamo obseg bolezni.

 - obojestranska mamografija;
 - UZ dojk ob mamografsko slabo preglednih dojkah;
 - MRI pri mamografsko in UZ nepregledni strukturi dojk in pri invazivnem lobularnem karcinomu (zaradi pogostejše multifokalnosti, multicentričnosti in bilateralnosti).
 - **neuporaben ali negativen izvid tanko- ali debeloigelne biosije**
 - pred 35. letom starosti
 - UZ dojk.
 - po 35. letu starosti
 - obojestranska mamografija;
 - pri mamografsko nepreglednih dojkah še UZ dojk.

O nadaljnji diagnostično/terapevtski obdelavi tipljivih sprememb odloča klinik (kirurg) po dogovoru z radiologom, citopatologom in/ali patologom na konziliju za tipne lezije.



Slika 1: Algoritem slikovne diagnostike tipljivih tumorjev dojk

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK

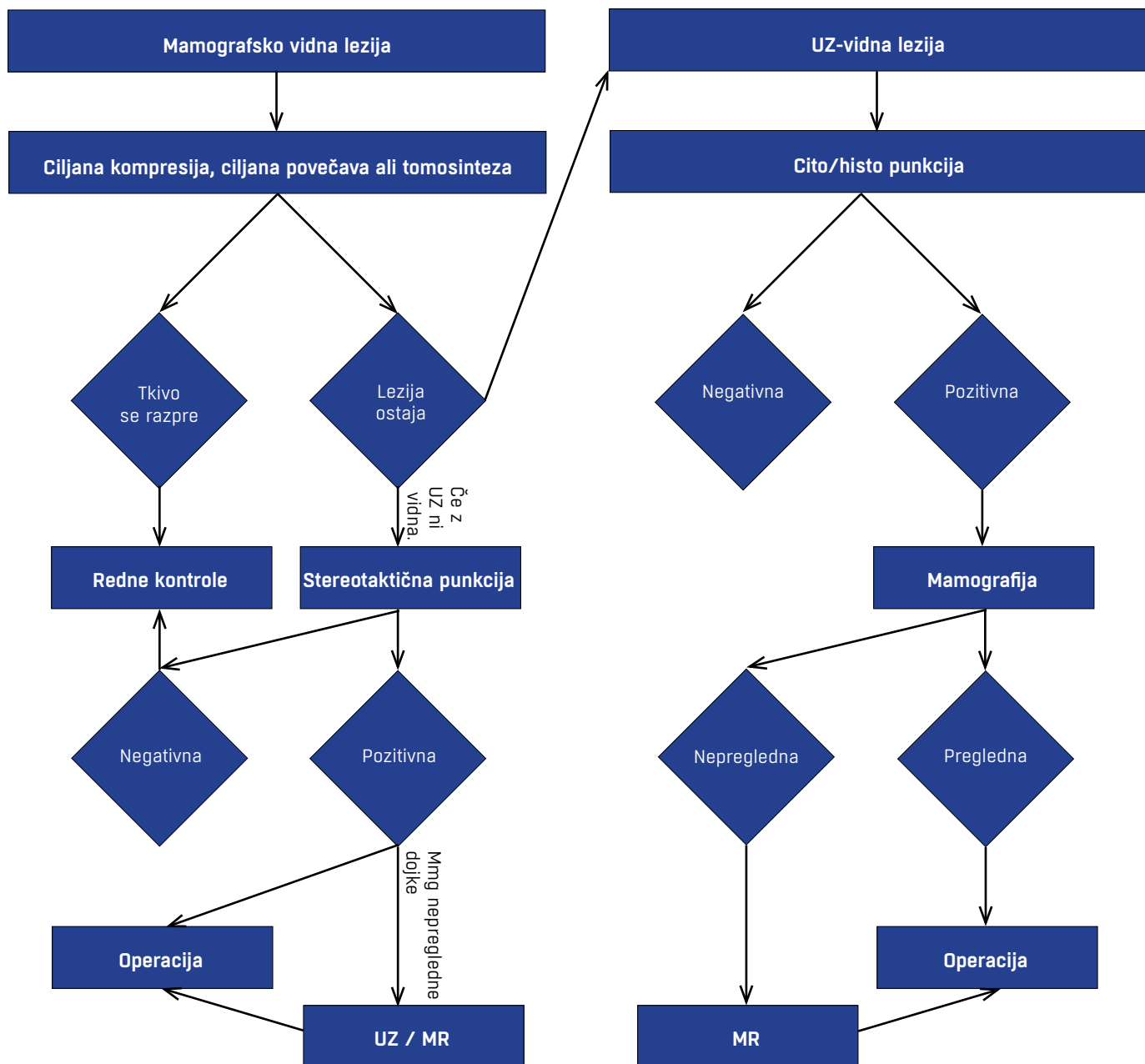
Slikovna diagnostika pri netipljivih lezijah dojk (tumorski formaciji (TF), asimetrični zgostitvi (AZ), strukturni motnji (SM), mikrokalcinacijah (MK))

- **Mamografsko vidna lezija**
 - ciljana kompresija/povečava/tomosinteza;
 - pri TF, AZ ali SM najprej opravimo UZ;
 - če lezija ni vidna z UZ je indicirana rtg-vodena vakuumska debeloigelna punkcija (VDIB) z vstavitvijo klipa;
 - pri MK je neposredno indicirana rtg-vodena VDIB z vstavitvijo klipa.
- **Ultrazvočno vidna lezija**
 - opravimo UZ-vodeno tanko- ali debeloigelno punkcijo;
 - v primeru pozitivnega izvida punkcije opravimo še mamografijo in ev. MRI (pri sumu na dodatna tumorska jedra).
- **MRI vidna lezija**
 - če lezija ni vidna na mamografiji in UZ sledi MRI-vodena VDIB;
 - ob punkciji vstavimo marker;
 - v primeru pozitivnega izvida punkcije sledi predoperativna rtg-lokalizacija markerja.

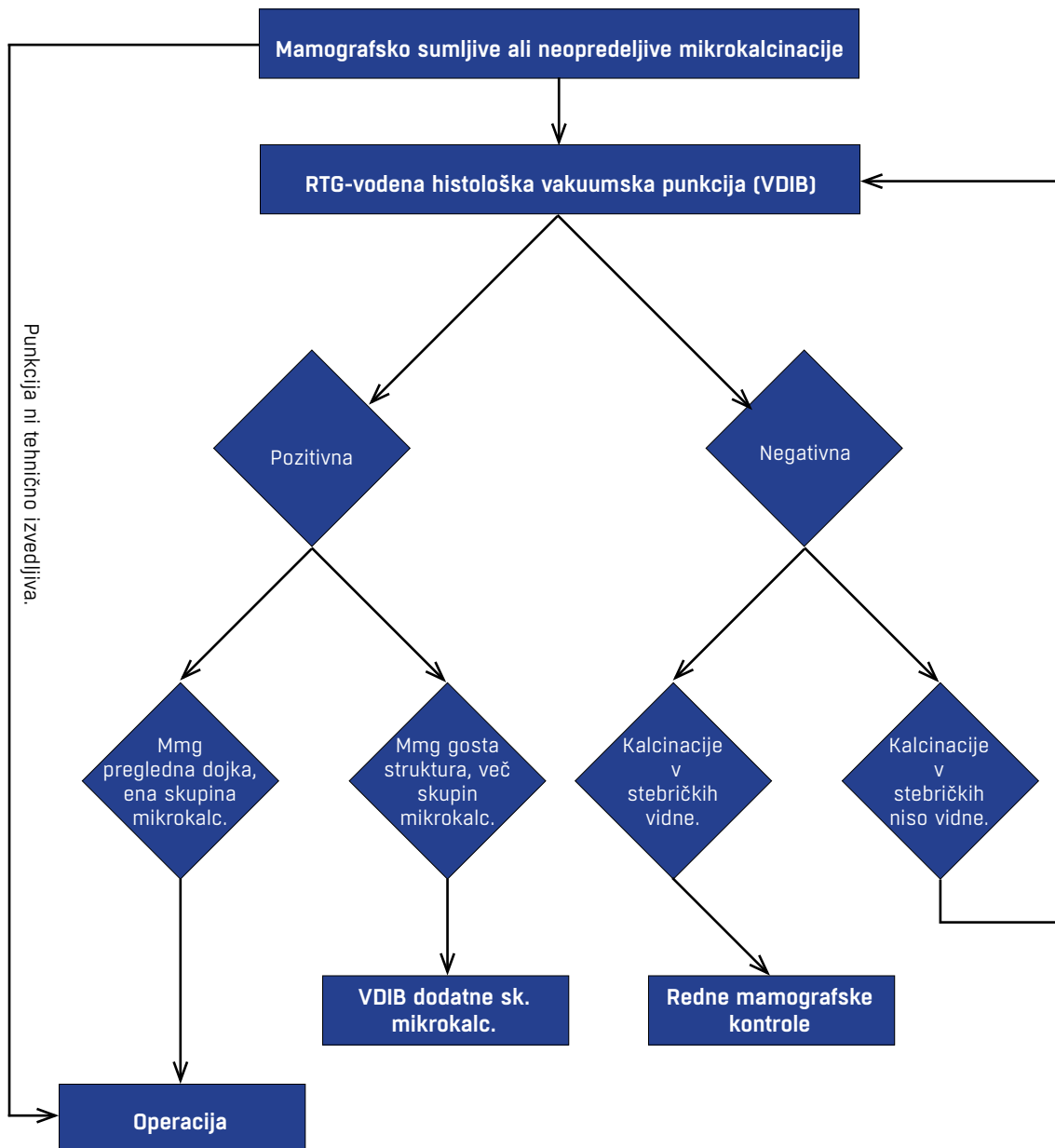
Slikanje odstranjenega tkiva

- **Intraoperativno slikanje preparata za oceno radikalnosti kirurške biopsije:**
 - označeni preparat (po metodi MAS – glej poglavje KIRURGIJA RAKA DOJK) naj bo položen na petrijevko ali na podlago iz pleksi stekla tako, da je superiorna ploskev zgoraj, medialna na levi in anteriorna spredaj. Za slikanje v drugi projekciji ga obrnemo za 90 stopinj;
 - preparat slikamo v dveh projekcijah.
- Po ablaciji cele dojke zaradi multiplih netipnih jeder:
 - slikanje odstranjene dojke s perforirano ploščo in označitev netipnih jeder z žico (za natančnejši histološki pregled).

Pooperativni konzilij (kirurg, patolog in radiolog) za načrtovanje morebitne dodatne diagnostike in kirurškega zdravljenja.



Slika 2: Algoritem slikovne diagnostike netipljivih lezij dojk



Slika 3: Diagnostični algoritem mikrokalcinacij.

CITOPATOLOGIJA

• Namen citopatološke preiskave

Citopatološka preiskava je hitra, bolniku prijazna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v dojki in tako ločimo maligne od benignih sprememb. S kombinacijo kliničnega pregleda, mamografije in ABTI lahko pri tipnih lezijah dosežemo diagnostično zanesljivost preko 99 %. Pri bolnicah z razsejanim rakom dojk lahko iz citološkega vzorca zasevka določimo napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje:

- hormonske receptorje z imunocitkemičnim barvanjem,
- pomnožitev gena za protein HER2 z metodo FISH,
- proliferacijsko aktivnost.

Izjemoma lahko napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje določimo tudi iz citološkega vzorca primarnega tumorja.

ODVZEM VZORCA Z ABTI

ABTI je enostaven in uspešen poseg, če je opravljen strokovno neoporečno.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

• Prostoročna ABTI

- tipni tumorji

Priporočljiva je takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala z mikroskopskim pregledom.

- **Skarifikat**
 - kožne spremembe na dojki.
- **Izcedek**
- **Slikovno vodena ABTI**
 - netipni in slabo tipni tumorji;
 - tipni tumorji po neuspeli prostoročni ABTI;
 - dodatna netipna jedra pri že verificiranem karcinomu;
 - UZ-sumljive pazdušne bezgavke.

Ravnanje s citopatološkim materialom

• Solidne spremembe, izcedek, skarifikat

Iz materiala, ki ga dobimo z ABTI solidnih sprememb, pri skarifikatu in izcedku praviloma naredimo dva razmaza, preostali vzorec pa lahko speremo v celični medij za morebitne druge preiskave. En razmaz posušimo na zraku, drugega fiksiramo v Delaunayevem fiksativu. Preparate moramo zavarovati pred prahom in drugimi vplivi okolja.

- Cista

Vsebino ciste centrifugiramo in iz sedimenta naredimo dva razmaza. Enega posušimo na zraku, drugega fiksiramo v Delaunayevem fiksativu. V primeru, da nimamo opreme za centrifugiranje, vsebino ciste pošljemo na preiskavo v citopatološki laboratorij, v dobro zaprti epruveti. Če po izpraznitvi ciste še tipamo zatrdlino, ABTI ponovimo in naredimo novi razmaz na posebnem stekelcu.

SPREMNI DOKUMENT

Vsak vzorec mora spremljati napotnica s splošnimi podatki o bolniku, z anamnestičnimi podatki in s podatki o lokalnem statusu. Če želimo iz aspiriranega vzorca določiti tudi napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje, je treba to napisati na napotnico, da vzorec takoj po odvzemu obdelamo na primeren način.

OSEBJE

• ABTI izvaja

- citopatolog

ABTI tipnih sprememb so se izučili v okviru specializacije iz patologije.

- klinik

Izjemoma, če je posebej izučen za ABTI in če poseg izvaja vsakodnevno.

- radiolog

Slikovno vodene ABTI.

• Citopatološko diagnostiko izvaja

- citopatolog

Citopatološko diagnostiko lahko izvaja patolog, ki je v okviru specializacije opravil program citopatologije in v okviru zaključnega izpita iz patologije opravljal tudi izpit iz citopatologije. Letno naj pregleda vsaj 500 ABTI različnih sprememb dojk.

DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA

• C1: Neuporabno – material ni diagnostičen

- v vzorcu so maloštevilne (manj kot 6 majhnih skupin) duktalne celice benignega videza, vendar jih je premalo za diagnozo;
- v vzorcu so degenerirane ali mehanično poškodovane celice;
- v vzorcu je koagulirana kri ali fragmenti maščevja ali nerazpoznaven drobir.

Indicirana je ponovna ABTI.

• C2: Negativno

Pri ugotovljenih benignih procesih in tumorjih; če je mogoče, postavimo specifično diagnozo, kot npr.: fibroadenom, fibrocistične spremembe, maščobna nekroza, papilom, laktacijske spremembe, subareolarni absces, mastitis ali samo benigne spremembe brez nadaljnje opredelitve.

• C3: negativno z atipijo epitela

Atipija celic duktalnega epitela, najverjetneje neneoplastična.

Indicirana je nadaljnja diagnostika (mamografija, UZ), morebitna ponovna ABTI, debeloigelnna biopsija ali kirurška biopsija.

• C4: suspektno za rak dojk

- v vzorcu so maloštevilne, najverjetneje maligne celice; dokončna diagnoza ni mogoča, ker v vzorcu ni dovolj materiala;

Indicirana je ponovna ABTI.

- v vzorcu so številne skupine celic, vendar so znaki malignosti slabo izraženi;
- pri večini papilarnih neoplazmah, ker v citologiji ne obstajajo jasni kriteriji za razlikovanje papiloma od dobro diferenciranega papilarnega karcinoma.

Ponovna ABTI ni indicirana, ker dokončna diagnoza iz citološkega vzorca ni možna. Indicirana je debeloigelnna ali kirurška biopsija.

• C5: rak dojk

Diagnoza je zanesljiva, v vzorcu so številne maligne celice.

HISTOPATOLOGIJA

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo unimorfno patoloških izvidov.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- **Opis vrste vzorca (makroskopsko)**
 - o mastektomija, kvadrantektomija, tumorektomija, incizijska biopsija, ekscizijska biopsija, ekscizijska biopsija z markacijo (z žico ali izotopom), reekscizija in biopsija z debelo iglo.
- **Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij**
 - o fiksiran/nefiksiran, vrsta uporabljenega fiksativa, intakten/prerezan, orientiran/neorientiran, rentgenska slika priložena - da/ne.
- **Določitev teže in velikosti vzorca**
 - teža v gramih;
 - velikost vzorca merimo v treh dimenzijah.
- **Označitev ekscizijskih oz. resekcijskih ploskev**
 - vzorec barvamo s tušem (lahko v različnih barvah).

Ocena zajetosti robov je možna le, če vzorec pred barvanjem ni prerezan.

- **Opis tumorja**
 - **velikost**
 - določita se vsaj največji dimenziji;
 - pri manjših tumorjih (T1) in pri nekaterih makroskopsko nejasnih tumorjih (npr. invazivnem lobularnem karcinomu) se določi tudi mikroskopska velikost, izmerjena na obarvanem preparatu/ih; makroskopsko velikost vedno kontroliramo z mikroskopsko;
 - pri tumorjih z invazivno ter in situ komponento je za določitev stadija pomembna le velikost invazivne komponente (največji mikroskopski premer tumorja je največji mikroskopski premer invazivne komponente);
 - če je v vzorcu več tumorjev, izmerimo vsakega posebej;
 - **opis konsistence in barve tumorja**
 - **opis robov tumorja**
 - infiltrativni (zvezdasti)/ekspanzivni (cirkumskriptni);
 - **makroskopska oddaljenost od najbližjih kirurških robov**
 - **podatek o morebitnem odvzemu svežih vzorcev iz tumorja (npr. za tumorsko banko, za biokemične preiskave)**
 - **tkiva za dodatne preiskave ne odvajamo**
 - pri tumorjih manjših od 1 cm;
 - pri tumorjih, ki so makroskopsko sumljivi za DCIS;
 - pri tumorjih, ki so bili prej diagnosticirani kot DCIS.
- **Skica vzorca**
 - priporočena, ni obvezna.
- **Vzorčenje**

Število rezov je odvisno od velikosti vzorca, od narave patološkega procesa, od ocenjevanja ekscizijskih robov itd.

- **mastektomija**
 - reprezentativni rezi iz tumorja (ali celoten tumor, če je $T \leq 2$ cm),
 - reprezentativni rezi iz vseh štirih kvadrantov in centralnega parenhima,
 - koža nad tumorjem,

- rezi iz vseh morebitnih drugih makroskopskih sprememb,
- mamila,
- bezgavke (glej spodaj);
- **kvadrantektomija, tumorektomija**
 - tumor v celoti,
 - okolno tkivo,
 - označeni kirurški robovi (najbližjega/najbližje, lahko tudi bolj oddaljene);
- **mastektomija ali ekscizija zaradi netipne lezije**
 - vključiti je treba celotni vzorec do 3 cm velikosti, pri večjih ekscizijah makroskopsko očitih parenhim in najbližji robovi, pri mastektomiji pa z žico markirano področje.
- **Intraoperacijski pregled tkiva**
 - makroskopski pregled robov;
 - zmrzli rez načelno nikoli, razen pri nediagnosticiranih sumljivih tumorjih;
 - zmrzlega reza ne delamo pri tumorjih manjših od 1 cm in pri netipnih lezijah.
- **Bezgavke**
 - **priprava bezgavk za pregled**
 - makroskopsko nespremenjene bezgavke v celoti vključimo za histološki pregled;
 - pri makroskopsko očitno metastatičnih bezgavkah zadostujejo reprezentativni rezi;
 - priprava glede na velikost bezgavke
 - bezgavke ≤ 5 mm vključimo intaktne,
 - večje prerežemo na dvoje ali troje zaradi boljše fiksacije; dele bezgavk vključimo v celoti;
 - vključene bezgavke označimo po ravneh aksile; apikalno/e posebej, če je vrh aksile označen;
 - za rutinski pregled metastaz v bezgavkah zadostuje ena histološka rezina;
 - **pregled prve bezgavke (ang. sentinel node)**
 - priprava bezgavke
 - bezgavke, večje od 5 mm, narežemo na 2 mm debele rezine;
 - odtis (imprint) iz vsake rezine za intraoperativno oceno zasevkov v bezgavki (naredi citopatolog);
 - vse rezine v celoti vključimo (pomembni sta orientacija in vrstni red rezin);
 - patološki pregled prve bezgavke: iz vsakega bloka odrežemo dve zaporedni rezini; parna reza;
 - prvo rezino barvamo HE;
 - drugo rezino barvamo IHC;
 - druge nivoje parnih rezov barvamo HE in IHC (le v primeru naročila patologa za dodatne globine, na 250 mikronov);
 - **intraoperativni pregled prve bezgavke (ang. sentinel node)**
 - makroskopsko,
 - imprint citologija (odtise naredi in pregleda citopatolog).

HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA

• Tumor

Določitev histološkega tipa karcinoma (klasifikacija WHO 2012)

• neinvazivni karcinomi

- histološki tip

- neinvazivni duktalni karcinom (DCIS),

- neinvazivni lobularni karcinom (LCIS);

- arhitekturni vzorec (ni obvezen)

- komedo, kribriformni, papilarni, mikropapilarni, solidni, nekroze - da/ne;

- določitev malignostne stopnje (po European Breast Screening Group)

- določamo stopnje: nizek, srednji in visok nuklearni gradus;

- z mikroinvazijo (< 1 mm, lahko več fokusov);

• invazivni karcinomi

- tip;

- določitev malignostne stopnje (Nottinghamška modifikacija Scarff-Richardson-Bloomovega sistema; stopnjo malignosti določamo za vse vrste invazivnih karcinomov)

- določamo stopnje od 1 do 3;

- velikost (največja dimenzija; mikroskopski premer je premer invazivne komponente; makroskopski premer lahko vključuje tudi komponento in-situ);

- navzočnost DCIS naj bo zabeležena v izvidu

- obsežna, če zavzema več kot 25 % glavne tumorske mase in če zajema okolni parenhim,

- obsežen DCIS z manjšo invazivno komponento (izrazito manjšinska komponenta celotnega tumorja) posebej označimo kot DCIS z minimalno (manjšo itd.) invazivno komponento;

• mikrokalcifikacije

- pri mikroskopskem pregledu mikrokalcifikacij določamo

- lego (v epitelijskih strukturah, v stromi),

- tip (amorfne, psamomske, granularne);

- če mikrokalcifikacij ne najdemo na prvih rezinah

- globlji rezi ali radiografija parafinskih blokov,

- pregled vzorca v polarizirani svetlobi (za dokaz kristalov kalcijevega oksalata, ki se ne obarvajo v HE-preparatih);

• ocena kirurških robov

- debelina varnostnega plašča (v mm)

Posebej navedemo, če je rob zelo blizu v območju velike povečave mikroskopa (400-krat).

- navedba roba (robov), ki je zajet s tumorjem;

• opis angio- in limfangioinvazije

- brez ločevanja mezigovnic od krvnih žil;

- morebitna dermalna limfangioinvazija (pri vnetnem karcinomu);

• tkivo zunaj tumorja (morebitne spremembe)

- fibrocistične spremembe proliferativne/neproliferativne, papilomi, atipična duktalna hiperplazija, spremembe po prejšnji biopsiji itd.

• določanje hormonskih receptorjev (za invazivne in neinvazivne karcinome)

- imunohistokemijsko ocenimo odstotek pozitivnih celic Spodnja vrednost pozitivne reakcije je 1 % pozitivnih celic (jeder). Vsak test vključuje kontrolo.

• določanje HER2 (za invazivne karcinome, ne glede na velikost)

- imunohistokemijsko ocenimo membransko reakcijo in odstotek pozitivnih celic ter na podlagi tega

- določamo 4 stopnje: negativno (0), negativno 1+, dvomljivo 2+ in pozitivno 3+;

- pri 2+ dvomljivih tumorjih (obvezno) in ostalih tumorjih (neobvezno) uporabimo tudi metodo FISH za določanje pomnožitve gena HER2;

- določamo 3 stopnje in količnik med številom kopij gena HER2 in številom kromosoma 17 v jedrih tumorskih celic: nepomnožen (količnik < 1,8), dvomljiv (količnik ≥ 1,8 in ≤ 2,2) in pomnožen (količnik > 2,2);

• določanje proliferacijske aktivnosti Ki-67/MIB-1 (za invazivne karcinome)

- imunohistokemijsko ocenimo odstotek pozitivnih jeder tumorskih celic.

• Bezgavke

- število metastatičnih bezgavk;
- število vseh pregledanih bezgavk;
- velikost metastaz

- pri odstranitvi pazdušnih bezgavk:

- velikost največje metastaze,

- preraščanje kapsule bezgavke;

- pri prvi bezgavki (ang. sentinel node)

- makrometastaze (> 2 mm),

- mikrometastaze (≤ 2 mm)

- določene rutinsko,

- določene imunohistokemično;

- posamezne citokeratin pozitivne celice ali manjše skupke takšnih celic, ki ne merijo več kot 0,2 mm (ITC – isolated tumor cells) opišemo posebej.

NETIPNE LEZIJE DOJK

Patološki pregled netipnih lezij dojk je načelno enak kot pri tipnih tumorjih. Našteti so postopki, značilni za pregled netipnih lezij dojk.

• Sprejem vzorca

- svež vzorec mora biti najprej poslan na Oddelek za radiologijo, kjer netipno lezijo markirajo, nato pa takoj poslan

na Oddelek za patologijo (rentgenski posnetek mora biti priložen).

- **Fiksacija**
 - majhni vzorci, veliki do 3 cm: fiksiramo v celoti;
 - večji ekscizijski vzorci: pred fiksacijo jih izmerimo, obarvamo kirurške ploskve ter prerežemo preko lezije (vzporedno z markacijo) in dodatno vzporedno s prvim rezom ter fiksiramo;
 - pri mastektomiji odrežemo mamilo in jo fiksiramo, obarvamo kirurško ploskev in shranimo celo dojko v hladilniku do naslednjega dne.
- **Makroskopski pregled vzorca**
 - vzorec narežemo na serijske rezine do debeline 4 mm;
 - odkrivanje tipnih lezij (pomagamo si tudi s palpacijo);
 - vzorčenje: delno ali popolno (odvisno od velikosti vzorca).
- **Zmrzli rez**
 - pri netipnih lezijah zmrzlega reza načelno ne uporabljamo.
- **Postopki v primeru neskladja med mamografskimi in histološkimi spremembami**
 - ponovna radiološka preiskava tkiva, ki ga doslej še nismo vključili v parafin;
 - slikanje parafinskih blokov;
 - preostalo tkivo vzorca, ki še ni bilo dano v parafin, shranimo do konca preiskave;
 - konzultacija patologa z radiologom.

HISTOLOŠKA OPREDELITEV PO DIAGNOSTIČNIH KATEGORIJAH ZA BIOPSIJE Z DEBELO IGLO

- **B1 normalno tkivo dojke/neadekvaten vzorec;**
- **B2 benigno;**
- **B3 lezija nejasnega biološkega potenciala**
 - atipične epitelijske proliferacije, papilarne lezije, sklerozne lezije, filodni tumorji;
- **B4 lezija sumljiva za malignom;**
- **B5 maligna lezija**
 - B5a in situ karcinom,
 - B5b invazivni karcinom.

Na biopsijah z debelo iglo rutinsko ne določamo HR, MIB-1 in HER-2. Določimo jih le, ko je iz napotnice jasno razvidno, da bo bolnica zdravljena z neoadjuvantno KT!

PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI

- **Namen**
 - določimo obseg bolezni (stadij) za izbiro zdravljenja in napoved poteka bolezni.
- **Indikacije**
 - ob diagnozi,
 - ob lokalni ali sistemski ponovitvi bolezni.

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I in II¹

- **Slikovne preiskave**
 - obojestranska mamografija ± UZ dojk ± MRI dojk;
 - RTG p. c.;

- priporočen UZ pazduhe pri klinično N0, če bo opravljena mastektomija;
- priporočen UZ pazduhe pri tumorjih, večjih od 2 cm, in klinično N0, če bo opravljena ohranitvena operacija dojke (pri bolnicah s tumorji T1 N0, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo);
- citološka punkcija klinično prizadetih bezgavk.
- **Preiskave krvi**
 - hemogram, biokemične preiskave (kalcij, alkalna fosfataza, jetrni testi), tumorski marker CA 15-3.

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III in IV

- **Vse preiskave kot pri stadijih I in II.**
- **CT vratu, prsnega koša in trebuha.**
- **Scintigrafija skeleta.**
- **PET CT, če so ostale preiskave nekonkluzivne.**

DODATNE PREISKAVE

- **Če so utemeljene z izvidi osnovnih preiskav in s kliničnimi simptomi ter znaki.**

¹ Če je indicirana neoadjuvantna kemoterapija so indicirane vse preiskave kot pri stadiju III in IV ter UZ pazduhe pri klinično N0, ne glede na vrsto operacije dojke.

Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with cervical carcinoma

Šegedin Barbara¹, Merlo Sebastjan¹, Arko Darja³, Bebar Sonja¹, Cerar Olga¹, Cvjetičanin Branko², Gazić Barbara¹, Gregorič Brigita¹, Ivanuš Urška¹, Kobal Borut¹, Kobav Manja¹, Meglič Leon¹, Pakiž Maja³, Slabe Nina¹, Smrkolj Špela², Škof Erik¹, Takač Iztok³, Zobec Logar Helena Barbara¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

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

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 9.4.2019

Sprejeto / Accepted: 22.4.2019

doi:10.25670/oi2019-007on

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah, v razvitih državah, vključno s Slovenijo, pa je bistveno bolj redek. V Sloveniji se RMV ne uvršča več med deset najpogostejših rakov pri ženskah. Padeč incidence je posledica učinkovitega presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu ZORA. Slovenija se, glede na podatke Registra raka, uvršča med države z najnižjo incidenco in umrljivostjo zaradi RMV. Najpomembnejši dejavnik tveganja je kronična okužba z onkogenimi sevi človeškega papiloma virusa (HPV), saj je večina podtipov RMV z njo povezana. Verjetnost okužbe s HPV je večja pri dekletih, ki so s spolnimi odnosi pričele v zgodnjem najstniškem obdobju, ženskah z velikim številom spolnih partnerjev in tistih, katerih partnerji ne uporabljajo kondomov. Verjetnost kronične okužbe je večja pri kadilkah, mnogorodkah, ob dolgotrajnem jemanju kontracepcijskih tablet in pri ženskah z oslabilnim imunskim sistemom.

Simptomi in znaki se pojavijo pozno v poteku bolezni, zato pri ženskah, ki se ginekoloških pregledov ne udeležujejo, bolezen pogosto odkrijemo v napredovalem stadiju. Število bolnic z boleznijo v napredovalem stadiju se v zadnjih letih ni bistveno spremenilo. Histološko gre v večini primerov za ploščatocelični

rak, ostali histološki tipi so redki. Pri začetnih stadijih bolezni je zdravljenje izbora operacija – od konizacije, do trahelektomije in radikalne histerektomije z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Glede na rezultate raziskav, objavljenih v letu 2018, je potreben skrben razmislek in pogovor z bolnico pred izbiro kirurškega pristopa (klasičen odprti ali laparoskopski). Za dopolnilno zdravljenje z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije se odločamo na podlagi histološkega izvida, glede na znane napovedne dejavnike. Pri bolnicah z lokalno napredovalo ali lokoregionalno napredovalo boleznijo je zdravljenje izbora radikalno obsevanje v kombinaciji tele- in brahiradioterapije s sočasno kemoterapijo. Sistemsko zdravljenje pride v poštev predvsem pri bolnicah z metastatsko boleznijo, redkeje pa uvodno pred operacijo.

Priporočila v veliki meri temeljijo na priporočilih treh evropskih združenj – Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (angl. European Society of Gynecological Oncology, ESGO), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (angl. European Society for Radiation Oncology, ESTRO) in Evropskega združenja za patologijo (angl. European Society for Pathology, ESP) – za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu, objavljenih v letu 2018. Stopnje priporočil, navedene v slovenskih priporočilih, so usklajene z evropskimi priporočili.

1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu četrti najpogostejši ženski rak – letno zbolijo okoli 530.000 žensk in umre okoli 279.000 žensk. Večina zbolelih in umrlih (okrog 85 %) je z manj razvitih področij. Največje breme tega raka je v Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 30/100.000, najmanjše pa v Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 5,5–4,4/100.000. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za rakom materničnega vratu umre okoli 28/100.000 žensk, v zahodni Evropi, Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji pa manj kot 2/100.000.

V Evropi, zlasti v državah z organiziranim presejanjem, je RMV bistveno redkejša bolezen – letno zbolijo okoli 60.000 žensk in umre okoli 24.000 žensk. V Evropi je šesti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami, starimi 15–44 let. Starostno standardizirana incidenčna stopnja je 11,4/100.000; največja je v vzhodni Evropi (15,4/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (7,3/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja je 3,8/100.000; največja je v vzhodni Evropi (6,2/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (1,8/100.000).

V Sloveniji se rak materničnega vratu ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih letno zbolijo okoli 120 žensk in umre 40–50 žensk. Okoli 80–100 jih zbolijo za ploščatoceličnim in okoli 20–30 za žleznim karcinomom. Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV je bila zabeležena v letu 2014 (6,8/100.000), najnižja umrljivostna stopnja pa v letu 2016 (1,7/100.000). S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najmanjšo incidenco RMV in umrljivostjo zaradi RMV. V preteklosti temu ni bilo tako. Rak materničnega vratu je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji – z 286 novimi primeri je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja 27,5/100.000, kar je primerljivo z incidenco RMV v Afriki danes.

Zmanjšanje incidence RMV v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa je povezano tudi z odkrivanjem rakov v zgodnejših stadijih in bolj učinkovitim zdravljenjem.

Najpomembnejši dejavnik pri nastanku RMV je okužba z onkogenimi človeškimi papiloma virusi (HPV, angl. human papilloma viruses), med katerimi največ RMV povzročata genotipa HPV 16 in 18. Dolgotrajna okužba s temi genotipi lahko povzroči predrakave spremembe in raka materničnega vratu, redkeje pa tudi raka nožnice ter raka zunanega spolovila, zadnjika in ustnega dela žrela pri obeh spolih. Od okužbe do razvoja raka mine običajno več let, tudi 10 do 30. Glavni nevarnostni dejavniki za okužbo s HPV so začetek spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih, večje število spolnih partnerjev in neuporaba kondoma. Glavna nevarnostna dejavnika za nastanek RMV pri ženski, ki je okužena s HPV, sta vztrajnost okužbe in genotip HPV, s katerim je okužena. Znani so tudi nekateri drugi nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjo verjetnostjo za vztrajanje okužbe s HPV in s tem večjim tveganjem RMV pri okuženi ženski, vendar so praviloma manj pomembni kot omenjena dejavnika, pa tudi slabše raziskani. To so predvsem kajenje, mnogorodnost, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet, okužba s HIV, slabša zmogljivost imunskega sistema okužene ženske, da premaga okužbo. Prav tako imajo večje tveganje za RMV ženske, ki so bile »in utero« izpostavljene dietilstilbestrolu, ki se je prenehal uporabljati v začetku 70-ih let prejšnjega stoletja.

Rak materničnega vratu je med raki izjema, saj poznamo kar dva učinkovita javnozdravstvena ukrepa za njegovo preprečevanje – cepljenje proti okužbam s HPV ter pravočasno odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranega presejanja.

Pričakujemo, da bodo imele deklice, cepljene po nacionalnem programu, v primerjavi z necepljenimi za okoli 70–90 % manj RMV, 50–85 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, tako ploščatoceličnih – PIL-VS (CIN 2 in CIN 3) kot žleznih – AIS, 50 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu nizke stopnje – PIL-NS (CIN 1), 40 % manj raka zunanjega spolovila, 70 % manj raka nožnice, 90 % manj raka zadnjika, 20 % manj raka orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami. Pri cepljenih s 4- in 9-valentnim cepivom, ki pokrivata tudi manj nevarna genotipa HPV 6 in 11, pa bo manj tudi genitalnih bradavic (do 90 %) in ponavljajoče se respiratorne papilomatoze.

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Po uvedbi programa ZORA se je incidenca RMV skoraj prepolovila. V zadnjih letih se v Sloveniji vrh pojavljanja RMV premika v skupino žensk, starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna. Ob tem se manjša delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, na račun večanja deleža rakov, odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju. Zbolevajo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri ženskah, ki se ne udeležujejo presejanja, RMV odkrivamo v višjih stadijih, ki imajo statistično značilno slabše preživetje kot raki, odkriti v nižjih stadijih. V letih 2011–2015 je bilo kar 77 % RMV, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem ko so bili raki, odkriti izven presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 %. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo relativno 5-letno preživetje bolnic z omejeno boleznijo 96,2 %, z razširjeno 54,0 % in z razsejano 11,0 %.

Breme RMV je v Sloveniji v primerjavi z drugimi evropskimi državami majhno, predvsem zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru presejalnega programa ZORA. Temu ni bilo vedno tako, saj se zgodovinsko gledano Slovenija umešča med evropske države z največjo registrirano incidenco RMV v preteklosti. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV.

2. OSNOVE HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE IN DOLOČANJE STADIJA

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak žensk in v svetovnem merilu za njim vsako leto zbolijo pol milijona žensk. Daleč najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom (okrog 70 %), sledita mu adenokarcinom (10 do 25 %) in adenoskvamozni karcinom. Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je v preteklih nekaj desetletjih upadla zlasti zaradi učinkovitih citoloških presejalnih programov in eradikacije predrakavih sprememb. Prav nasprotno pa se je pomembno povečala incidenca adenokarcinoma. Poleg ploščatoceličnega, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma lahko na vratu maternice vzniknejo tudi drugi maligni tumorji: neuroendokrini, mezenhimski, melanocitni, germinalni in limfoidni, ki so veliko redkejši, zajamejo pa ga lahko tudi različni sekundarni tumorji. Pričujoča priporočila so namenjena obravnavi bolnic z najpogostejšimi vrstami raka materničnega vratu.

Najzgodnejše oblike raka materničnega vratu lahko potekajo asimptomatsko in jih odkrijemo zaradi patološkega citološke-

ga izvida brisa materničnega vratu. Maternični vrat je v času začetne bolezni običajno drobno noduliran ali erodiran in ob dotiku zlahka zakrvari, ob nadaljnjem razvoju pa tumor lahko raste eksofitično ali kot ekulceriran tumor, redkeje pa kot difuzen infiltrat. Med zgodnejšimi kliničnimi znaki je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni znaki in simptomi pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

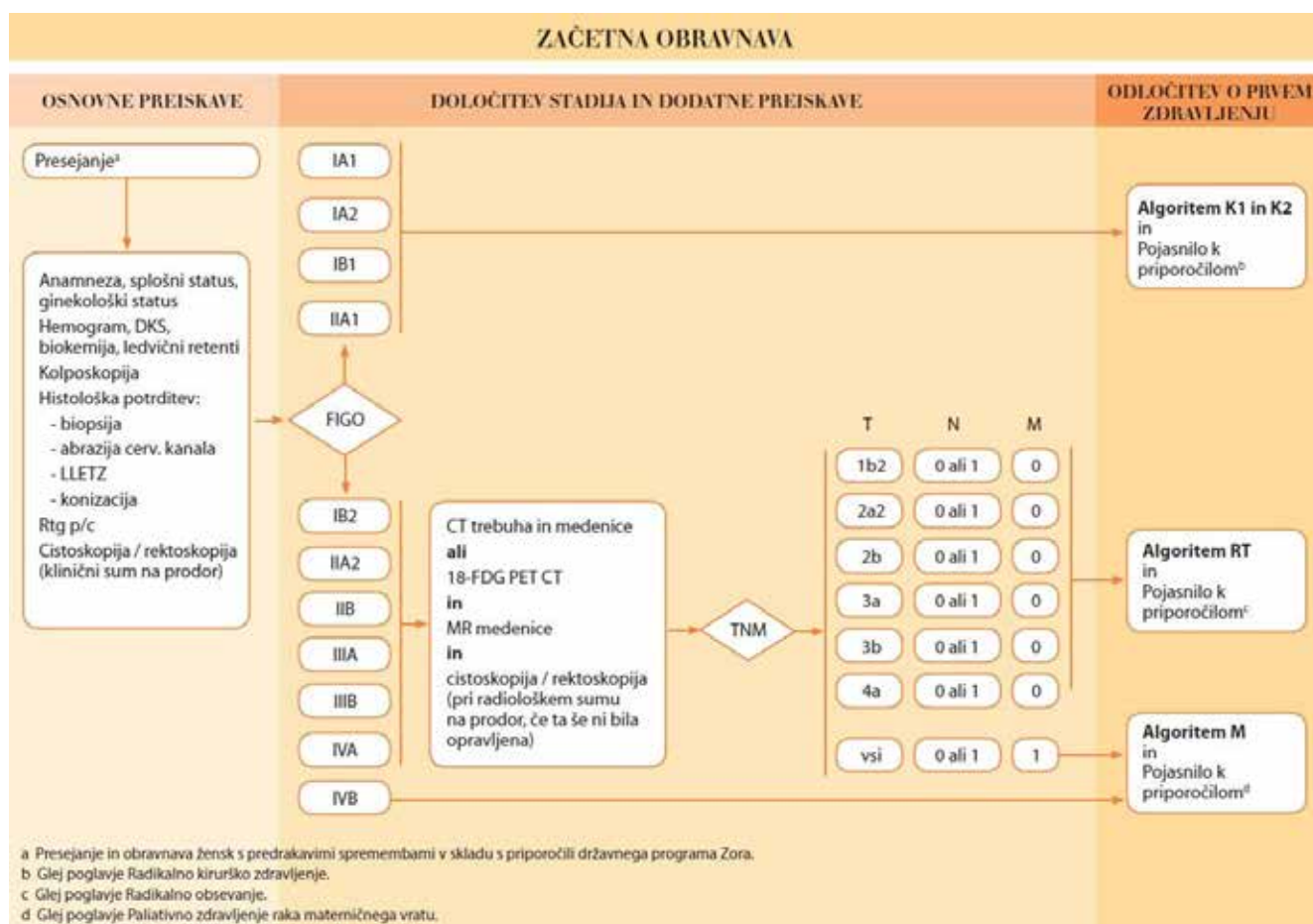
Pred začetkom zdravljenja mora patolog s histopatološko preiskavo potrditi diagnozo raka materničnega vratu, opredeliti histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije (gradus) ter določiti stadij bolezni (pTNM). Če lezija ni vidna, mora biopsijo opraviti izkušen kolposkopist, bodisi z biopsijskimi kleščicami, z električno zanko (large loop excision of the transformation zone – LLETZ) ali z laserjem. Pri vidni leziji je treba biopsijo vedno odvzeti z roba tumorja, da ne bi zajeli nekrotičnega tkiva.

Za načrtovanje zdravljenja so poleg ginekološkega pregleda in histopatološke preiskave vzorca tumorja potrebni tudi anamneza, ocena stanja zmožljivosti bolnice in preiskave za zamejitev bolezni. Razširjenost oziroma stadij bolezni v skladu s priporočili Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) opredelimo po klasifikaciji TNM, poročamo pa tudi stadij po klasifikaciji FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), ki so jo avtorji v zadnji izdaji uskladili s klasifikacijo TNM. Ocena stadija FIGO

je klinična, določimo ga glede na oceno velikosti vidne lezije in s palpatorno oceno male medenice pri ginekološkem pregledu. Od drugih preiskav klasifikacija FIGO upošteva tudi rentgenogram pljuč, i. v. urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter rekt- in cistoskopijo. Klinična ocena razširjenosti raka materničnega vratu lahko dejanski obseg bolezni podceni ali preceni (priloga 1).

Določitev stadija s sodobnimi slikovnimi preiskavami (UZ, CT, MR, PET-CT) ali kirurško (laparoskopska limfadenektomija) je bolj zanesljiva. MR omogoča natančnejšo opredelitev lokalne razširjenosti tumorja kot CT in natančnejšo oceno morebitne prizadetosti parametrijev, maternice, nožnice, sečnega mehurja in danke.

Omenjene preiskave so tudi podlaga za določitev stadija TNM in načrtovanje natančnega individualiziranega zdravljenja. Ker omenjeni diagnostični postopki v večini nerazvitih držav niso dostopni, rezultati teh preiskav ne smejo vplivati na določitev stadija po klasifikaciji FIGO. Glavni namen omenjenega sistema je omogočiti primerljivost kliničnih rezultatov po vsem svetu. V nasprotju s sistemom FIGO, pri katerem prizadetost bezgavk ne vpliva na stadij bolezni, klasifikacija TNM to upošteva: primere, ki bi jih po sistemu FIGO uvrstili v stadije od IA do IIIA, bi ob prizadetih bezgavkah po sistemu TNM uvrstili v stadij IIIB. V vseh drugih primerih pa je določitev stadija po obeh sistemih enaka (priloga 1 in 2).



Slika 1: Algoritem začetne obravnave

HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) deli invazivne epiteljske tumorje (karcinome) na naslednje tipe in podtipe:

Ploščatocelični (skvamozni) maligni tumorji

Ploščatocelični karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- poroženevajoči
- neporoženevajoči
- papilarni
- bazaloidni
- kondilomatozni
- verukozni
- skvamotranzijski
- limfoepiteliomu podobni

Žlezni maligni tumorji

Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- endocervikalni adenokarcinom, običajni tip
- mucinozni karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi
 - gastrični podtip
 - intestinalni podtip
 - pečatnocelični podtip
- viloglandularni karcinom
- endometrioidni karcinom
- svetlocelični karcinom
- serozni karcinom
- mezonefrični karcinom
- adenokarcinom z nevroendokrinim karcinomom

Drugi maligni epiteljski tumorji

Adenoskvamozni karcinom

Adenoidno bazalni karcinom

Adenoidnocistični karcinom

Nediferencirani karcinom

Nevroendokrini tumorji, ki so lahko:

- nevroendokrini tumorji nizkega gradusa
 - karcinoid
 - atipični karcinoid
- nevroendokrine tumorje visokega gradusa,
 - drobnocelični nevroendokrini karcinom ali
 - velikocelični nevroendokrini karcinom

Skoraj vsi ploščatocelični karcinomi materničnega vratu nastanejo iz ploščatocelične intraepiteljske lezije visoke stopnje (PIL-VS, angleško high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL), velika večina adenokarcinomov materničnega vratu pa iz edocervikalnega adenokarcinoma in situ (AIS). Perzistentna okužba s kancerogenim tipom HPV je nujna za kancerogenezo, ni pa zadostna za razvoj raka. Najpogosteje je za razvoj karcinoma

od perzistentne okužbe, prekancerozne lezije visokega gradusa do invazivnega karcinoma potrebno desetletje ali dve.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI

Za prognozo in izbiro najprimernejšega načina zdravljenja raka materničnega vratu je daleč najpomembnejša razširjenost bolezni oziroma stadij, ki ga določimo na osnovi klasifikacij FIGO in TNM. Na to vplivajo tudi starost bolnice in znotraj stadijev FIGO IB in IIA tudi globina invazije, velikost tumorja ter prisotnost limfovaskularne invazije, ki korelirajo s tveganjem za zasevke v področnih bezgavkah ali oddaljene zasevke. Mnenja o napovednem pomenu histološkega podtipa ploščatoceličnega karcinoma in stopnje diferenciacije (gradusa) niso enotna in trenutno velja, da nobeden od njiju ni pomemben samostojni napovedni dejavnik. Številne raziskave so skušale ugotoviti napovedni pomen številnih bioloških označevalcev, kot so p53, c-myc, HER-2, EGFR, VEGF, vendar se nobeden ni izkazal kot samostojni napovedni dejavnik pri bolnicah z rakom materničnega vratu.

Histološki pregled

Diagnozo raka materničnega vratu lahko postavimo le na podlagi histološke preiskave. Histopatološki pregled tkiva je tudi edino merilo za določitev nekaterih podkategorij stadija I. Histopatološki izvid kirurških vzorcev (denimo po konizaciji ali po LLETZ) mora vsebovati naslednje podatke:

- Opis vrste vzorca, ki smo ga sprejeli v histološko preiskavo (biopsija, konus/zanka, trahelektomija, histerektomija).
- Makroskopski opis vzorca, ki vključuje velikost vzorcev v treh dimenzijah, število tkivnih fragmentov, če je vzorec fragmentiran, najkrajšo in najdaljšo dolžino vaginalnega obroča in dolžino parametrov v dveh dimenzijah.
- Makroskopsko mesto tumorja, če je tumor viden s prostim očesom.
- Velikost tumorja, ki vključuje horizontalno velikost v dveh dimenzijah in globino invazije ali debelino tumorja. Če gre za multifokalni tumor, poročamo število in velikost vsakega tumorja posebej, največji premer največjega tumorja pa upoštevamo pri določitvi stadija. Pri določanju velikosti tumorja moramo upoštevati tudi morebitne predhodne konizacije, ki so jim sledile dodatne zaporedne konizacije, trahelektomija ali histerektomija. Enostavno seštevanje velikosti tumorja v posameznih vzorcih lahko privede do precej večjega skupnega premera tumorja, kot je dejanski, zato je za pravilno oceno iz več zaporednih vzorcev treba revidirati in pregledati vse vzorce, potrebna pa je tudi korelacija makroskopske in mikroskopske ocene velikosti.
- Histološki tip tumorja.
- Stopnjo diferenciacije tumorja (gradus).
- Prisotnost limfovaskularne invazije.
- Spremljajoče patološke spremembe: ploščatocelične intraepiteljske lezije nizke stopnje (PIL-NS, angleško low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL), PIL-VS ali AIS. V nekaterih državah (npr. v Veliki Britaniji) uporabljajo za predrakave spremembe na žlezem epiteliju terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepiteljska neoplazija (CGIN). V novi klasifikaciji CGIN visoke stopnje ustreza AIS, CGIN nizke stopnje pa ni navedena kot posebna entiteta, ker kriteriji niso ponovljivi in dorečeni. V novi klasi-

fikaciji je stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE) umeščena v AIS.

- Najmanjšo debelino cervikalne strome, ki ni zajeta s tumorjem.
- Oddaljenost tumorja in preinvazivnih lezij od kirurških robov.
- Status bezgavk, ki vključuje tudi varovalne bezgavke, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in vseh pregledanih bezgavk, ter prisotnost ekстранodalne ekstenzije tumorja prek kapsule bezgavke v perinodalno maščevje. Za definicijo izoliranih tumorskih celic, mikrozasvevk in zasevkov uporabljamo enake kategorije kot pri zasevkih karcinoma dojke (izolirane tumorske celice (ITC) $\leq 0,2$ mm, mikrozasvevek $> 0,2$ mm in ≤ 2 mm, zasevek > 2 mm). ITC poročamo v stadiju kot pN0(i+), mikrometastaze pa kot pN1(mi).
- Podatek o vraščanju v druge organe ali tkiva.
- Podatek o histološko potrjenih oddaljenih zasevkih.
- Patološki stadij (v skladu s klasifikacijo TNM, prilogi 1 in 2).

Določitev horizontalne razširjenosti tumorja in globine invazije je za patologa pogosto problematična. Obsežna ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje v cervikalnih kriptah lahko zelo posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim karcinomom. Razširjenost tumorja lahko podcenimo zaradi nezadostnega vzorčenja ali neupoštevanja prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokih. Poseben problem pri oceni velikosti so že omenjena multifokalna tumorska žarišča in konizacija, opravljena v dveh ali več delih, nemalokrat tudi v različnih ustanovah.

Ker je pri najzgodnejši obliki ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu mogoče konservativno zdravljenje, lahko podatek o »povrhne invazivnem ploščatoceličnem karcinomu« dodamo v histopatološki izvid. V zadnji klasifikaciji WHO najzgodnejša oblika ploščatoceličnega karcinoma ni več navedena kot ločena kategorija. Nasprotno pa projekt LAST (The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions) za najzgodnejšo obliko ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu predlaga termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (angl. superficially invasive squamous cell carcinoma). Ta je opredeljen kot invazivni karcinom, ki ni makroskopsko viden, z globino invazije do 3 mm in širino horizontalne rasti do 7 mm (kar ustreza stadiju pT1a1 oziroma FIGO IA1).

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen (ocenimo, ali je zajeta transformacijska cona).

Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze s histopatološko diagnozo morebitne predhodne biopsije materničnega vratu (odščip, abrazija, prejšnja konizacija). Pri neujemanju moramo narediti dodatne globlje tkivne rezine, zlasti če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo.

Najnoveše smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za tumorje materničnega vratu, ki jih je pripravil razširjeni strokovni kolegij za patologijo in sodno medicino, so objavljene na spletni strani Združenja za patologijo in sodno medicino SZD (www.zpm.si/normativi-in-smernice).

3. RADIKALNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

V Sloveniji so vsi centri, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem bolnic z rakom materničnega vratu (po abecednem vrstnem redu Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Ginekološka klinika in Univerzitetni klinični center Maribor), akreditirani pri Evropskem združenju za ginekološko onkologijo (ESGO). Zato je smiselno, da pri obravnavi bolnic sledimo evropskim smernicam, ki so jih pripravili v sodelovanju z ESTRO in ESP in so bile objavljene maja 2018. Sistematično odstopanje od teh smernic odsvetujemo, razen če je podprto z dokazi v znanstveni literaturi, ki niso bili zajeti v pripravo omenjenih smernic. Diagnostika in zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu naj potekata v zgoraj naštetih ustanovah.

Podpiramo aktivno vključevanje v mednarodne prospektivne raziskave, ki omogočajo dostop do novih metod in zdravil. V teh primerih obravnavna bolnic sledi protokolom raziskav.

Načrt zdravljenja pri vsaki bolnici s potrjenim rakom materničnega vratu sprejme multidisciplinarni konzilij na podlagi prognostičnih in napovednih dejavnikov za izid zdravljenja, morbiditeto in kvaliteto življenja bolnice. Postavitev stadija boleznij temelji na klinični in ne kirurški oceni. Pri odločitvi o zdravljenju moramo upoštevati prisotnost naslednjih dejavnikov: TNM in FIGO stadij, velikost tumorja, širjenje izven materničnega vratu, prizadetost bezgavk (število, velikost in lokacija), histološki tip tumorja, globina invazije in najmanjša debelina neprizadete cervikalne strome, limfovaskularna invazija (LVI) in prisotnost oddaljenih zasevkov.

Bolnice je treba seznaniti s predlaganim načinom zdravljenja. Hkrati je treba predstaviti tudi druge možnosti zdravljenja, ki so utemeljene, vendar ne prva izbira, vključno s prednostmi in slabostmi posameznega zdravljenja. To je treba tudi dokumentirati.

3.1 RADIKALNI KIRURŠKI POSEGI PRI OBRAVNAVI BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Pri načrtovanju zdravljenja se v največji možni meri izogibamo kombinaciji radikalne operacije in kooperativnega obsevanja, saj je to povezano z več zapleti zdravljenja.

Rutinska odstranitev jajčnikov pri premenopavznih bolnicah s ploščatoceličnim ali s HPV povzročnim adenokarcinomom ni potrebna, v pošteved pride obojestranska odstranitev jajcevodov.

Radikalne kirurške posege v sklopu zdravljenja raka materničnega vratu lahko uvrstimo v naslednje skupine:

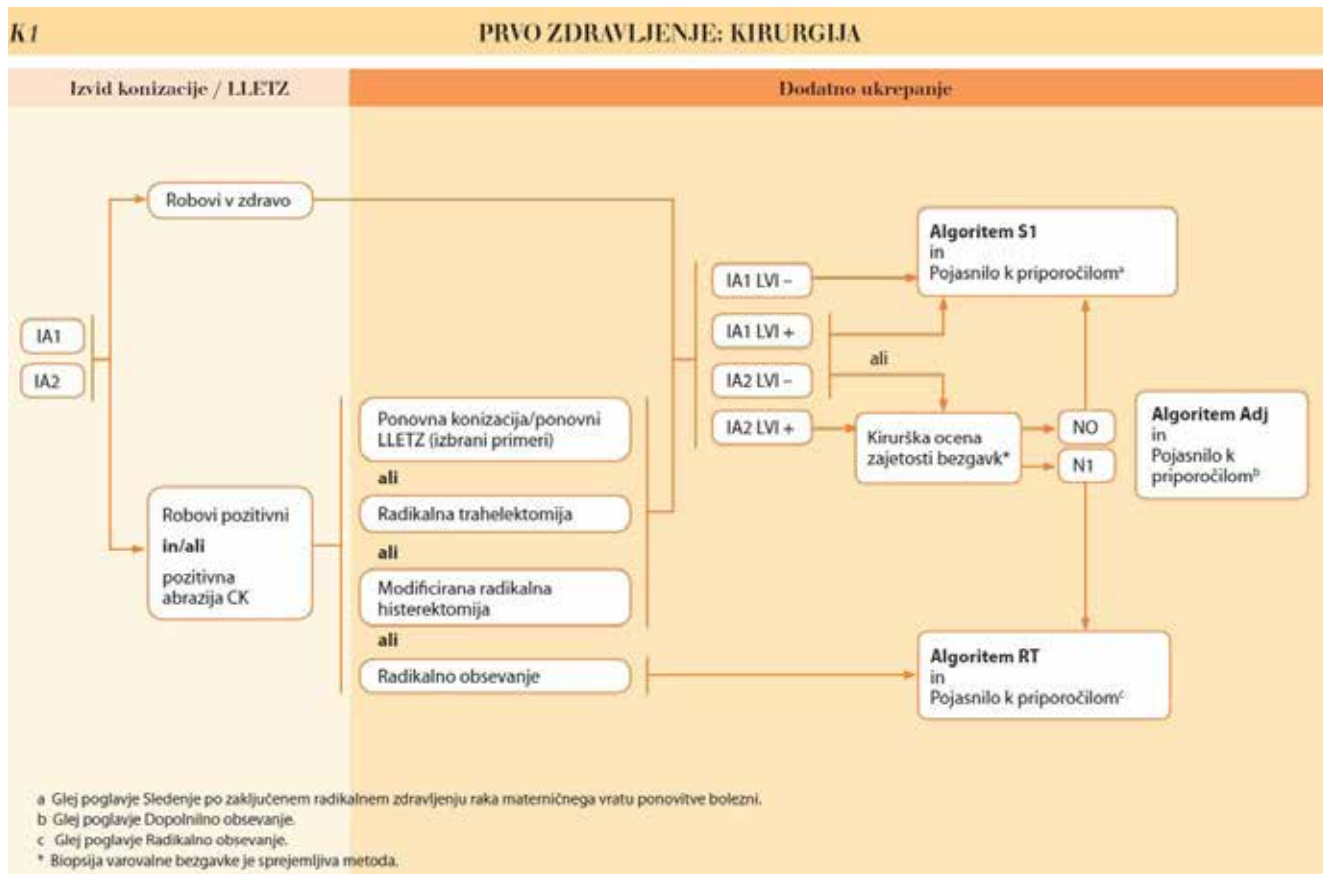
- Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih (različne oblike konizacij).
- Posegi za radikalno zdravljenje raka materničnega vratu (glede na stadij, prognostične in napovedne dejavnike, željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in splošno stanje bolnice so to konizacija, trahelektomija, enostavna histerektomija, radikalna histerektomija različnih stopenj radikalnosti – klasifikacija po Querleu-Morrow-u).
- Posegi za postavitev stadija boleznij in ostali posegi na področju retroperitonealnih bezgavk.

Zaradi boljše preglednosti so posegi druge in tretje skupine združeni pri posameznih stadijih boleznij.

Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih

Za postavitev stadija zgodnjega, mikroskopskega raka materničnega vratu (T1a) je priporočena konizacija. Laserska konizacija in konizacija z električno zanko imata prednost pred klasično konizacijo s skalpelom pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno

spособnost. Odstraniti moramo intakten konus z minimalno termično poškodbo. Vzorec označimo oziroma orientiramo za patologa. V kirurškem robu ne sme biti invazivne in/ali preinvazivne bolezni.



Slika 2: Algoritem primarnega kirurškega zdravljenja 1. del

POSEGI ZA RADIKALNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Stadij T1a1

Obravnava bolnic je odvisna od starosti, morebitne želje po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in prisotnosti LVI. Priporočen operativni poseg je konizacija. Histerektomija ne izboljša izida zdravljenja. Po predhodni konizaciji s pozitivnim kirurškim robom naredimo rekonizacijo. Odstranitev parametrijev je pri tem stadiju bolezni ocenjena kot prekomerno zdravljenje. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk pri bolnicah brez LVI ni potrebna, lahko pa se zanjo odločimo pri bolnicah z LVI. Biopsija varovalne bezgavke je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti bezgavk.

Stadij T1a2

Zadostujeta konizacija ali enostavna histerektomija, odstranitev parametrijev ni potrebna. Če smo se zaradi ohranitve reproduktivne sposobnosti odločili za konizacijo, odstranitev maternice po zaključenih rojstvih ni priporočena. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk je potrebna pri bolnicah z LVI, lahko pa se zanjo odločimo tudi pri bolnicah brez LVI. Biopsija varovalne bezgavke

je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti.

Stadij T1b1/T2a1, N0 na slikovnih preiskavah

Svetujemo radikalno histerektomijo s kirurško oceno prizadetosti medeničnih bezgavk. Vrsta kirurškega pristopa je prepuščena odločitvi ginekologa onkologa v dogovoru z bolnico glede na dosedanje izsledke raziskav in klinične posebnosti posamezne bolnice. Oktobra 2018 je bila objavljena randomizirana raziskava LACC, ki je pokazala statistično značilno krajše preživetje brez ponovitve bolezni in krajše celokupno preživetje v skupini bolnic, ki je bila zdravljena po načelih minimalno invazivnega kirurškega pristopa. Bolnico mora ginekolog onkolog zato seznaniti z vrsto kirurškega pristopa, vključno z znanimi prednostmi in slabostmi izbranega pristopa, pred podpisom osveščene privolitve na zdravljenje.

Vrsto radikalne histerektomije izberemo po klasifikaciji radikalnosti Querleu – Morrow (tabela 1) glede na predoperativne prognostične dejavnike (tabela 2). V operativnem zapisniku mora biti jasno zabeleženo, katera vrsta histerektomije je bila narejena.

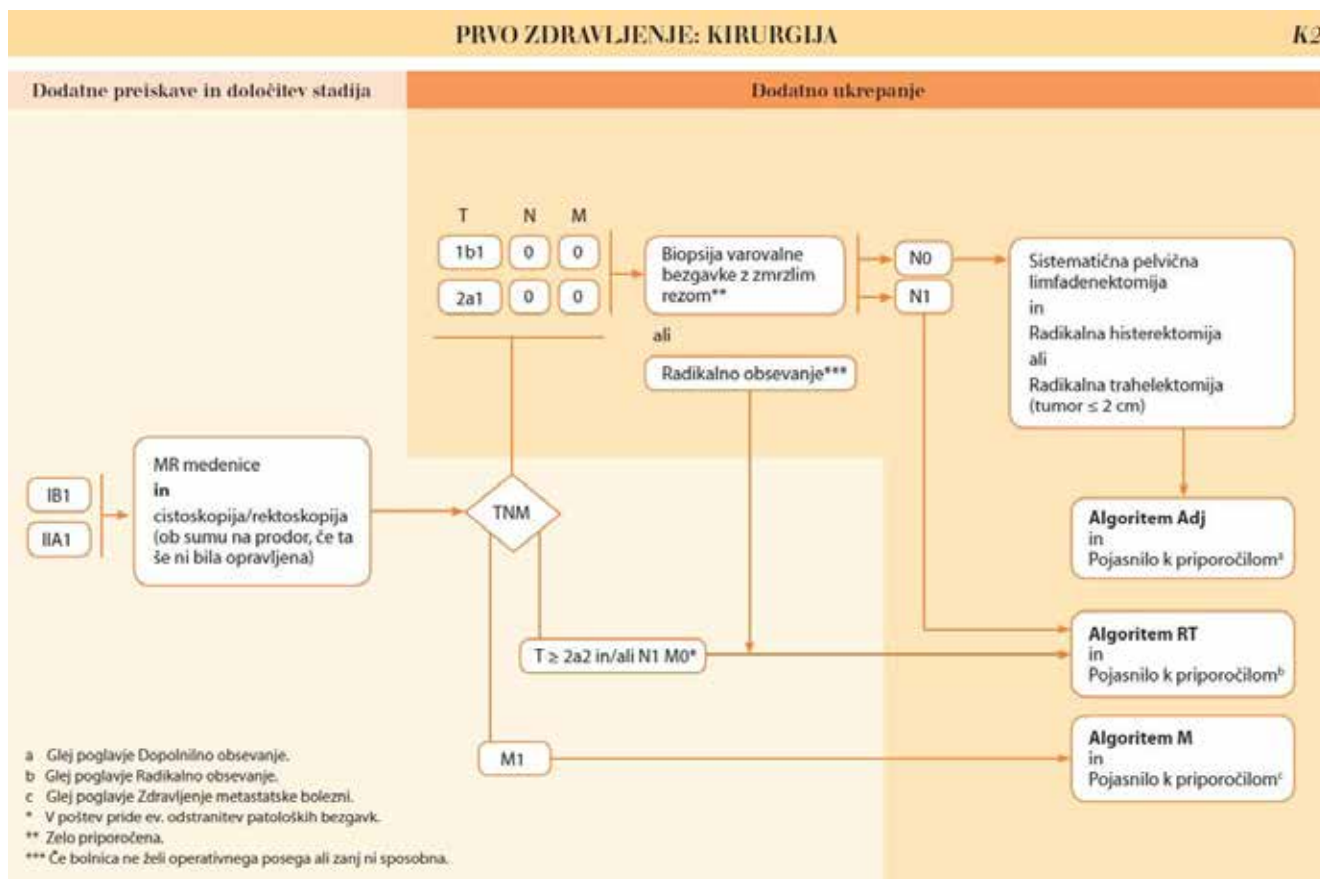
- Standardna metoda za kirurško oceno prizadetosti bezgavk je sistematična pelvična limfadenektomija. Biopsija varovalne bezgavke (SNB) pred limfadenektomijo je zelo

priporočena. Priporočena tehnika SNB je kombinacija modrila in radiokoloida ali barvila indokain zeleno. Limfadenektomija naj bo prvi korak operativnega posega, priporočena je ocena varovalne bezgavke z metodo zmrzlega reza. Pregledane morajo biti vse varovalne bezgavke obojestransko in vse klinično sumljive bezgavke. Če je varovalna bezgavka negativna, poseg nadaljujemo s sistematično pelvično limfadenektomijo, ki vključuje odstranitev bezgavk iz obturatornih jam, ob zunanjem iliakalnem žilju ter skupnem iliakalnem žilju obojestransko in presakralnih bezgavk. Distalne bezgavke ob zunanjem iliakalnem žilju ohranimo, če so klinično nesumljive.

- Zgolj biopsija varovalne bezgavke pri teh bolnicah izven kliničnih raziskav ni priporočena.

Stadij T1b1/T2a, N1 na slikovnih preiskavah

Bolnice s patološkimi medeničnimi in/ali paraaortnimi bezgavkami napotimo na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Pri negativnih paraaortnih bezgavkah na slikovni diagnostiki se lahko odločimo za paraaortno limfadenektomijo vsaj do višine spodnje mezenterične arterije. V poštev pride odstranitev patoloških medeničnih bezgavk.



Slika 3: Algoritem primarnega kirurškega zdravljenja 2. del

Tabela 1: Klasifikacija po Querleu – Morrow*

Vrsta radikalne histerektomije	Paracerviks ali lateralni parametrij	Ventralni parametrij	Dorzalni parametrij
Tip A	Polovica parametrija med MV in sečevodom (medialno od sečevoda, ki ga identificiramo, a ne mobiliziramo)	Minimalna ekscizija	Minimalna ekscizija
Tip B1	Ob sečevodu (v višini ležišča sečevoda, ki ga mobiliziramo od MV in lateralnega parametrija)	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip B2	Enako kot B1 ter paracervikalna limfadenektomija brez resekcije žilnih/ živčnih struktur	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip C1	Ob iliakalnem žilju prečno, kavdalni del ohranimo	Odstranitev vezikouterinega ligamenta (kranialno od sečevoda) ob sečnem mehurju. Proksimalni del vezikovaginalnega ligamenta (ohranimo inervacijo sečnega mehurja)	Ob rektumu (prikaz in ohranitev hipogastričnega živca)
Tip C2	Medialno od iliakalnega žilja, vključno s kavdalnim delom	Ob sečnem mehurju (vključno z inervacijo sečnega mehurja)	Ob križnici (hipogastričnega živca ne ohranimo)
Tip D	Ob medenični steni, vključno z resekcijo notranjega iliakalnega žilja in/ali delom medenične stene	Ob sečnem mehurju (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)	Ob križnici (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)

*Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. Ann Surg Oncol 2017;24:3406-3412.

Tabela 2: Rizične skupine glede na prognostične dejavnike: predlagana vrsta radikalne histerektomije

Rizična skupina	Velikost tumorja	LVI	Stromalna invazija	Vrsta radikalne histerektomije *
Nizko tveganje	< 2 cm	Negativna	Notranja 1/3	B1 (A)
Zmerno tveganje	≥ 2 cm	Negativna	Ne glede na obseg	B2 (C1)
	< 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	
Visoko tveganje	≥ 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	C1 (C2)

*Glede na klasifikacijo Querleu – Morrow (Tabela 1)

3.1.1 DOPOLNILNO OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

Odločitev o dodatnem pooperativnem obsevanju po operaciji raka materničnega vratu temelji na patohistoloških dejavnikih tveganja za ponovitev bolezni. Če je možno, se skušamo izogniti kombiniranemu načinu zdravljenja z operacijo in obsevanjem zaradi večje verjetnosti zapletov zdravljenja, ki nastanejo kot posledica operacije na eni in obsevanja na drugi strani.

Nižje stadije bolezni, FIGO stadij IB1 in IIA1 (Tb1 in T2a1), lahko zdravimo tako z operacijo kot z radikalnim obsevanjem oziroma radikalno radiokemoterapijo. V do sedaj opravljenih randomiziranih raziskavah, ki so primerjale operacijo in obsevanje, razlik v preživetju med obema zdravljenjema niso dokazali. Res pa je, da nobena randomizirana raziskava ni direktno primerjala operacije in radikalne radiokemoterapije. Osnovna preiskava, na podlagi katere se odločamo o vrsti zdravljenja, je magnetno resonančna (MR) preiskava medenice, na podlagi katere se lahko določi večina najpomembnejših dejavnikov tveganja, kot so velikost tumorja, zajetost parametrijev in prisotnost patoloških bezgavk v medenici. V primeru jasnih dejavnikov tveganja za pooperativno obsevanje ima prednost pri izbiri zdravljenja radikalna radiokemoterapija.

Med dejavnike tveganja za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije v stromo, pozitivne bezgavke v medenici, zajetost parametrijev in pozitivni varnostni rob. Nekateri avtorji omenjajo tudi ne-ploščacelocelični histološki tip raka, stopnjo diferenciacije in zajetost spodnjega uterinega segmenta, vendar pa se v večini raziskav niso izkazali za pomembnejše. V primeru prisotnosti enega ali več dejavnikov tveganja se lahko 5-letno preživetje zmanjša za 50–70 %. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je pokazala, da pooperativno obsevanje pri zgodnjih stadijih raka materničnega vratu (IB-IIA) zmanjša možnost za ponovitev bolezni in progres bolezni v 5 letih: relativni riziko (RR) 0,6, 95-% interval zaupanja (CI) 0,4–0,9. Zaenkrat raziskave niso potrdile, da ima dopolnilno obsevanje vpliv na podaljšanje celokupnega preživetja, ima pa vpliv na podaljšanje preživetja brez progressa bolezni. Tveganje za nastanek zapletov je večji pri kombiniranem zdravljenju, vendar pa je število pomembnih zapletov G3/G4 nizko in statistično neznačilno (6,6 % pri pooperativno obsevanih in 2,1 % pri operiranih bolnicah). Razen tega v raziskavah, ki so primerjale operacijo in operacijo ter pooperativno obsevanje, niso uporabljali modernih, visoko konformnih obsevalnih tehnik, kot sta intenzivno modulirajoče ali volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. intensity modulated radiation therapy (IMRT)/volumetric

modulated arc therapy (VMAT)), ki jih uporabljamo danes.

Dejavnike tveganja, ki narekujejo dopolnilno obsevanje, lahko razvrstimo v skupino s srednjim ali visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Srednje rizična skupina

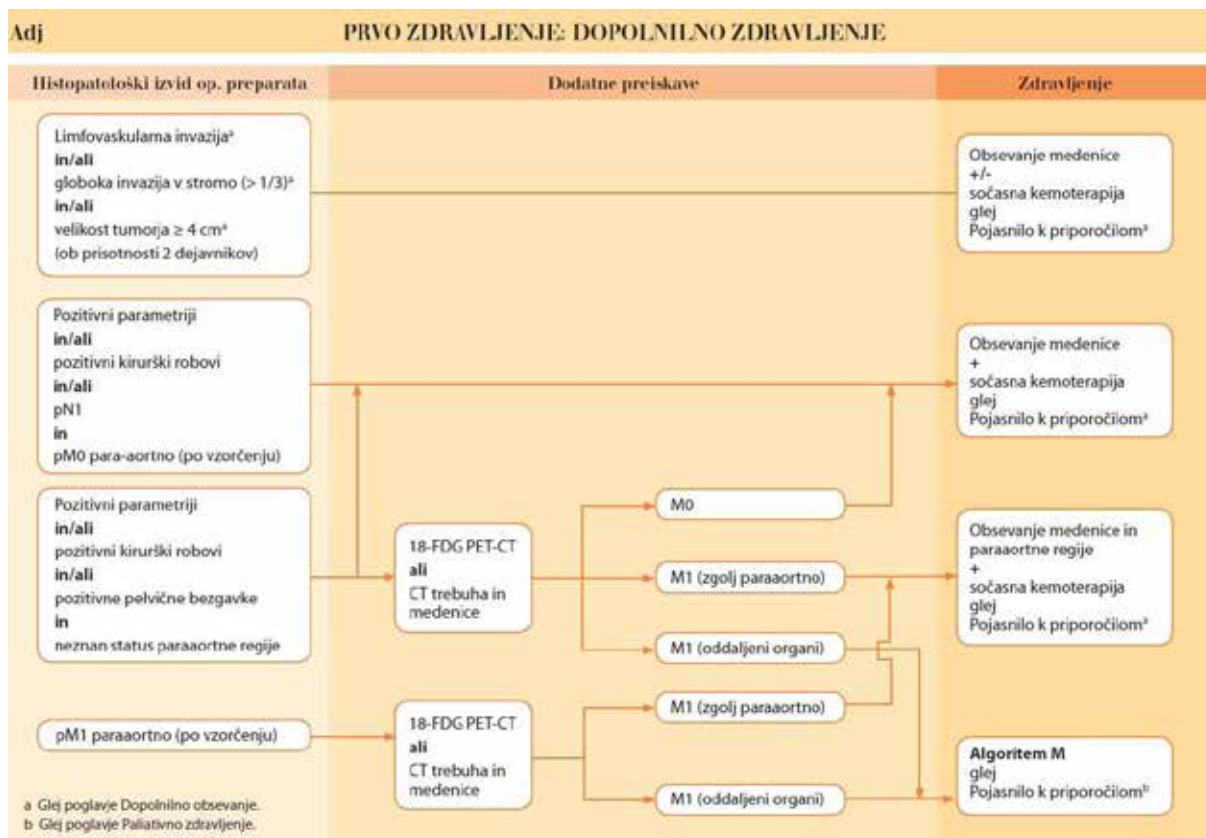
V skupino dejavnikov s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI) in globina invazije v stromo. Možnost za ponovitev bolezni v primeru prisotnih srednje rizičnih dejavnikov je lahko ob zdravljenju zgolj z operacijo do 30 %. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno obsevanje (priporočilo stopnje B). Izjemoma lahko po ESGO/ESTRO/ESP priporočilih pri stadijih pT1b1/pT2a1 pooperativno obsevanje v timih z izkušnjami z zdravljenjem in spremljanjem teh bolnic tudi opustimo, a le v primeru, da je bil opravljen ustrezen radikalni tip histerektomije po Querleuju in Morrowu. Klasični Sedlisovi dejavniki tveganja so srednje rizični dejavniki tveganja za ponovitev bolezni. Poleg LVI je to še velikost tumorja ≥ 4 cm in globoka invazija v stromo. V retrospektivni analizi Monka in sodelavcev naj bi se tudi pri bolnicah s tumorjem > 2 cm z dodatkom radiokemoterapije izboljšalo 5-letno preživetje za 19 %, zato nekateri avtorji priporočajo uporabo radiokemoterapije tudi pri srednje rizični skupini.

Visoko rizična skupina

Med dejavnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: mikroskopsko (pN1mi) ali makroskopsko pozitivne bezgavke, pozitivni varnostni rob (nožnica/parametriji) in zajetost parametrijev. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno radiokemoterapijo z ali brez brahiterapije v primeru ostanka v nožnici (priporočilo stopnje B). Raziskave so potrdile dobrobit radiokemoterapije kot primarno ali dopolnilno zdravljenje po operaciji raka materničnega vratu pri stadijih IB2-IIA, z 10 %

izboljšanjem 5-letnega celokupnega preživetja v primerjavi z radioterapijo. Ta dobit je največja v skupini bolnic s pozitivnimi bezgavkami (18). Randomizirana raziskava GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12 (angl. Gynecological Oncology Group 109/Southwest Oncology Group 8797/Radiation Therapy Oncology Group 91-12), v katero je bilo vključenih 243 bolnic, je pokazala 10 % izboljšanje 4-letnega preživetja pri bolnicah s prisotnimi visoko rizičnimi dejavniki tveganja. Kasnejša analiza podatkov te raziskave je pokazala največjo razliko v 5-letnem preživetju pri bolnicah s pozitivnima dvema ali več bezgavkami (55 % proti 75 %). V primeru ene pozitivne bezgavke je bila razlika v 5-letnem celokupnem preživetju 4 % (79 % proti 83 %). Bolnice s pozitivnimi paraaortnimi bezgavkami so imele slabše preživetje kot tiste s pozitivnimi pelvičnimi bezgavkami. Prognoza bolnic z eno pozitivno paraaortno bezgavko je bila primerljiva s prognozo bolnic, ki so imele več pozitivnih pelvičnih bezgavk.

Pooperativno obsevanje poteka z uporabo IMRT/VMAT tehnike. Predpisana doza obsevanja je običajno 46–50 Gy +/- sočasna kemoterapija s cisplatinom v dozi 40 mg/m² enkrat tedensko. Na mesto mikroskopskega ali makroskopskega ostanka bolezni ali preboja preko bezgavčne kapsule lahko dodamo višjo dozo obsevanja, če je to mesto vidno ali označeno s kirurškimi sponkami. V primeru kontraindikacij za cisplatin nekateri priporočajo uporabo karboplatina. Po podatkih iz literature je dobrobit karboplatina manjša od cisplatina, zato je odločitev individualna, upošteva stanje zmogljivosti bolnice in pridružene bolezni. V primeru ostanka bolezni v nožnici lahko dodamo brahiterapijo. Intravaginalna brahiterapija je indicirana v primeru ostanka na sluznici nožnice in globine do 5 milimetrov. V primeru globljih tumorjev prihaja v poštev intersticijska brahiterapija. S pooperativnim zdravljenjem je smiselno pričeti v 4–6 tednih po operaciji, zato je treba bolnice čimprej predstaviti na multidisciplinarnem ginekološko-onkološkem konziliju za nadaljevanje zdravljenja.



Slika 4: Algoritem dopolnilnega zdravljenja po operaciji

3.1.2 DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov in s tem izboljšati preživetje bolnic. Do sedaj nobena klinična raziskava ni uspela prikazati dobrobiti dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri raku materničnega vratu. Leta 2011 je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, ki je sicer pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (74 % proti 65 %; razmerje tveganj - RT 0,68; $p = 0,029$) in boljše 3-letno celokupno preživetje (RT 0,68; $p = 0,022$) bolnic, ki so po zaključnem zdravljenju z radiokemoterapijo prejele še dva ciklusa dopolnilne kemoterapije (kombinacija gemcitabina in cisplatina), v primerjavi z bolnicami, ki niso prejele dopolnilne kemoterapije. Vendar pa je bilo v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, značilno več resnih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 (86 % proti 46 %; $p < 0,001$) kot pri bolnicah, ki dopolnilne kemoterapije niso prejele. Dve bolnici, ki sta bili v skupini z dopolnilno kemoterapijo, sta zaradi neželenih učinkov umrli. Zaradi tega se dopolnilno sistemsko zdravljenje zaenkrat odsvetuje. Priporoča se vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekata dve klinični raziskavi, ki bosta odgovorili na vprašanje o vlogi sistemske kemoterapije v sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu – raziskava OUTBACK in raziskava EMBRACE 2. Raziskava EMBRACE 2 poteka tudi na Onkološkem Inštitutu Ljubljana.

3.2 RADIKALNO OBSEVANJE

Radikalno obsevanje pride v poštev pri bolnicah z RMV FIGO stadija IA2, ki so zavrnile kirurško zdravljenje, ali v primeru kontraindikacij za operacijo. Za bolnice z RMV stadija FIGO IB1-IIA radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje, enakovredno operaciji, verjetno z manj poznih posledic. Objavljeni so rezultati randomizirane raziskave, ki je primerjala učinkovitost kirurškega zdravljenja in zdravljenja z radikalnim obsevanjem pri bolnicah z rakom materničnega vratu FIGO stadija IB-IIA. Statistično značilnih razlik v 5 letnem celokupnem preživetju (83 % v obeh skupinah) in preživetju brez bolezni (74 % v obeh skupinah) med skupinama bolnic niso dokazali, pri čemer je bilo 64 % bolnic, zdravljenih z operacijo, pooperativno še obsevanih. Po 20-letnem sledenju je bilo celokupno preživetje 72 % pri operiranih in 77 % pri obsevanih bolnicah ($p = 0,208$). Pozni zapleti so bili opisani pri 32 % operiranih in 23 % obsevanih bolnic ($p = 0,006$).

Za bolnice z lokalno ali lokoregionalno napredovalo boleznijo (T1b2, 2a2-4a, N1) radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje izbora (priporočilo stopnje A). Pri bolnicah se poskušamo izogniti kombinaciji radikalne operacije in pooperativnega obsevanja zaradi večje morbiditete po kombiniranem zdravljenju (priporočilo stopnje B). Zato moramo pri bolnicah z RMV stadija T1b1 in T2a opraviti MR medenice za natančnejšo opredelitev obsega bolezni. V primeru patoloških medeničnih bezgavk, TNM stadija \geq T1b2, T2a2 in/ali globoke infiltracije v stromo materničnega vratu tudi pri teh bolnicah obsevanje predstavlja zdravljenje izbora. Pri bolnicah brez negativnih napovednih dejavnikov (globoka invazija v cervikalno stromo, LVI, velikost tumorja) alternativno v poštev pride tudi kirurško zdravljenje, pri čemer pa je kvaliteta kirurškega posega, vključno s primerno resekcijo parametrijev in limfadenektomijo, bistvenega pomena. Kot prvi korak operativnega posega je priporočena biopsija varovalne bezgavke z zmrzlim rezom. V primeru makroskopskih ali mikroskopskih zasevkov v bezgavkah je treba operacijo prekiniti in bolnico napotiti na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Glede na ESGO-ESTRO-ESP priporočila pride v poštev odstranitev patoloških bezgavk.

Pelvična limfadenektomija pred radikalnim obsevanjem ni potrebna (priporočilo stopnje C). V poštev pride odstranitev morebitnih patoloških bezgavk v medenici in, pri bolnicah z negativnimi paraaortnimi bezgavkami na slikovnih preiskavah, paraaortna limfadenektomija vsaj do nivoja spodnje mezenterične arterije, z namenom določitve obsega bolezni (priporočilo stopnje C).

Patološke bezgavke v medenici in/ali paraaortni regiji obsevamo s sočasnimi ali naknadnim dodatkom doze. Pri višini doze smo omejeni z na lego bezgavke in kritičnih organov.

Pri bolnicah z RMV stadija IVA izjemoma pride v poštev tudi uvodna sistemska kemoterapija, ki ji sledi radikalna radio(ke- mo)terapija. Tako zdravljenje je povezano z večjo verjetnostjo zapletov.

Lokalna kontrola in celokupno preživetje po zdravljenju z radikalno teleradioterapijo in konvencionalno 2D brahiterapijo sta v retrospektivnih raziskavah 75–95 % in 60–90 % za FIGO stadij I-II, 55–65 % in 40–60 % za stadij III ter 30 % in \leq 20 % za stadij IV. Dobrobit slikovno vodene adaptivne BRT (IGABT) v primerjavi z 2D BRT je bila dokazana v več mono-institucionalnih raziskavah in potrjena v multicentrični retrospektivni raziskavi retroEMBRACE. Z IGABT je bila lokalna kontrola pri FIGO stadiju IB1-IB2 98–100 %, stadiju IIB 93–96 % ter pri stadiju III-IVA 73–86 %. V raziskavi retroEMBRACE se je izboljšanje lokalne in regionalne kontrole odrazilo tudi v izboljšanju celokupnega preživetja za 10 % v primerjavi s historičnimi retrospektivnimi raziskavami. Pozne posledice visoke stopnje (G3-5) se po zdravljenju z IGABT na posameznih organskih sistemih (gastrointestinalni, genitourinarni, nožnica) pojavijo pri 3–6 % bolnic. V francoski randomizirani raziskavi STIC je bilo pri bolnicah, zdravljenih z IGABT, poznih posledic 50 % manj kot pri bolnicah, zdravljenih z 2D BRT. Pozne posledice nizke stopnje (G1) na črevesu se pojavijo pri okrog 40 % bolnic, druge stopnje (G2) pri 15 % bolnic in visoke stopnje (G3-4) pri manj kot 4 % bolnic. Pogostejše odvajanje vode in/ali zapovedovalnost, inkontinenca in cistitis prve do četrte stopnje (G1-4) pa se pojavijo pri 24,5 %, 16,1 % in manj kot 6 % bolnic. Limfedem spodnjih okončin se pojavi pri 22 % bolnic. Verjetnost za pojav limfedema je večja pri bolnicah po vzorčenju medeničnih bezgavk (HR = 2,225, $p = 0,001$) in prekomerno prehranjenih bolnicah (HR = 1,062, $p < 0,001$), medtem ko dodatek doze na bezgavke ne vpliva na pojavnost limfedema.

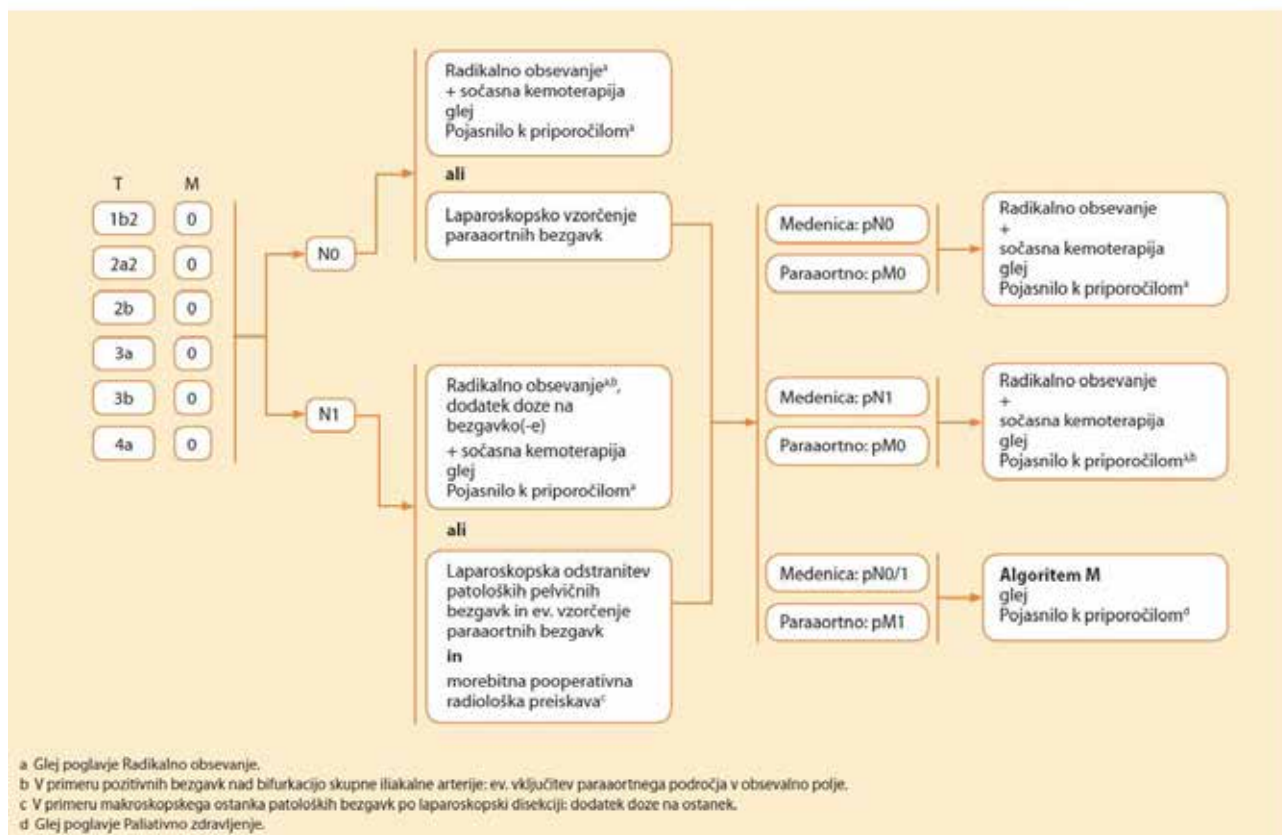
3.2.1 SOČASNA KEMOTERAPIJA

Prednost radiokemoterapije pred radioterapijo je bila dokazana v nekaj randomiziranih raziskavah, vpliv sočasne kemoterapije pa je bil potrjen tudi v metaanalizah. 5-letno celokupno preživetje je bilo pri bolnicah, ki so prejele sočasno kemoterapijo, za 6 % boljše kot pri le obsevanih bolnicah (60 % proti 66 %, $p < 0,001$), boljša je bila tudi lokoregionalna kontrola in preživetje brez ponovitve bolezni. Pomembno je število prejetih ciklusov sočasne kemoterapije, predvsem pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in napredovalim FIGO stadijem. Pri teh bolnicah je zgodnja analiza v raziskavi EMBRACE pokazala več sistemskih ponovitev bolezni, če so prejele \leq 4 cikluse sočasne kemoterapije v primerjavi z bolnicami, ki so prejele $>$ 4 cikluse. Najpogosteje uporabljamo kemoterapijo s cisplatinom 40 mg/m² v tedenskih odmerkih.

3.2.2 PRINCIPI RADIOTERAPIJE

Obsevanje poteka v skladu z veljavnim protokolom obravnave bolnic z RMV na Onkološkem inštitutu. Standardno zdravljenje predstavlja teleradioterapija z ali brez sočasne kemoterapije

PRVO ZDRAVLJENJE: RADIKALNO OBSEVANJE +/- SOČASNA KEMOTERAPIJA

RT¹

Slika 5: Algoritem zdravljenja s primarno radioterapijo z ali brez sočasne kemoterapije

ter slikovno vodena adaptivna brahiterapija. Čas zdravljenja ne sme preseči 7–8 tednov, priporočeno trajanje zdravljenja je ≤ 50 dni. Dokazano je, da je lokalna kontrola boljša pri bolnicah, ki zdravljenje zaključijo v 50 dneh. Ob podaljšanju časa zdravljenja za en teden je lokalna kontrola slabša za 1–4 %, pri bolnicah brez sočasne kemoterapije pa tudi do 8 % za vsak podaljšan teden zdravljenja. Z zdravljenjem pričnemo čim prej, ko so opravljene zamejitvene preiskave in narejen obsevalni načrt. Izogibamo se prekinitvam zdravljenja.

3.2.3 TELERADIOTERAPIJA

Priprava na obsevanje poteka na CT in MR simulatorju, vrstitev temelji na zlitju CT in MR posnetkov, ob upoštevanju izvida ginekološkega pregleda, diagnostične MR in PET CT preiskave ter morebitnega kirurškega zapisnika in histološkega izvida po odstranitvi patoloških medeničnih bezgavk. Zaželeno je obsevanje z IMRT (intenzivno modilirajoča radioterapija) ali VMAT (volumetrično modilirajoča ločna terapija) tehniko, pri katerih je v primerjavi s 3D konformnim obsevanjem manj akutnih posledic na črevesju. Pri uporabi visoko konformnih obsevalnih tehnik je priporočena vsakodnevna uporaba slikovno vodene obsevanja (IGRT), ki omogoča zmanjšanje varnostnih robov ter upoštevanje premikanja tarče in kritičnih organov.

V tarčni volumen za TRT vključimo primarni tumor v materničnem vratu, parametrijih, nožnici, materničnem telesu, celotno maternico in parametrije, nožnico 2 cm pod spodnjim robom tumorja, glede na velikost tumorja tudi sakrouterina ligamenta,

patološke bezgavke v medenici in paraaortnem področju ter bezgavčna področja, v katera poteka limfna drenaža (obturatorne in presakralne bezgavke, bezgavke ob zunanjem, notranjem in skupnem iliakalnem žilju). V primeru zajetosti spodnje tretjine nožnice v elektivni tarčni volumen vključimo tudi ingvinalne bezgavke, v primeru patoloških bezgavk v paraaortnem področju pa tudi bezgavke vsaj do nivoja renalnih žil. Paraaortno bezgavčno področje v elektivni tarčni volumen vključimo tudi v primeru zajetosti bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju. Pri bolnicah z majhnim tumorjem, brez LVI in z negativnimi bezgavkami (MR, PET-CT) lahko razmislimo o izključitvi bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju iz tarčnega volumna (malo medenično polje).

Bolnice obsevamo z dozo 45–50,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8–2 Gy, paraaortno regijo do 45 Gy. Patološke bezgavke obsevamo z dodatkom doze do skupne doze 55–60 Gy (EQD2), vključujoč dozni prispevek brahiterapije.

3.2.4 BRAHITERAPIJA

Brahiterapija praviloma sledi po koncu ali v zadnjih dneh teleradioterapije. Izjemoma, pri tumorjih stadija T1a2, lahko predstavlja edino zdravljenje. Temelji na vrisovanju tarče na MR posnetkih z vstavljenim aplikatorjem. Ob kontraindikacijah za MR slikanje uporabimo CT ali UZ posnetke, vendar za slednje tarčni koncept še ni izdelan. Aplikatorje vstavimo v regionalni ali splošni anesteziji. Aplikator je vedno sestavljen iz intrakavitarnega dela, ki ga tvorita intrauterina sonda in vaginalni del aplikatorja (obroček, ovoidi ali mullaža). Pri velikih tumorjih

ali neugodni topografiji v medenici intrakavitarni pridružimo še intersticijsko komponento. Skozi odprtine vaginalnega dela aplikatorja v tumor vstavimo vzporedne in/ali poševne intersticijske igle. Z uporabo intersticijske komponente pomembno izboljšamo lokalno kontrolo pri velikih tumorjih brez povečanja verjetnosti poznih posledic. Tarčne volumne v brahiterapiji RMV vrisujemo v skladu s priporočili GEC-ESTRO in poročilom ICRU 89 in vključujejo makroskopski ostanek tumorja (GTV-T), visoko rizični tarčni volumen (CTV-THR), v katerega vključimo maternični vrat v celoti ter sive cone v parametrijih, nožnici, maternici in drugih sosednjih tkivih/organih, ter srednje rizični tarčni volumen (CTV-TIR).

Cilj brahiterapije je obsevanje z dozo 45–50 Gy (EQD2) z namenom, da bi skupaj s TRT (45 Gy) dosegli D90 na CTV-THR ≥ 85 –90 Gy, D98 na GTV-T > 90 Gy in D98 > 60 Gy na CTV-TIR. Pri obsevanju z dozo ≥ 85 Gy na CTV-THR lahko dosežemo lokalno kontrolo ≥ 94 % pri manjših, > 93 % pri srednje velikih in > 86 % pri velikih tumorjih. Seštevek doze na kritične organe (mehur, danko, črevo) pri TRT in BRT poročamo v obliki najnižje doze na najbolj obsevana 2 cm³ organa (D2cc). Omejitev D2cc na danko na ≤ 65 Gy zmanjša verjetnost krvavitve in proktitisa $\geq G2$ na $\leq 5,2$ % oz. $\leq 4,6$ %, D2cc ≤ 75 Gy pa zmanjša verjetnost nastanka fistule na $\leq 2,7$ %. Kot izhodišče za optimizacijo obsevalnega načrta nam služi normalizacija doze v točki A (plan A), geometrični točki, ki se nahaja 2 cm od sredine intrauterine sonde in 2 cm nad zgornjo površino vaginalnega dela aplikatorja. Brahiterapija najpogosteje poteka v 2 PDR frakcijah, lahko pa tudi v 1 PDR ali 3–4 HDR frakcijah.

Če brahiterapija tehnično ni izvedljiva, je zdravljenje zgolj s TRT paliativno. Uporaba drugih tehnik za dodatek doze na primarni tumor, vključno s sodobnimi tehnikami, npr. stereotaktičnim obsevanjem, je odsvetovana, prav tako ni priporočena uporaba centralne zaščite za dodajanje doze na parametrije po obsevanju s 45–50 Gy.

4. PREDOPERATIVNO (NEOAJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je dokazano manj učinkovito kot primarna radiokemoterapija, zato se v primarnem zdravljenju raka materničnega vratu ne priporoča.

Pred kratkim je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 635 bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu, ki so bile randomizirane v dve skupini: prva skupina (316 bolnic) je bila zdravljena z neoadjuvantno kemoterapijo (kombinacija paklitaksel+karboplatin), ki ji je nato sledila operacija, medtem ko je bila druga skupina (317 bolnic) zdravljena s standardno radiokemoterapijo (radioterapija s sočasnim cisplatinom). Bolnice, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo in operacijo, so imele značilno slabše 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni (69 % proti 77 %; $p=0,038$; (HR (angl. hazard ratio) oz. razmerje tveganj = 1,38), ni pa bilo razlik v 5-letnem celokupnem preživetju (75 % proti 75 %) v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene s standardno radio-kemoterapijo. Zaradi tega zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni priporočeno kot standardno zdravljenje. V poštev prihaja le v primeru, ko primarno zdravljenje z radioterapijo (ali radiokemoterapijo) ni možno oz. se mu skušamo izogniti. Vendar gre v tem primeru za večjo verjetnost ponovitve bolezni.

V državah, kjer bolnice nimajo možnosti primarnega zdravljenja z radioterapijo (ali radiokemoterapijo), uporabljajo zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ne izboljša preživetja v primerjavi s primarno operacijo. Leta 2013 sta bili objavljeni dve metaanalizi, ki sta ugotavljali vlogo in pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravlje-

nja. Prva metaanaliza, ki je vključila 9 raziskav, je pokazala, da lahko zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo v stadijih bolezni IBI-IIA zmanjša potrebo po dopolnilnem obsevanju (zaradi zmanjšanja primarnega tumorja in zasevkov), vendar brez vpliva na celokupno preživetje bolnic. Druga meta-analiza, ki je vključevala 18 raziskav, je pokazala, da je objektivni odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo (ki ji nato sledi operacija) prognostični dejavnik za preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

Pri mlajših bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu, ki želijo po zaključenem zdravljenju roditi, obstaja možnost pričetka zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija z namenom ohranitve plodnosti (trahelektomija in pelvična limfadenektomija). Na ta način se skušamo izogniti zdravljenju z obsevanjem, ki povzroči trajno okvaro plodnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-SGO), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve plodnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih (≤ 2 cm), v primeru histološko potrjenega ploščatoceličnega karcinoma (ali adenokarcinoma, povzročena s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma > 2 cm ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radiokemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti. V primeru, da imajo bolnice željo po ohranitvi rodne sposobnosti tudi pri karcinomih velikosti > 2 cm, prihaja (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja karcinoma pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti karcinoma > 2 cm omogoča pri večini (89 %) bolnic ohranitev rodne sposobnosti, po zaključenem zdravljenju je zanosilo 31 % bolnic, bolezen se je ponovila pri 8 % bolnic. Ker je tovrstno zdravljenje povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni, je nujna obravnava in zdravljenje takšnih bolnic v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem, nujen je multidisciplinaren in individualiziran pristop s polno pojasnilno dolžnostjo.

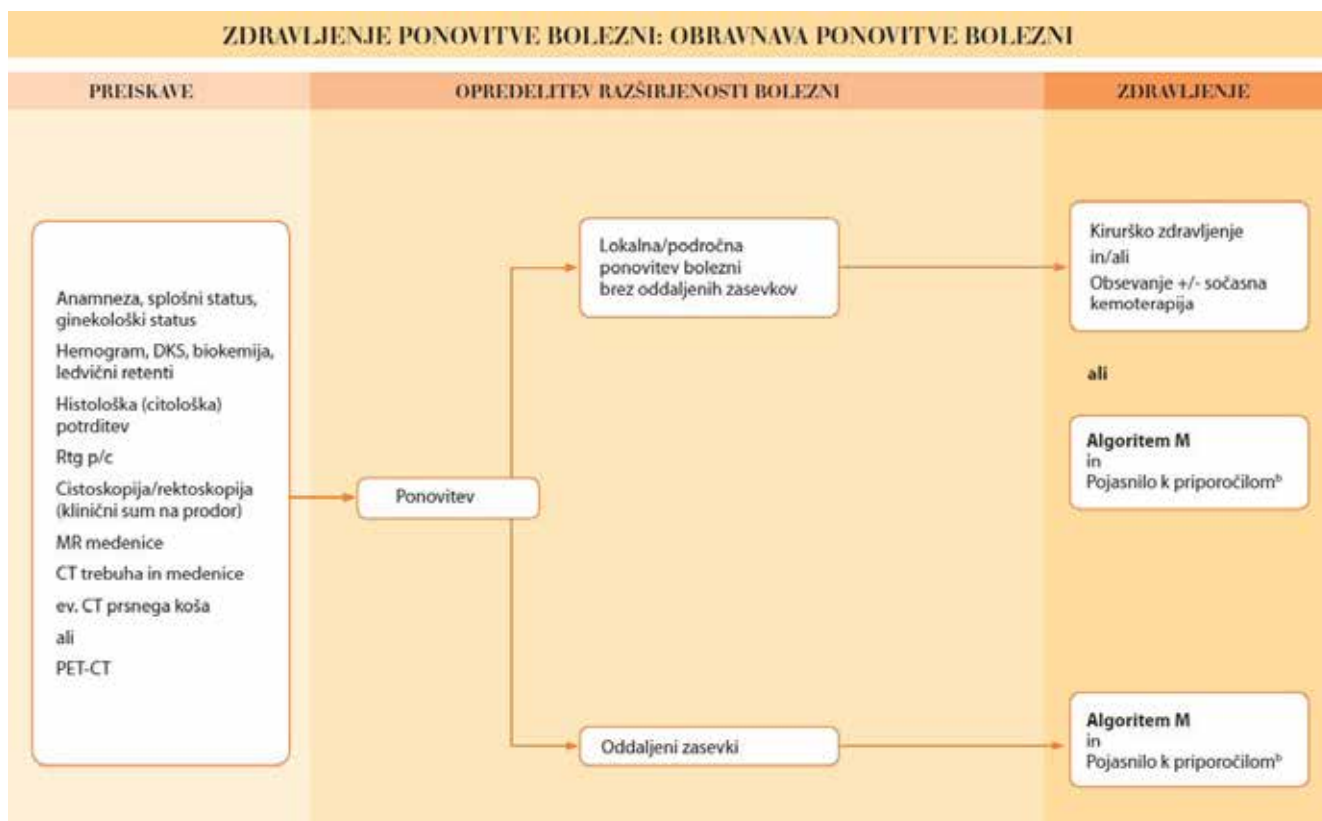
5. ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI

Zdravljenje ponovitve bolezni mora biti centralizirano, v ustanovi mora biti na voljo multidisciplinarni tim, ki naj vključuje poleg ginekologa onkologa tudi radiologa, radioterapevta onkologa, internista onkologa, patologa, urologa in plastičnega kirurga. Na voljo morajo biti tudi službe, ki bolnici pomagajo pri rehabilitaciji po zdravljenju in nudijo psihosocialno podporo.

5.1 KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI

Pri bolnicah z lokalno (lokoregionalno) ponovitvijo RMV, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano, pride v poštev ultraradikalni kirurški poseg, ki ga imenujemo pelvična eksenteracija.

Poseg lahko izvedemo le pri bolnicah, kjer je ponovitev bolezni centralno v medenici, brez zajetosti medenične stene in/ali zasevkov v bezgavkah (stopnja priporočila D). Pred posegom je treba ponovitev bolezni histološko potrditi, s slikovnimi preiskavami pa je treba izključiti morebitno širjenje bolezni izven male medenice. Za oceno obsega bolezni v medenici je najprimernejša metoda MR (stopnja priporočila B), za oceno bolezni izven medenice pa CT prsnega koša in trebuha ali PET-CT (stopnja priporočila B).



Slika 6: Algoritem zdravljenja ponovitve bolezni

Poseg je smiseln, če lahko z njim bolezen v celoti odstranimo. Otekanje spodnjih okončin, prizadetost sečevodov in konstantna bolečina v mali medenici s širjenjem v spodnje okončine v večini primerov kažejo na neresektabilno bolezen.

Eksenteracija medenice obsega odstranitev sečnega mehurja, maternice, materničnih vezi, jajčnikov in jajcevodov, peritoneja male medenice in rektosigmoidnega kolona, lahko pa tudi sečnice, nožnice in dela mišic medeničnega dna. Pri sprednji eksenteraciji poleg maternice odstranimo še sečni mehur, pri zadnji eksenteraciji pa rektosigmo. Po posegu je lahko potrebna rekonstrukcija nožnice in/ali mišic medeničnega dna.

Perioperativna smrtnost pri tovrstnih posegih je 3–5 %, delež zgodnjih in poznih zapletov pa je okrog 50–60 %. Petletno preživetje po tovrstnem posegu je 55 %, če so resekcijski robovi negativni, in le 10 %, če so pozitivni.

Bolnice, ki so kandidatke za tovrsten poseg, moramo seznaniti z obsegom operacije, ki zelo vpliva na kakovost njihovega življenja in življenjske navade. Vedeti morajo, da bo okrevanje dolgotrajno in da je možnost zapletov velika.

Kirurško odstranjevanje posameznih žarišč bolezni v bezgavkah je vprašljivo, saj dobrobit takšnega posega ni jasna. Morebitni odstranitvi patoloških bezgavk naj, če je možno, sledi radioterapija. Odločitev o morebitni kirurški odstranitvi izoliranih zasevkov v oddaljenih organih sprejme multidisciplinarni konzilij, po posvetu s kirurgom specialistom o izvedljivosti in smiselnosti posega. Lahko se odločimo za resekcijo, radiofrekvenčno ablacijo, interventno brahiterapijo ali stereotaktično radioterapijo glede na število, velikost in lokacijo zasevka.

5.2 OBSEVANJE PRI PONOVIITVI BOLEZNI

Pri ponovitvi bolezni pride v poštev zdravljenje z obsevanjem v primeru, da je bila bolnica izhodiščno zdravljena le operativno ali kadar pride do ponovitve izven obsevalnega polja. Način in namen zdravljenja ponovitve bolezni je odvisen tako od obsega in mesta ponovitve, kakor tudi vrste predhodnega zdravljenja, splošnega stanja bolnice in pridruženih bolezni.

5.2.1 LOKALNA ALI REGIONALNA PONOVIITVE RMV

Ob lokalni in/ali regionalni ponovitvi bolezni pride v poštev poskus zdravljenja z radikalnim obsevanjem, če je bilo primarno zdravljenje RMV samo kirurško. Predhodno je treba narediti zamejitvene preiskave, ki natančno opredelijo obseg ponovitve bolezni ter izključijo morebitne oddaljene zasevke. Potrebna je tudi citološka ali histološka verifikacija. Zdravljenje centralne ponovitve bolezni z radikalnim namenom je izjemno zahtevno; potrebno je sodelovanje specialistov različnih strok.

Če je obseg ponovitve bolezni opredeljen kot ozdravljiv, bolnica pa ni zdravljena operativno iz praznitvijo medenice, zdravljenje z obsevanjem poteka, kot je opisano v poglavju Radikalno obsevanje RMV. Radikalni radiokemoterapiji sledi adaptivna brahiterapija – IGABT (stopnja priporočila C), kjer lahko glede na anatomske značilnosti ponovitve bolezni izkoristimo tudi prednosti individualnih aplikatorjev.

Bolnice z lokalno ponovitvijo bolezni imajo boljše preživetje kot bolnice z regionalno ponovitvijo. Na izid zdravljenja poleg lokalizacije ponovitve vplivata še velikost ponovitve in čas od primarnega zdravljenja. Pri bolnicah z majhno centralno ponovitvijo bolezni lahko z visoko dozo obsevanja dosežemo odlično

lokalno kontrolo, kar pa ne velja v primeru obsežne ali regionalne ponovitve. V mono-institucionalni raziskavi je 10-letno preživetje po obsevanju do 3 cm velike lokalne ponovitve 48 %, pri večjih ponovitvah pa je dolgotrajno preživetje zanemarljivo.

V primeru lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah, ki so že bile zdravljene z obsevanjem (radikalno ali pooperativno), pride v poštev ponovno obsevanje z IGABT le pri zelo izbranih bolnicah, ki niso primerne za operativno zdravljenje z izpraznitvijo medenice. Takšno zdravljenje je povezano z visokim deležem stranskih učinkov.

Pri izbranih bolnicah z recidivno boleznijo, ki so zdravljene kirurško, je možno dodatno obsevanje operativnega ležišča z intraoperativno ali perioperativno brahiterapijo. S takšnim zdravljenjem izboljšamo lokalno kontrolo bolezni ob sprejemljivi toksičnosti za rizične organe.

Nove možnosti pri obravnavi bolnic predstavlja tudi stereotaktično obsevanje – SBRT (angl. stereotactic body radiotherapy). Dostopni so že rezultati manjših raziskav glede frakcionacije SBRT, kontrole bolezni in stranskih učinkov.

5.2.2 OLIGOMETASTATSKA PONOVI TEV BOLEZNI (IZVEN OBSEVALNEGA POLJA)

V primeru omejene ponovitve bolezni v bezgavkah supraklavikularno, mediastinalno ali paraaortno brez predhodnega obsevanja tega predela pride v poštev zdravljenje s teleradioterapijo z visoko dozo, lahko v kombinaciji s sočasno kemoterapijo s cisplatinom. S takšnim zdravljenjem lahko dosežemo boljšo kontrolo metastatske bolezni in daljši interval brez nadaljnjega napredovanja bolezni. Na voljo je vedno več podatkov o uporabi SBRT tehnike, izboljšanju lokalne kontrole bolezni in preživetju bolnic z izolirano metastatsko boleznijo.

6. SLEDENJE BOLNIC PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU

V sklopu letos objavljenih priporočil ESGO-ESTRO-ESP so zajeta tudi priporočila glede poteka, namena in vsebine sledenja. Poenotena mnenja glede sledenja bolnic po radikalnem zdravljenju RMV pa v svetu ni.

6.1 SPLOŠNA PRIPOROČILA

- Namen sledenja je zgodnje odkrivanje ponovitev bolezni, ocena dolgoročnega izhoda zdravljenja, spremljanje kvalitete zdravstvene oskrbe, poučevanje bolnic glede prepoznave simptomov in znakov ponovitve bolezni ter poznih posledic zdravljenja, pomoč pri rehabilitaciji bolnic ter podpora bolnicam po zdravljenju.

- Kontrolni pregled mora vsebovati anamnezo, klinični status, vključno z ginekološkim pregledom, ki mora vsebovati tudi rektalni pregled, ter oceno poznih posledic zdravljenja. V primeru poznih posledic po presoji lečečega zdravnika pride v poštev napotitev na nadaljnjo obravnavo k ustreznemu specialistu (npr. h gastroenterologu, dermatovenerologu – ambulanta za limfedem, uroginekologu, v hiperbarično komoro itd).
- Prvi dve leti so potrebne kontrole na 3 do 4 mesece, nato na 6 mesecev do dopolnjenih 5 let, kasneje enkrat letno (stopnja priporočila C). Sheme sledenja so lahko individualizirane glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov, vrste zdravljenja in možnosti oziroma prisotnosti poznih posledic zdravljenja.
- Bolnicam s prezgodnjo iatrogeno menopavzo svetujemo uvedbo nadomestne hormonske terapije v skladu s priporočili. Bolnicam z ohranjeno maternico svetujemo (tudi po radikalnem obsevanju) kombinacijo estrogenov in progesterinov, bolnicam po histerektomiji monoterapijo z estrogeni (stopnja priporočila D).
- Dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko delamo glede na simptomatiko in ugotovitve ob kliničnem pregledu. Za oceno morebitnega lokoregionalnega recidiva priporočamo MR ali CT medenice in trebuha. Pri bolnicah, ki so kandidatke za radikalno reševalno (angl. salvage) zdravljenje z operacijo ali obsevanjem, opravimo tudi PET-CT. Vsako ponovitev ali ostanek bolezni po radikalnem zdravljenju poskušamo citološko ali histološko potrditi.

6.2 SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU Z OHRANITVIJO PLODNOSTI

Sledenje mora vršiti ginekolog onkolog, ki je strokovnjak za kolposkopijo. Shema sledenja je enaka kot v splošnih priporočilih. Po petih letih sledenja bolnico lahko vključimo v reden presejalni program. Glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov ali prisotnost poznih posledic se lahko odločimo za drugačno shemo sledenja (stopnja priporočila C).

Sledenje naj vključuje HPV testiranje z ali brez citologije, lahko tudi kolposkopijo 6, 12 in 24 mesecev po zaključenem zdravljenju. Če je testiranje negativno, ga ponavljamo na 3 do 5 let, dokler je potrebno sledenje (stopnja priporočila C).

6.3 SLEDENJE PO HISTEREKTOMIJI

Sledenje vršita izmenično ginekolog onkolog operater ter izbrani ginekolog, priporočila so enaka, kot je zapisano v splošnih priporočilih. Odvzema citološkega brisa iz slepega konca nožnice ne priporočamo.

Vrsta zdravljenja	Meseci po končanem zdravljenju																		
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120
Op.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Op. + RT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
RT +/- KT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Op. - operacija; RT - obsevanje; KT - kemoterapija; ● radioterapevt onkolog ; ● operater; ● izbrani ginekolog

Slika 7: Shema sledenja po radikalnem zdravljenju

6.4 SLEDENJE PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI

- Sledenje poteka po enaki shemi, kot je opisana v splošnih priporočilih. Učinek zdravljenja ocenjujemo s slikovno metodo, ki je bila uporabljena v diagnostiki, praviloma MR medenice. Bolnice na slikanje napotimo vsaj 3 mesece po zaključnem zdravljenju, v primeru nejasnega izvida preiskavo ponovimo čez 2 do 3 mesece.
- Za oceno lokoregionalnega ostanka ali progressa je najprimernejša metoda MR medenice, za oceno oddaljenih zasevkov pa PET-CT, alternativno CT prsnega koša in trebuha (stopnja priporočila B).
- Rutinskega odvzema citološkega brisa v sklopu sledenja ne priporočamo.
- Bolnice je treba poučiti o možnosti razvoja stenoze nožnice po obsevanju in spodbujati uporabo vaginalnih dilatatorjev, lubrikantov in estrogenov lokalno.

Sledenje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo bolezni, ki niso bile zdravljene z namenom ozdravitve, in bolnic z metastatsko boleznijo ne poteka po teh priporočilih. Obravnava teh bolnic je prilagojena glede na bolnično klinično sliko ter vrsto zdravljenja ob razširjeni oziroma ponovljeni bolezni.

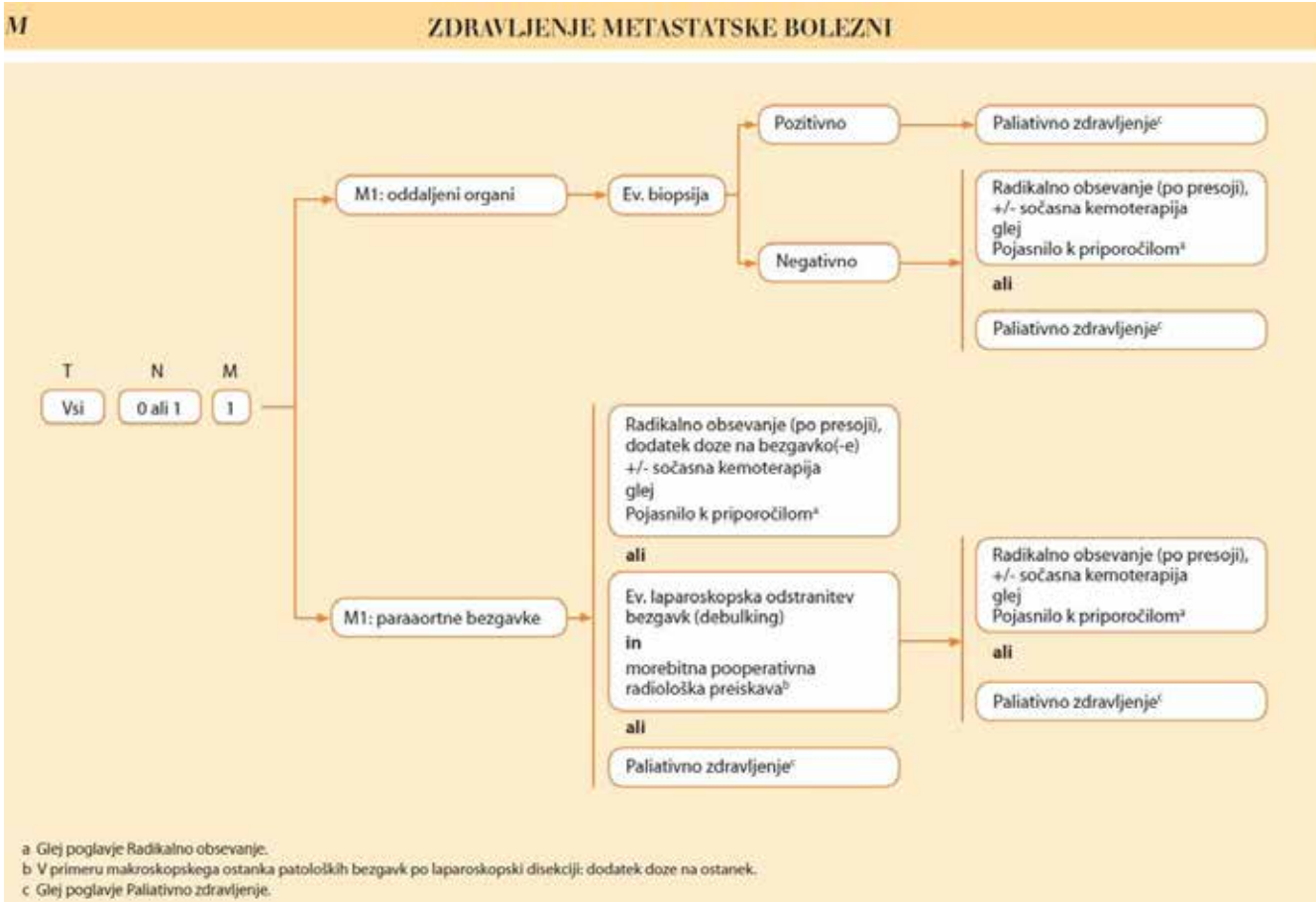
7. PALIATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Bolnice, ki imajo ob diagnozi prisotne oddaljene zasevke ali je prišlo pri njih do ponovitve bolezni, so praviloma neozdravljive, z redkimi izjemami v primeru ponovitve bolezni centralno

v medenici, kjer je možna radikalna kirurgija ali radikalno obsevanje. Ponovitev bolezni je lahko tudi lateralno v medenici in/ali izven medenice. V slednjem primeru so najpogostejša mesta ponovitve paraaortne bezgavke, pljuča, jetra in/ali kosti (najpogosteje predel torako-lumbalne hrbtenice). Primarno metastatskih bolnic z rakom materničnega vratu je okoli 5 %, medtem ko pri 15 % do 61 % bolnic pride do ponovitve bolezni s pojavom metastaz po zaključnem zdravljenju. Verjetnost ponovitve je odvisna od izhodiščnega stadija bolezni, največja je znotraj prvih dveh let po diagnozi.

7.1 PALIATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Vloga zdravljenja s sistemsko kemoterapijo je paliativna. Glede na številne dosedanje raziskave je najbolj učinkovita kemoterapija na osnovi platine. V retrospektivni analizi treh GOG raziskav se je izkazalo, da obstaja 5 neodvisnih dejavnikov, ki napovedujejo odgovor na kemoterapijo. Na zdravljenje slabše odgovorijo bolnice, ki so črne rase, so v slabem stanju zmogljivosti, imajo ponovitev v medenici ter so predhodno prejele radiosenzibilizator (tedenski odmerek cisplatina v sklopu radiokemoterapije) in/ali če je prosti interval med diagnozo in prvo ponovitvijo bolezni manj kot 12 mesecev. Izoblikovali so Moorov prognostični indeks, ki glede na število zgoraj omenjenih rizičnih dejavnikov bolnice razdeli v nizko rizične (0–1 dejavnik), srednje rizične (2–3 dejavniki) in visoko rizične (4–5 dejavnikov). Glede na to je lahko odgovor na kemoterapijo od 13 % do 43 %, preživetje brez napredovanja bolezni med 3 in 7 meseci ter celokupno preživetje od 5,5 do 12 mesecev.



Slika 8: Algoritem zdravljenja metastatske bolezni

Leta 2005 in 2014 sta bili objavljeni raziskavi GOG-169 (primerjava kombinacije cisplatina in paklitaksela proti cisplatinu v monoterapiji) in GOG-179 (kombinacija cisplatina in topotekana proti cisplatinu v monoterapiji), ki sta potrdili, da je kemoterapija s cisplatinom v kombinaciji s paklitakselom ali topotekanom bolj učinkovita od cisplatina v monoterapiji, ki je bil do takrat osnova zdravljenja metastatske bolezni. Raziskava GOG-179 je poleg podaljšanja časa brez napredovanja bolezni z 2,9 na 4,6 meseca pokazala tudi podaljšanje celokupnega preživetja s 6,5 na 9,4 meseca.

Leta 2009 je bila objavljena raziskava GOG-204, v kateri so primerjali štiri različne kombinacije kemoterapije, in sicer cisplatin in paklitaksel proti cisplatinu in vinorelbinu, cisplatinu in gemcitabinu ter cisplatinu in topotekanu pri bolnicah z metastatskim/recidivnim RMV. Raziskava je bila predčasno zaključena, saj med skupinami ni bilo statistično značilnih razlik v odstotkih odgovorov, času brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju. Na osnovi te raziskave se v zdravljenju metastatske bolezni lahko odločimo za kateregakoli od zgoraj opisanih kombinacij.

Leta 2014 je bila objavljena raziskava GOG-240, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim/recidivnim RMV, zdravljene s kemoterapijo (kombinacija cisplatin + topotekan ali paklitaksel + topotekan) z ali brez dodatka biološkega zdravila bevacizumab. Slednji je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku za nastanek žil (angl. vascular endothelial growth factor – VEGF). Bolnice so bile v raziskavi zdravljene do progressa bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, med katere sodijo tudi pojav fistul in/ali tromboembolični dogodki. Primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali dodatek bevacizumaba podaljša preživetje in ali je pri bolnicah, ki so že predhodno (v sklopu primarnega zdravljenja ob radioterapiji) prejele cisplatin, kombinacija paklitaksela in topotekana učinkovitejša od standardne kemoterapije (paklitaksel in cisplatin). Rezultati raziskave so pokazali podobno učinkovitost obeh kombinacij kemoterapije (HR (angl. hazard ratio) oz. razmerje tveganj = 1,2). Dodatek bevacizumaba je pri obeh kombinacijah kemoterapije pomembno podaljšal celokupno preživetje (17 mesecev proti 13 mesecev). Z dodatkom bevacizumaba je bilo več objektivnih odgovorov na zdravljenje (49 % proti 36 %) in tudi podaljšano preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 6 mesecev). Kasneje je bila objavljena tudi prospektivna analiza Moorovih kriterijev, ki je pokazala, da je bevacizumab značilno bolj učinkovit pri visoko in srednje rizični skupini (HR = 0,54 in 0,67), medtem ko je dobrobit v nizko rizični skupini minimalna (HR = 0,96). Pri zadnji skupini bolnic je upravičeno, da se v primeru prisotnih neželenih sopojavov zdravljenja s kemoterapijo za dodatek bevacizumaba ne odločimo. V podanalizi raziskave GOG-240 dodatek bevacizumaba sicer ni poslabšal kvalitete življenja, je pa bil povezan z večjim odstotkom neželenih sopojavov, kot so arterijska hipertenzija, tromboembolični zapleti, gastrointestinalne ali genitourinarne fistule. Do pojava genitourinarnih fistul je prišlo pri 6 % bolnic – v vseh primerih so bile bolnice predhodno zdravljene z obsevanjem.

Večina bolnic z metastatskim/recidivnim RMV je v sklopu predhodnega zdravljenja s kemoradioterapijo že prejela cisplatin, zato so v raziskavi JCOG-0505 standardno kombinacijo cisplatina in paklitaksela, ki je veljala za standard do leta 2015, primerjali s kombinacijo karboplatina in paklitaksela. Pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene s kemoradioterapijo s cisplatinom, je raziskava pokazala primerljivo učinkovitost kombinacije karboplatina in paklitaksela; med skupinama ni bilo značilnih razlik v deležu objektivnih odgovorov (60 % proti 63 %), medianem času brez napredovanja bolezni (6,2 meseca proti 6,9 meseca) in medianem celokupnem preživetju (17,5 meseca proti 18,3 meseca). Prednost karboplatina pred cisplatinom je v tem, da povzroča manj

neželenih učinkov: manj nevtropenij gradusa 3-4, manj febrilnih nevtropenij, manj okvar ledvične funkcije gradusa 3-4 in manj slabosti/bruhanja. V raziskavi JCOG-0505 so le v podskupini bolnic, ki predhodno še niso prejele cisplatina, dokazali dobrobit kombinacije s cisplatinom v celokupnem preživetju (23 mesecev proti 13 mesecev), v primerjavi s kombinacijo s karboplatinom.

Glede na raziskavi GOG-240 in JCOG-0505 je danes standardno zdravljenje metastatskega/recidivnega RMV kemoterapija s paklitakselom v kombinaciji s platino in dodatkom bevacizumaba. Vsekakor je pri odločitvi za uvedbo sistemskega zdravljenja treba upoštevati tudi stanje zmogljivosti bolnic, simptome bolezni, simptome po predhodni sistemski terapiji, želje bolnic in pričakovane stranske učinke sistemskega zdravljenja.

Glede na izsledke raziskav je možno ob nadaljnjem napredovanju bolezni tudi ponovno sistemsko zdravljenje. V teh primerih je za odločitev o vrsti sistemskega zdravljenja treba ponovno upoštevati že predhodno omenjene dejavnike. Prav tako je treba upoštevati, kakšen je bil odgovor na predhodno zdravljenje in koliko časa je odgovor trajal. Glede vrste morebitnega ponovnega sistemskega zdravljenja je podatkov iz literature zelo malo. Poleg kemoterapije s platino prihajajo v poštev tudi drugi citostatiki v monoterapiji: paklitaksel, docetaksel, topotekan, vinorelbin, pemetreksed, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin, etopozid, ifosfamid in irinotekan. Pričakovati je objektivni odgovor med 8 % do največ 30 %, pričakovan čas brez napredovanja bolezni je 2 do 5 mesecev. Glede na zgoraj omenjena dejstva so odgovori na ponovno kemoterapijo slabi, običajno gre za delne in kratkotrajne odgovore in to na mestih, ki niso bila predhodno obsevana. Dobrobit je pričakovana predvsem pri bolnicah, ki ostajajo v dobrem splošnem stanju in pri katerih je od predhodne sistemске terapije minilo vsaj leto dni. Vedno pride v poštev tudi možnost zdravljenja z najboljšim možnim podpornim zdravljenjem.

Glede na trenutno slabo učinkovitost sistemskega zdravljenja, ki je prav zato uvrščena med paliativno zdravljenje, z nestrpnostjo pričakujemo nove pristope k zdravljenju metastatskega/recidivnega RMV. V teku je multicentrična, observacijska raziskava CECILIA, iz katere bomo pridobili več podatkov glede varnosti bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. V tej raziskavi bo tudi možno nadaljevati bevacizumab kot vzdrževalno terapijo.

V prihodnosti si veliko obetamo od imunoterapije, ki se že uporablja pri več različnih vrstah metastatskega raka. Ameriška agencija za zdravila FDA je leta 2017 odobrila zdravljenje s pembrolizumabom v primeru potrjene visoke mikrosatelitne nestabilnosti (angl. MSI = microsatellite instability) pri različnih metastatskih tumorjih, tudi RMV. Pembrolizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti PD-1 (angl. programmed cell death protein-1), ki se nahaja na površini limfocitov T. Z vezavo na PD-1 pembrolizumab odpravi zavoro imunskega sistema, ki jo povzročajo tumorske celice, ki imajo na površini antigen PD-L1 (angl. programmed cell death protein ligand-1), s katerim se tumorske celice vežejo na PD-1 na limfocitu T. Pembrolizumab z vezavo na PD-1 prepreči/prekine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Zdravilo je FDA za bolnice z RMV odobrila na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-158, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim RMV, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom, potem ko je prišlo pri njih do progressa ali neprenašanja po ≥ 1 liniji standardnega zdravljenja. Objavljeni so bili preliminarni rezultati pri prvih 47 vključenih bolnicah. Po spremljanju bolnic vsaj 18 tednov je bil dosežen objektivni odgovor v 17 %, pri 15 bolnicah, ki so bile spremljane več kot 27 tednov, pa celo 27 %. V EU zdravljenje z imunoterapijo pri metastatskem RMV trenutno ni del standardnega zdravljenja, se pa že priporoča testiranje na prisotnost MSI v primeru metastatske bolezni.

7.2 PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI

Ključni namen paliativnih operativnih posegov je, da izboljšamo kakovost življenja bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu (RMV), pri katerih je specifično onkološko zdravljenje izčrpano. Odločitev o vrsti in načinu posega je odvisna od razširjenosti bolezni, splošnega stanja bolnice in kliničnih težav. Kirurški postopki variirajo od minimalnih invazivnih posegov do obsežnih in kompleksnih operacij.

Najpogostejša klinična stanja, pri katerih se odločimo za paliativne kirurške posege, so hidronefroza, zapora črevesa ali lokalna razširitev in nekroza tumorja v medenici, ki povzročata kronične krvavitve, močne bolečine, fistule ipd.

7.2.1 HIDRONEFROZA

Hidronefroza pri RMV nastane zaradi zapore sečevodov, lahko kot posledica brazgotin po kirurškem posegu ali obsevanju ali pa zaradi vraščanja oz. pritiska tumorja v medenici. Razbremenitev lahko naredimo s perkutano nefrostomo ali z vstavitvijo katetra (opornice) v sečevode, kadar je to tehnično izvedljivo. Mnenje o tem, katera naj bo prva metoda izbora, je med urologi deljena, odločitev pa je odvisna od splošnega stanja bolnice, stanja maligne bolezni in spremljajočih obolenj.

7.2.2 ZAPORA ČREVESA

Pri RMV lahko nastane zapora črevesa kot posledica benignih stanj po zdravljenju (brazgotine po operaciji ali obsevanju) ali zaradi napredovalega tumorja v medenici in trebuhu, kar je redkeje. Pri maligni zapori črevesa najprej poskusimo s konzervativnimi načini zdravljenja, tj. z vstavitvijo nazogastrične sonde, klistiranjem ter intravenskim nadomeščanjem tekočin in elektrolitov. Takšen pristop zadošča le pri okoli petini bolnic. Pri ostalih, pri katerih z navedenimi postopki ne dosežemo izboljšanja kliničnega stanja v 48 do 72 urah, so indicirani kirurški posegi, ki pa so pri bolnicah z napredovalo maligno boleznijo povezani z visoko obolevnostjo. Podatki v literaturi o uspešnosti kirurških posegov pri maligni zapori črevesa v smislu lajšanja simptomov, izboljšanja kvalitete življenja, ponovitve zapore ter o pooperativni obolevnosti in umrljivosti se zelo razlikujejo in ne omogočajo jasnega kliničnega zaključka. Odločitev o načinu obravnave bolnic z maligno zaporo črevesa in odločitev o kirurškem zdravljenju naj bo zato vedno multidisciplinarna.

Sama tehnika kirurškega posega pri maligni zapori črevesa je odvisna od vzroka in anatomske lege obstrukcije. V primerih manj razširjene bolezni lahko tumor izrežemo z zdravimi robovi, kar da tudi najboljše rezultate. Kadar to ni izvedljivo, naredimo obvod, v primeru, da tudi to ni mogoče, pa naredimo ileostomo ali kolostomo. Izid slednjih tehnik je slabši, vendar predvsem na račun bolj razširjene maligne bolezni (obsežna karcinoma), ki onemogoča drugačne vrste posegov.

Kadar zaradi splošnega slabega stanja bolnice večji kirurški posegi niso možni, lahko klinične težave zaradi maligne zapore črevesa ublažimo z manjšimi in manj invazivnimi posegi, kot je vstavitvev perkutane gastrostome, ki ublaži slabost in bruhanje, vendar je lahko moteča za bolnico. Pri obstrukciji v področju rektuma in kolona lahko vstavimo kovinske opornice s primerljivimi rezultati, kot jih dosežemo z operativnimi posegi, čeprav podatki o kakovosti življenja niso jasni. Pogosto je treba poseg ponoviti, najpogostejši zaplet pa je perforacija črevesa.

7.2.3 PALIATIVNA PELVIČNA EKSETERACIJA

Je najbolj obsežen kirurški poseg v ginekologiji, ki zajema

odstranitev vseh medeničnih organov (sečni mehur, danka, nožnica, sečnica, zunanje spolovilo in zadnjik) ter rekonstrukcijo medeničnega dna, izpeljavo kolostome in izpeljavo drenaže urina. Originalno metodo je prvi izvedel in opisal Brunshwig leta 1948. Obstajajo tudi manj obsežne variante sprednje pelvične eksenteracije (ohranimo danko) in zadnje pelvične eksenteracije (ohranimo mehur).

Mnenja, ali ima ta poseg mesto v sodobni onkologiji, so deljena. Namen paliativnih postopkov je lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja, zato nasprotniki pelvične eksenteracije menijo, da ne moremo govoriti o paliativnem postopku, saj okrevanje traja 3 do 6 mesecev, ob dejstvu, da gre za bolnice, pri katerih je pričakovano preživetje kratko. Drugi avtorji poročajo o izboljšani kakovosti življenja pri 67–90 % bolnic. Poseg pri napredovalem ali ponovljenem RMV je povezan z visokim deležem zapletov (56,9 %) in s perioperativno umrljivostjo 5,5 %.

Zagotovo je za tovrsten poseg pomembna jasna izbira bolnic. Kandidatke so bolnice z lokalno napredovalim RMV z izrazitimi kliničnimi težavami, kot so nekroza tumorja, fistule, kronične krvavitve in močna bolečina, ki jih z drugimi metodami zdravljenja ne moremo zadovoljivo ublažiti, in ki nimajo oddaljenih zasevkov. Opisano dvoletno preživetje pri bolnicah z recidivom RMV je 10,5 %. V nedavno objavljeni raziskavi naj bi se 79 % bolnic z napredovalimi ginekološkimi raki eno leto po opravljeni pelvični eksenteraciji ponovno odločilo za ta poseg.

7.3 PALIATIVNO OBSEVANJE

Bolnice z napredovalo, neozdravljivo boleznijo, s prisotno klinično simptomatiko, lahko zdravimo s paliativnim obsevanjem. Takšen način zdravljenja pride v poštev tako pri lokalno napredovali bolezni, primarno metastatski bolezni, kakor tudi v primeru ponovitve bolezni. Namen takšnega zdravljenja je lajšanje prisotnih kliničnih simptomov/znakov in s tem izboljšanje kvalitete življenja. Čas zdravljenja je kratek, bolnice obsevamo z manjšim številom frakcij, z višjim dnevnim odmerkom. Metaanalize so pokazale enako učinkovitost kratkih in dolgih režimov obsevanja pri lajšanju bolečine zaradi zasevkov. Enaki so podatki za hemostiptično obsevanje.

Obsevanje se je izkazalo kot učinkovita metoda zdravljenja v primeru krvavitve iz materničnega vratu ali lokalnega recidiva. V švicarski retrospektivni študiji so dokazali zmanjšanje ginekološke krvavitve v 95 %. V 68 % je prišlo do popolne prekinitve krvavitve. Ob daljšem sledenju bolnic lahko pride do ponovne krvavitve, vendar je kar v 79 % učinek dolgotrajen. Podobni rezultati so bili predstavljeni tudi v korejski študiji, kjer so s paliativnim obsevanjem medenice s hipofrakcionacijo s 4 do 5 frakcijami po 5 Gy dosegli ugoden učinek na krvavitve v 93,8 % ter zmanjšanje medenične bolečine v 66,7 %. Primerljivi podatki so opisani v številnih retrospektivnih študijah z različnimi režimi hipofrakcionacije, dobrim učinkom na krvavitve in sprejemljivim deležem stranskih učinkov.

Tudi v primeru bolečine zaradi kostnih zasevkov ali pritiska tumorske formacije na oživčene strukture ima vlogo pri obravnavi bolnic paliativno obsevanje. Kar v dveh tretjinah pride do izboljšanja klinične simptomatike, v eni tretjini celo do popolnega odgovora, ob uporabi kratkih režimov obsevanja.

8. Rak materničnega vratu v nosečnosti

RMV, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek; po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1000 vseh RMV. Za Slovenijo nimamo registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti. Pojavnost tako lahko beležimo le iz popisov bolezni za posamezni

terciarni center, kjer take nosečnice obravnavamo, pa še to skozi daljše časovno obdobje. Tako smo v obdobju 2005–2017 v popisih bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo UKC Ljubljana našli le tri nosečnice z RMV.

Nedvomno predstavlja odkritje RMV v nosečnosti velik izziv, ki zahteva multidisciplinarni pristop, ginekologa onkologa, onkologa in perinatologa, s ciljem ozdravitve nosečnice in v primeru nadaljevanja nosečnosti zagotovitve najboljšega rezultata za plod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije, ki zadevajo tveganja za izid onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletov. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z RMV, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij RMV, želja po ohranitvi rodne sposobnosti oz. nosečnosti.

Pri večini nosečnic RMV odkrijemo v zgodnjih stadijih, IA–IB1 po FIGO klasifikaciji. Sama nosečnost naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju, upoštevaajoč dejstvo takojšnjega začetka zdravljenja. Podobno velja tudi za višje stadije. Gestacijska starost ob odkritju RMV tako predstavlja pomemben mejnik pri odločitvi za zdravljenje, nemalokrat pa vpliva tudi na odločitev ženske glede prekinitve ali nadaljevanja njene nosečnosti.

8.1 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE

Upoštevaajoč redkost pojavljanja RMV v nosečnosti težko govorimo o pravih priporočilih za postopke ob odkritem RMV, saj temeljijo na analizah manjših retrospektivnih serij ali posameznih primerov. Kljub temu pa v literaturi najdemo algoritme zdravljenja RMV v nosečnosti, ki upoštevajo stadij bolezni in gestacijsko starost, kot tudi željo po ohranitvi nosečnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO–ESTRO–ESP), v katerih so zavedena tudi osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti.

Stadij IA

Za stadij IA se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem tromesečju pa se omenjeno priporoča po končani nosečnosti.

Stadij IB1

Kadar je RMV odkrit na začetku nosečnosti oziroma znotraj prvega tromesečja, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključnim drugim tromesečjem. Pri mladih, ki imajo željo po ohranitvi rodnosti, se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanjo izpolnjeni kriteriji (velikost tumorja ≤ 2 cm, negativne medenične bezgavke, histološko ploščatocelični ali s HPV povezan adenokarcinom), ter s tem ohranitev rodne sposobnosti. Ob odkritju RMV v tretjem tromesečju običajno nosečnost dokončamo s carskim rezom, če je možno po več kot 32 tednih nosečnosti, ter operacijo nadaljujemo z radikalno histerektomijo in pelvično/paraaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

8.2 ODLOŽITEV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Pri nosečnicah, ki želijo obdržati nosečnost, se moramo v zadnjih dveh tromesečjih odločiti o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so sicer opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti, vendar

je tveganje za splav po taki operaciji izjemno veliko. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega tromesečja ali v začetku tretjega tromesečja naj bi bila relativno sprejemljiva pri majhnih tumorjih s počasnim progresom. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja tako ne bi bila daljša od 12 tednov. Tveganje za recidiv zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okrog 5 %, podobno kot pri nenosečih bolnicah. V poštev prihaja zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je gestacija več kot 14 tednov. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod in sočasno opravljena radikalna histerektomija s pelvično/paraaortno limfadenektomijo.

Stadij IB2 do IVA

Prekinitve nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je najpogostejša izbira ob odkritju RMV v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Zato je obvezna slikovna diagnostika z magnetno resonanco, številni avtorji pa poročajo o kirurškem stagingu, ki ga lahko varno izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od 6 tednov. V primeru daljše odložitve onkološkega zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je minilo več kot 14 tednov nosečnosti. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod s carskim rezom in nadaljevano zdravljenje z radiokemoterapijo.

8.3 NEOADJUVANTNA KEMOTERAPIJA PRI RMV V NOSEČNOSTI

Podatki o neoadjuvantni kemoterapiji pri zdravljenju RMV v nosečnosti so, glede na redkost primerov, skopi, vendar zdravljenje s kemoterapijo v nosečnosti obstaja že od zgodnjih 50-ih let.

Teratogenost kemoterapije predstavlja največjo dilemo pri njeni uporabi v nosečnosti, pojav teratogenosti pa je odvisen od tromesečja nosečnosti, vrste kemoterapevtika, doze in zmožnosti prehajanja preko posteljice. Aplikacija v prvem tromesečju, v času organogeneze, lahko pripelje do odmrtja ploda ali hudih malformacij, medtem ko v višji nosečnosti lahko povzroča zastoj v rasti in nizko porodno težo. Zanimivo pa spremljanje otrok, rojenih materam, ki so bile v drugem ali na začetku tretjega tromesečja izpostavljene zdravljenju s kemoterapijo, ni pokazalo motenj v kognitivnih funkcijah, hematoloških ali imunoloških bolezni.

Cisplatin je najpogosteje uporabljen pri zdravljenju RMV, vendar njegova farmakokinetika v nosečnosti ni povsem znana. Fiziološke spremembe v nosečnosti lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev in presnovo cisplatina. Omejeno je tudi znanje o prehajanju skozi fetomaternalno bariero. Večina poročil o njegovi uporabi v nosečnosti temelji na manjših retrospektivnih serijah ali pa kot poročila o primerih. Marnitz je med prvimi primerjal koncentracije cisplatina v materini krvi, plodovnici in popkovnih žilah ter v fetalnem okolju ugotovil polovico nižje koncentracije cisplatina v primerjavi s koncentracijami v materini krvi. Kohler je leta 2015 poročal o neoadjuvantnem zdravljenju s cisplatinom pri 21 nosečnicah z invazivnim RMV, ki so v povprečju prejele 3 cikluse cisplatina. Ugotavljal je nižje koncentracije cisplatina v plodovnici in popkovnični krvi, vsi otroci so bili živorojeni in v času sledenja (med 7 in 88 meseci) brez sprememb v mentalnem razvoju ter brez hematoloških, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar.

8.4 DOKONČANJE PORODA PRI ODLOŽENEM ZDRAVLJENJU RMV

Način dokončanja poroda pri RMV v nosečnosti je bil dolgo časa kontroverzna tema. Krvavitev in možnost diseminacije raka pri vaginalnem porodu sta le dva od razlogov proti vaginalnemu porodu, poročali pa so tudi o 13 primerih zasevanja raka v epiziotomijsko rano. Carski rez tako predstavlja prvo izbiro dokončanja poroda. Oddaljenost incizije od tumorja pri carskem rezu zmanjša tveganje za zgoraj opisane zaplete, obenem pa se operativni poseg lahko nadaljuje s standardnim radikalnim kirurškim zdravljenjem.

8.5 PREŽIVETJE OZIROMA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ODLOŽITVI STANDARDNEGA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri uporabe neoadjuvantne kemoterapije za odložitev standardnega onkološkega zdravljenja do zrelosti ploda. Nosečnice so bile v različnih stadijih bolezni od IBI do IIIB. Preživetje je bilo v nižjih stadijih dobro (ob različno dolgih časih sledenja) in slabše v višjih stadijih. Čeprav se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z RMV, moramo take rezultate jemati previdno in jih primerno predstaviti nosečnici. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7 % celokupnem preživetju v času sledenja med 7 in 88 meseci.

Odkritje RMV v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja. V primeru odložitve le-tega na račun nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija, vendar moramo ta priporočila kljub spodbudnim onkološkimi in perinatološkimi rezultatom zaradi majhnih serij obravnavati previdno. Vsako nosečnico moramo v tej luči obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

9. OHRANJANJE RODNE SPOSOBNOSTI PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu se v približno 40 % pojavi pri ženskah v rodnem obdobju, kar je v zadnjih desetletjih vodilo v povečano zanimanje za konzervativne načine zdravljenja, še posebej v primerih zgodnje bolezni.

Trenutno je največ pozornosti namenjene kirurškemu zdravljenju, ki ohranja organe, kot sta konizacija in trahelektomija, v povezavi z laparoskopsko limfadenektomijo. Poleg tega se pojavljajo tudi poskusi neoadjuvantne kemoterapije za zmanjšanje večjih tumorjev pred operativnim posegom z namenom ohranjanja rodne sposobnosti, ki pa so trenutno omejeni na redke centre.

V Sloveniji uporabljamo priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih (≤ 2 cm), v primeru histološko potrjenega planocelularnega karcinoma (ali adenokarcinoma, ki je povzročen s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma > 2 cm ter pri neobičajnih histoloških tipih, pri katerih ima bolezen praviloma agresivnejši potek, ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radiokemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti.

9.1 MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA Z OHRANJANJEM RODNE SPOSOBNOSTI GLEDE NA STADIJ BOLEZNI

Stadij IA1 in IA2, N0 brez limfovaskularne invazije

Pri zdravljenju mikroskopskih tumorjev je konizacija prva izbira tako za diagnostične kot za terapevtske namene. Če so pri konizaciji doseženi robovi v zdravo, lahko konizacija predstavlja dokončno zdravljenje. Rezultati kažejo, da pri bolnicah, starih manj kot 40 let, pri tovrstni bolezni ni bilo razlik v preživetju, če so bile zdravljene samo s konizacijo v primerjavi s trahelektomijo ali histerektomijo. V poštev pride tudi enostavna trahelektomija.

Stadij IA1 in IA2, N0 z limfovaskularno invazijo

Bolnice z rakom materničnega vratu stadija IA1 in IA2 z limfovaskularno invazijo v reproduktivnem obdobju so lahko kandidatke za ohranitev rodne sposobnosti. V poštev pride radikalna trahelektomija tip A, opcijsko pa tudi enostavna trahelektomija ali konizacija. Če gre pri njih za povečano tveganje za razširjenost bolezni v bezgavkah, je smiselno opraviti disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke, nekateri avtorji opisujejo tudi paraaortno limfadenektomijo.

Stadij IBI, N0 z ali brez limfovaskularne invazije

Pri stadiju IBI je običajna izbira zdravljenja radikalna kirurgija. V primeru ohranjanja rodne sposobnosti je možna oblika zdravljenja tudi radikalna trahelektomija tipa B z disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke, vendar podatki kažejo, da tumorji, večji od 2 cm, predstavljajo pomembno povečano tveganje za ponovitev bolezni. Zato tovrstno zdravljenje ni priporočljivo in se trenutno opravlja le v eksperimentalne namene.

9.2 NAPREDOVALA BOLEZEN

Pri napredovali bolezni je zdravljenje izbire radikalna radioterapija s sočasno kemoterapijo, kar vodi v izgubo rodne sposobnosti. Pojavljajo se poskusi neoadjuvantne kemoterapije s konzervativnim kirurškim posegom. Pri karcinomih velikosti > 2 cm (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) pride v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja velikosti tumorja pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti tumorja > 2 cm pri večini (89 %) bolnic omogoča ohranitev rodne sposobnosti, saj je po zaključenem zdravljenju zanosilo 31 % bolnic, bolezen pa se je ponovila pri 8 % bolnic. V zadnjem članku, ki obravnava to problematiko, je opisanih 86 tovrstnih primerov, kjer so opažali živorojene otroke pri 40 % bolnic, pri čemer je bilo 30 % prezgodnjih porodov.

Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti se lahko izvaja le v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem. Pred pričetkom zdravljenja z namenom ohranitve rodne sposobnosti morajo imeti bolnice možnost svetovanja ginekologov, usmerjenih v reprodukcijo. Po zaključenem zdravljenju je potreben reden in skrben nadzor. Ženskam, ki se po primarni operaciji – trahelektomiji odločijo zanositi, je še pred zanositvijo treba narediti laparoskopsko abdominalno cerklažo, ki bistveno poveča možnosti donositve.

LITERATURA

- Šegedin B, Merlo S, urednika. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Državni program Zora - Onkološki inštitut, 2019.



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.

Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma

Ahčan Uroš¹, Bertenjev Igor², Benedičič Ana³, Bremec Tomi⁴, Dugonik Aleksandra⁵, Grošelj Aleš⁶, Grebenšek Nataša⁷, Hočevar Marko⁸, Jančar Boris⁸, Luzar Boštjan⁹, Mervic Lilijana¹⁰, Ocvirk Janja⁸, Pižem Jože⁹, Rogl Butina Mirjam², Planinšek Ručigaj Tanja⁴, Serša Gregor⁸, Stojanović Larisa¹¹, Stopajnik Neža⁴, Strojjan Primož⁸, Tlaker Vesna¹², Žgavec Borut⁴

¹UKC Ljubljana, Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino

²Dermatologija Bartenjev - Rogl, Ljubljana

³Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

⁴Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

⁵Oddelek za kožne in spolne bolezni, UKC Maribor

⁶Klinika za otorinolaringologijo in cervikalno kirurgijo, UKC Ljubljana

⁷Arsderma, dermatološki center, Ljubljana

⁸Onkološki inštitut Ljubljana

⁹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana

¹⁰Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Klinika Doktor 24, Ljubljana

¹¹Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Ljubljana

¹²Estetika Medart Ljubljana, Medicinski center Medartis Nova Gorica

Korespondenca: izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: jocvirk@onko-i.si

Poslano / Recieved: 21.3.2019

Sprejeto / Accepted: 20.4.2019

doi:10.25670/oi2019-008on

UVOD

Bazalnocelični karcinom uvrščamo med nemelanomski kožni rak in je najpogostejši med vsemi kožnimi raki. Predstavlja približno 75 % kožnega raka. Največkrat se pojavi na glavi. [1, 2].

Bazalnocelični karcinom je klinično izredno heterogena skupina tumorjev, ki rastejo počasi. Izredno redko zaseva. Ker je njegovo prepoznavanje in zdravljenje običajno dokaj enostavno le redko recidivira, praviloma takrat, kadar ga ne odstranimo v celoti [3]. Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom kože smo na podlagi objavljene literature in kliničnih izkušenj sestavili zdravniki različnih strok: dermatovenerologi, kirurgi, onkologi, otorinolaringologi in histopatologi. Namenjena so vsem zdravnikom, ki obravnavajo bolnike z bazalnoceličnim karcinomom. Njihov cilj je poenoten in kakovosten pristop pri prepoznavanju in zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma ter spremljanju bolnika po zaključenem zdravljenju.

VIRI

[1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.

[2] Incidenca raka v Sloveniji 2010. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2011.

[3] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na www.cancer.org.au/skincancerguides 19.4.2014.

INCIDENCA BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

V skupini nemelanomskega kožnega raka je bazalnocelični karcinom pri svetlopoltem prebivalstvu najpogostejši in obenem tudi najpogostejši med vsemi vrstami raka tako po svetu kot v Sloveniji. Njegova incidenca raste [1, 2, 3]. V skupini kožnih rakov predstavlja bazalnocelični karcinom približno 75 %. Njegova pojavnost je povezana z zemljepisno širino in je največja v bližini ekvatorja [2]. Podatki registrov držav o incidenci nemelanomskega kožnega raka niso zanesljivi, ker je zbiranje podatkov pomanjkljivo, klinična diagnoza pogosto ni histopatološko potrjena, poleg tega se bazalnocelični karcinom lahko pojavi na več mestih hkrati. Incidenčne stopnje se med državami razlikujejo za večkratnik. Najvišje ocenjena je bila leta 2002 incidenca v Avstraliji – 1.041/100.000 pri moških in 745/100.000 pri ženskah [4], v Združenih državah Amerike je bila 407/100.000 pri moških in 212/100.000 pri ženskah [5], na Nizozemskem je bila ocenjena incidenca 148/100.000 pri moških in 141/100.000 pri ženskah [6], v južnem Walesu (Velika Britanija) pa 128/100.000 pri moških in 105/100.000 pri ženskah [7]. Na Danskem so leta 2007 ocenili, da je incidenca 91,2/100.000 pri moških in 96,6/100.000 pri ženskah [8]. Na Nizozemskem se je incidenca v 35 letih trikratno povečala [6]. Raziskave kažejo večanje incidenčne stopnje bazalnoceličnega karcinoma s starostjo povsod po svetu, kar pripisujejo popolnejšemu prijavljanju bolezni in večji ogroženosti zaradi dejavnikov tveganja in ne le staranju prebivalstva. V Sloveniji je po podatkih nacionalnega registra raka leta 2006 z bazalnoceličnim karcinomom zbolelo 840 moških (85,2/100.000) in 916 žensk (89,6/100.000). V petletnem obdobju, od 2001-2005 je bilo registriranih 5.910 novih primerov bazalnoceličnega karcinoma, kar je predstavljalo 78,6 % delež v skupini nemelanomskega kožnega raka. Na glavi jih je vzniknilo 75 % [3]. Leta 2012 je bilo prijavljenih 1.870 histopatološko oziroma citološko potrjenih primerov bazalnoceličnega karcinoma [9]. Incidenca je tudi v Sloveniji močno podcenjena. Tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma je 10-krat večje pri bolnikih s presajenim organom v primerjavi s splošno populacijo [10]. Bazalnocelični karcinom zelo redko zaseva, ocenjeno tveganje za zasevanje je manj kot 0,1 % [11].

VIRI

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64: 9-29.
- [4] Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: 484-501.
- [5] Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2007
- [6] NCCI Non-melanoma Skin Cancer Working Group. The 2002 national non-melanoma skin cancer survey. Melbourne: National Cancer Control Initiative, 2003.
- [7] Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30: 774-8.
- [8] Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol*. 2011;91: 24-30.
- [9] Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353: 2262-9.
- [10] Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of non melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127: 2190-8.
- [11] Incidenca raka v Sloveniji 2012. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2013.
- [12] Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 1-17.

patients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 1-17.

[13] Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2005; 9: 10-5.

ETIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Kljub veliki pogostnosti etiologija bazalnoceličnega karcinoma še vedno ni v celoti pojasnjena. Lezije so klinično zelo raznolike in pojav različnih kliničnih oblik je značilno povezan s starostjo bolnika: pri bolnikih do 40 let je pogostejši površinsko rastoči, pri starejših pa je bistveno več nodularnega bazalnoceličnega karcinoma [1, 2].

V zadnjih letih prevladuje mnenje, da se primarna sprememba zgodi v interfolikularnih zarodnih celicah, morda pa tudi v matičnih celicah folikularnega aparata – vsekakor pa naj bi bila klinična raznolikost odsev pluripotentnosti matičnih celic [3, 4]. Tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma je odvisno tako od genetske predispozicije kot od izpostavljenosti dejavnikom tveganja. Zbolevajo predvsem svetlopolti ljudje in to mnogo pogosteje, kot bi pričakovali le glede na fototip [5, 6]. Po prvem bazalnoceličnem karcinomu ima bolnik bistveno večje tveganje za nadaljnje bazalnocelične karcinome [7]. Najpogostejši znani dejavniki tveganja poleg genetske predispozicije so:

- izpostavljanje ultravijoličnim (UV) žarkom: kritična sprememljivka, ki določa pogostnost bazalnoceličnega karcinoma in verjetno tudi zgodnje pojavljanje,
- imunosupresivna stanja (najpogosteje po presaditvah organov, a tudi po PUVA fotokemoterapiji) [4],
- arzen,
- izpostavljenost ionizirajočemu sevanju,
- brazgotine.

Mutacije genoma (ki so prirojene, lahko pa jih lahko sprožijo drugi dejavniki, v prvi vrsti izpostavljanje UV- in ionizirajočemu sevanju):

- motena regulacija celične rasti in diferenciacije. Osnovna, verjetno nujno potrebna motnja je aktivacija SHH poti (angl. sonic hedgehog, ježkova pot), ki se običajno razvije ob mutaciji tumorskega supresorskega gena PTCH1, ki okvarjen ne more več zavirati transmembranske beljakovine SMO (angl. smoothed) in transkripcijskih faktorjev navzdol po poti (GLI, angl. glioma associated oncogene), ki inducirajo ciljne gene SHH poti. Ti so vključeni v proliferacijo [8, 9]. Mutacija PTCH1 gena je prisotna praktično v vseh primerih sindroma bazalnoceličnega nevusa (Gorlinovega sindroma), zelo pogosta pa je tudi pri sporadičnih primerih bazalnoceličnega karcinoma;
- poleg mutacije PTCH1 gena pri deregulaciji SHH poti sodelujejo tudi drugi geni a precej redkeje. Opisane so tudi mutacije beljakovine SMO in SHH [10] ter tudi izguba/mutacija tumorske supresorske beljakovine p53 [3];
- motena regulacija proteinov, ki zaznavajo in popravljajo poškodbe DNK pri xerodermi pigmentosum [11]. Praviloma je prisotna tudi motnja v SHH poti;
- moteno vzdrževanje telomere, na primer pri hipoplaziji hrustanca in las.

VIRI

- [1] Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* 2006; 19: S127-S147.
- [2] Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) . a guide to clinical management in Australia.

Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008.

- [3] Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgard R. Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*, 2012; 122: 455-63
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. NCCN guidelines version 2.2013.
- [5] Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2007; 11: 19-30.
- [6] Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetic and risk factors for basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2006; 154: 5-7.
- [7] Telfer R, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 35-48.
- [8] Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 885-8.
- [9] Heitzer E, Lassacher A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2872-81.
- [10] Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOUH, SUFUH and p53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005; 152: 43-51.
- [11] Young LC, Listgarten J, Trotter MJ, Andrew SE, Tron VA. Evidence that dysregulated DNA mismatch repair characterizes human nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2008; 158: 59-69

KLINIČNE LASTNOSTI BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Bazalnocelični karcinom se pojavlja najpogosteje na soncu izpostavljenih predelih kože predvsem pri posameznikih s svetlejšo poltjo. Do 80 % vseh tumorjev je na področju glave in vratu [1]. Približno 15 % se jih razvije na področju ramen, hrbta in prsnega koša [2]. Lahko pa se pojavi kjerkoli na koži, med redkimi lokacijami so na primer dlani in podplati, spolovilo in perianalni predel. Bazalnocelični karcinom se lahko razvije v do 20 % organoidnih nevusov, zelo redko v epidermalnih nevusih in nekaterih benignih kožnih tumorjih [3].

Multipli bazalnocelični karcinomi se lahko razvijejo pri sindromu bazalnoceličnega nevusa (sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma ali Gorlinov sindrom) in pri nekaterih redkejših sindromih kot so Bazexov sindrom (Bazex-Dupré-Christolov sindrom), Rombov sindrom, McKusickov sindrom in xeroderma pigmentosum [4, 5, 6].

Klinično je opisanih več različnih podtipov, med katerimi mnogi slabo sovpadajo s histološkim tipom in niso specifični, na primer ulcus rodens. Po priporočilu francoske delovne skupine, klinične oblike bazalnoceličnega karcinoma razdelimo na tri podtip: nodularni, superficialni/površinsko rastoči in morfeiformni/sklerozirajoči [7].

Nodularni bazalnocelični karcinom se kaže kot papula ali nodus rožnate, rdeče ali biserne barve s teleangiektazijami na površini. Je najpogostejša klinična oblika, predstavlja približno 60 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Najpogostejši je na glavi, pojavlja se tudi na trupu in udih.

Superficialni ali površinsko rastoči tip je ploščat, tanek, dobro omejen eritematoskvamozen plak. Predstavlja okrog 30 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Največkrat se pojavi na trupu. Je najpogostejša oblika pri ljudeh mlajših od 40 let.

Morfeiformni ali sklerozirajoči tip je čvrst, brazgotini podoben, belkast plak z nejasnimi robovi. Predstavlja približno 10 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Največkrat se nahaja na glavi.

Klinično ga je med vsemi tremi oblikami najtežje prepoznati. Pigmentacija in ulceracija se lahko pojavi pri vseh treh oblikah zato pigmentirani in ulcerirani bazalnocelični karcinom nista posebna klinična podtipa.

Diagnozo suma bazalnoceličnega karcinoma postavimo klinično. Točnost klinične diagnoze je ocenjena na 60-70 % [8, 9], zato jo lahko dopolnimo z dermatoskopskim pregledom, ki je zelo zanesljiv [10]. Diagnozo običajno potrdimo z biopsijo in histopatološko preiskavo. Natančna določitev histološkega tipa je možna le ob pregledu celotnega tumorja.

Bazalnocelični karcinom je običajno počasi rastoč tumor. Nekateri so lahko lokalno bolj agresivni in uničujejo okolne strukture (mišice, hrustanec, kosti). Takšne destruktivne tumorje imenujemo lokalno napredujoči bazalnocelični karcinomi. Do uničenja okolnih struktur pogosto pride tudi zaradi zakasnelega zdravljenja tumorja, s katerim se je odlašalo več let. Lokalno napredovanje tumorja ocenimo s slikovnimi diagnostičnimi metodami (MR, CT).

Zasevki bazalnoceličnega karcinoma so zelo redki. Ocena incidence je vsekakor manj kot 0,1 %, natančneje natančneje od 0,0028 % do 0,1 %. Verjetnost za zasevke narašča z velikostjo tumorja [11, 12]. Zasevki se najpogosteje pojavijo v regionalnih bezgavkah, sledijo pljuča in jetra. Prognoza metastatske bolezni je zelo slaba s preživetjem med 8 meseci in 3,6 leta [13].

VIRI

- [1] Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B: Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 147: 41-47 2002
- [2] Maafs E, De la Barreda F, Delgado R, et al.: Basal cell carcinoma of trunk and extremities. *Int J Dermatol*. 36: 622-628 1997
- [3] Goldstein GD, Whitaker DC, Argenyi ZB, Bardach J: Basal cell carcinoma arising in a sebaceous nevus during childhood. *J Am Acad Dermatol*. 18: 429-430 1988.
- [4] Leppard BJ: Skin cysts in the basal cell naevus syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 8: 603-612 1983
- [5] Tsao H: Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol*. 137: 1486-1492 2001
- [6] Eisner JM, Russell M: Cartilage hair hypoplasia and multiple basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 54: S8-10 2006
- [7] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312-29.
- [8] Presser SE, Taylor JR: Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 16: 988-990 1987
- [9] Green A, Leslie D, Weedon D: Diagnosis of skin cancer in the general population: clinical accuracy in the Nambour survey. *Med J Aust*. 148: 447-450 1988.
- [10] Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Rauti M, Zaluudek I. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatology Pract Concept* 2014; 4: 11-24.
- [11] Vu A, Laub D Jr. Metastatic Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty*. 2011 Apr 29; 11: ic8.
- [12] Lo JS, Snow SN. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-719.
- [13] Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Aug-Dec;23(3-4): 389-402

DERMATOSKOPIJA IN DRUGE OBLIKE SLIKOVNE DIAGNOSTIKE

Pri diagnosticiranju bazalnoceličnega karcinoma lahko klinično diagnozo dopolnimo z različnimi slikovnimi tehnikami. Najbolj uporabljana je dermatoskopija [1].

Značilni dermatoskopski kriteriji za bazalnocelični karcinom so [2, 3, 4]:

- razvejane teleangiektazije,
- drobne povrhnje teleangiektazije,
- modro-sivi globuli,
- modro-siva jajčasta gnezda,
- drobne črnikaste pike (angl. »in focus« dots),
- strukture, ki spominjajo na leseno kolo ali javorjev list (angl. spoke wheel areas in leaf-like areas): nežno rjavo do sivo modrikasto obarvane nepravilno oblikovane koncentrične strukture različnih barv,
- razjede (običajno opazne kot kruste) in
- svetleča se belo-rdeča nestrukturirana področja.

Kombinacije omenjenih kriterijev v dermatoskopski sliki bazalnoceličnega karcinoma so odsev različnih dejavnikov: histopatološkega podtipa, ki je najpomembnejši dejavnik, starosti, fototipa in spola [5, 6].

Dermatoskopija postaja nenadomestljiv del dermatološkega armamentarija. Poročana natančnost pri diagnosticiranju bazalnoceličnega karcinoma je med 95 in 99 % [4]. V rokah izkušenega strokovnjaka je torej zelo zanesljiva. Sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike lahko zadošča za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

Z leti uporabe in pridobljenimi izkušnjami jo vse pogosteje uporabljamo tudi:

- pri odločanju za vrsto terapevtskega posega - vse več je dokazov, da se histološki podtipi bazalnoceličnega karcinoma izrazijo v specifičnih dermatoskopskih vzorcih [4, 7],
- pri natančnejšem ocenjevanju potrebnega varnostnega robu pri kirurškem posegu: z oceno, ki je bistveno ustrežnejša kot le klinična, dosežemo manjši delež ponovitev ob optimalnejšem estetskem izidu [4],
- pri spremljanju odziva na nekirurško zdravljenje [4].

Razvijajo se tudi druge diagnostične tehnike, ki se uporabljajo in vivo. Zaenkrat največ obetata odbojna konfokalna (laserska) mikroskopija [8] in multifotonska (fluorescenčna) mikroskopija [9], poleg tega se tudi v dermatologiji pričanja uveljavljati optična koherentna tomografija [10]. V Sloveniji praktičnih izkušenj z njimi nimamo.

Bazalnocelični karcinom ima značilno dermatoskopsko sliko. Dermatoskopija je v rokah izkušenega strokovnjaka zelo zanesljiva diagnostična metoda. Sovpadanje značilne klinične in značilne dermatoskopske slike lahko zadošča za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee »Basal Cell Carcinoma« of the European Dermatology Forum (predvidoma veljavne do decembra 2015).
- [14] Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F. Dermoscopy improves accuracy of primary care physician to triage lesions suggestive of skin cancer. *Journal of clinical oncology* 2006; 24: 1877-82.
- [15] Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *International*

Journal of Dermatology 2008; 47: 1015-18.

[16] Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Rauti M, Zalaudek I. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatology Pract Concept* 2014; 4: 11-24.

[17] Tabanlıoğlu OD, Sahin S, , , , . Correlation between the dermoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24:1317-25.

[18] Zalaudek I, Moscarella E, Longo C, de Pace B, Argenziano G. The signature »pattern« of multiple Basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2012; 148:1106.

[19] Altamura D, Menzies SW, Argenziano G et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 67-75.

[20] Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A, Gill M, Marghoob AA, Gonzales S, Halpern AC. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *JAAD* 2005; 54: 638-43.

[21] Paoli J, Smedh M, Wennberg AM, Ericson MB. Multiphoton Laser Scanning Microscopy on Non-Melanoma Skin Cancer: Morphologic Features for Future Non-Invasive Diagnostics. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128, 1248-55.

[22] Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *BJD* 2015; doi: 10.1111/bjd.14042

HISTOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Bazalnocelični karcinom vznikne iz nediferenciranih pluripotentnih epitelnih celic (germinativnih celic), ki se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklov. Osnovna histološka značilnost bazalnoceličnega karcinoma so bazaloidne celice, ki praviloma rastejo v skupkih in jih obdaja vezivna stroma. Med epiteljskimi otočki in vezivno stromo so pogosto prisotni artefaktni prostori, ki so posledica skrčenja tkiva zaradi fiksacije. Razlikujemo med diagnostičnimi biopsijami (incizijska biopsija, punch biopsija, shave in kiretaža) in terapevtskimi ekscizijami (oziroma ponovnimi ekscizijami (reeksizijami) zaradi nepopolne predhodne odstranitve in/ali premajhne oddaljenosti tumorja od kirurškega roba. Vrsta vzorca določa obseg histoloških parametrov, ki bodo navedeni v končni histopatološki diagnozi. Pri diagnostičnih biopsijah praviloma opredelimo le tip bazalnoceličnega karcinoma, ostale parametre pa odvisno od možnosti (glede na velikost in orientacijo vzorca).

HISTOPATOLOŠKI TIPI BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Glede na način rasti tumorja razlikujemo med nizkorizičnimi in visokorizičnimi tipi bazalnoceličnega karcinoma. Visokorizični tipi so povezani v večjo verjetnostjo perinevralne invazije, lokalne ponovitve tumorja ob nepopolni odstranitvi oziroma odstanitvi z majhnim varnostnim robom in povečanim tveganjem (sicer še vedno zelo majhnim) za razvoj oddaljenih zasevkov, predvsem v pljučih. Med nizkorizične tipe uvrščamo površinsko rastoči in nodularni bazalnocelični karcinom, med visokorizične tipe pa mikronodularni in infiltrativni bazalnocelični karcinom ter bazoskvamozni karcinom.

Nizkorizični	Visokorizični
Površinsko rastoči/superficialni	Infiltrativni
Nodularni	Mikronodularni
Fibroepitelijski/Pinkusov	Bazoskvamozni

Tabela 1: Nizko- in visoko-rizični histološki tipi bazalnoceličnega karcinoma

POVRŠINSKO RASTOČI ALI SUPERFICIALNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Histološka značilnost površinsko rastočega ali superficialnega bazalnoceličnega karcinoma so skupki bazaloidnih celic, ki so v neposrednem stiku z epidermisom in/ali dlačnimi folikli. Dodatne tridimenzionalne analize so potrdile medsebojno povezanost navidezno ločenih bazaloidnih skupkov, zato je izraz »multifokalni bazalnocelični karcinom«, ki se še vedno uporablja kot sinonim za površinsko rastoči/superficialni tip bazalnoceličnega karcinoma, neustrezen. Bazaloidni skupki so pogosto različnih oblik in velikosti, zato je razlikovanje med površinsko rastočim in nodularnim tipom bazalnoceličnega karcinoma včasih lahko težavno. Bazaloidni skupki pri površinsko rastočem tipu so omejeni na papilarni dermis, ne segajo v retikularni dermis in so po definiciji tanjši od 1 mm (merjeno od površine do najgloblje bazaloidnega skupka v dermisu). V papilarnem in superficialnem delu retikularnega dermisa je pogosto prisotna spremljajoča proliferacija drobnega žilja (kapilar in postkapilarnih venul) in fibroblastov - stromalna reakcija. V histoloških vzorcih kože, ki so bili odstranjeni zaradi kliničnega suma na bazalnocelični karcinom, je včasih prisotna samo stromalna reakcija. Ta je lahko posledica popolne regresije tumorja, na primer zaradi lokalnega zdravljenja z imunomodulatorji, krioterapijo in podobno, ali pa je sestavni del tumorja. V slednjih primerih je potrebno in smiselno pregledati dodatne globlje rezine vzorca, ki potrdijo ali izključijo prisotnost bazaloidnih otočkov vzdolž epidermo-dermalne meje in/ali dlačnih foliklov in s tem površinsko rastočega/superficialnega bazalnoceličnega karcinoma.

NODULARNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Nodularni bazalnocelični karcinom je zgrajen iz različno velikih otočkov (lobulov) bazaloidnih celic, ki tvorijo nodularni vzorec z značilnim ekspanzivnim načinom rasti in dobro razmejenostjo tumorja od okolnega tkiva. Bazaloidni otočki pri klasičnem nodularnem tipu bazalnoceličnega karcinoma so večji kot pri mikronodularnem tipu (glej spodaj): otočki merijo več kot 0,15 mm v premeru in vsebujejo več kot 25 celic v največjem premeru. Otočki bazaloidnih celic pogosto vsebujejo predele cistične dilatacije/degeneracije (nodulo-cistični tip), značilno je periferno palisadanje, obdani so z miksoidno/mukoidno degenerirano stromo z značilno tvorbo retrakcijskih artefaktov med stromo in epitelnimi otočki.

MIKRONODULARNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Premer bazaloidnih otočkov je manj kot 0,15 mm, otočki vsebujejo do vključno 25 celic v največjem premeru. Za razliko od klasičnega nodularnega bazalnoceličnega karcinoma, ki raste ekspanzivno, je za mikronodularni podtip značilna vsaj fokalna infiltrativna rast v okolno tkivo.

INFILTRATIVNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Infiltrativni bazalnocelični karcinom raste v obliki majhnih, iregularno oblikovanih skupkov bazaloidnih celic, ki imajo pogosto

nazobčane obrise. Periferne palisadanja jeder, ki ga značilno opazamo pri nodularnem tipu, praviloma ni. Tumorska stroma ni prominentna in vsebuje obilico mucina. Tumor obsežno vrašča v okolno zdravo tkivo. Invazija perinevrijskega prostora je pogosta in jo opazamo pri najmanj 25 % infiltrativnih bazalnoceličnih karcinomov.

Morfeiformni oziroma sklerozirajoči bazalnocelični karcinom je različica infiltrativnega bazalnoceličnega karcinoma s prominentno in pogosto tudi sklerozirano stromo, ki dodatno vključuje pomnožene fibroblaste. Morfeiformni/sklerozirajoči bazalnocelični karcinom se klinično manifestira kot čvrst in deloma ugreznjen plak, ki posnema lokalizirano sklerodermo/morfeo.

BAZOSKVAMOZNI KARCINOM

Bazoskvamozni karcinom poleg klasičnega bazalnoceličnega karcinoma vsebuje tudi predele ploščatocelične diferenciacije z zmerno do hudo displazijo ploščatih (skvamoznih) celic znotraj bazaloidnih otočkov in/ali invazivni ploščatocelični karcinom. Obe komponenti, bazalnocelična in ploščatocelična, prehajata druga v drugo oziroma sta med seboj povezani. Sinonim za bazoskvamozni karcinom je metatipični bazalnocelični karcinom. Kolizijski bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ne sodi v skupino bazoskvamoznega karcinoma, saj kolizijski tumor predstavlja dva morfološko različna tumorja, ki vznikneta na različnih mestih blizu drug drugega in se zaradi načina rasti na enem mestu stikata. Ploščatocelična (skvamozna) diferenciacija sama po sebi (brez vsaj zmerne atipije), ki je razmeroma pogosta v bazalnoceličnem karcinomu (keratotični podtip bazalnoceličnega karcinoma), predvsem tik pod epidermisom ali ob ulceracijah, ni zadosten pogoj za diagnozo bazoskvamoznega karcinoma.

FIBROEPITELIJSKI BAZALNOCELIČNI KARCINOM (FIBROEPITELIOMA PINKUS)

Pinkusov fibroepiteliom najverjetneje predstavlja različico trihoblastoma, benignega adneksalnega tumorja s folikularno diferenciacijo. WHO klasifikacija tumorjev kože ga še vedno uvršča med različico bazalnoceličnega karcinoma. Histološka značilnost Pinkusovega fibroepitelioma so trački bazaloidnih epitelijskih celic, debeline dveh do treh celic, ki izvirajo iz več fokusov iz epidermisa in se med seboj povezujejo. Tračke epitelijskih celic obdaja vezivna stroma. Pinkusov fibroepiteliom značilno vsebuje pomnožene CK20-pozitivne Merkleve celice.

Nivo invazije

Bazalnocelični karcinom lahko raste v dermisu in ga ne prerašča, lahko prerašča celotno debelino dermisa, vendar ne vrašča v podkožno maščevje, lahko pa vrašča tudi v podkožno maščevje ali druge globlje ležeče strukture. Invazija v podkožno maščevje je visoko rizični dejavnik za oceno tveganja lokalne ponovitve.

Največja debelina tumorja

Debelino tumorja izmerimo od granularne plasti epidermisa do najgloblje bazaloidne celice. V primeru prisotnosti ulceracije debelino merimo od dna ulceracije. Debelino izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na

bližje celo število. Največje debeline tumorja ne navajamo za površinsko rastoči (superficialni) bazalnocelični karcinom, ki je po definiciji tanjši od 1 mm.

Perinevralna in limfovaskularna invazija

Visokorizični podtipi bazalnoceličnega karcinoma vraščajo v perinevrijski prostor (perinevralna invazija) v najmanj 25 %. Perinevralna invazija ima napovedni pomen in je povezana z večjim tveganjem za lokalno ponovitev (recidiv) tumorja.

Prisotnost/odsotnost limfovaskularne invazije obvezno navajamo za bazoskvamozni karcinom. Za vse ostale podtipe bazalnoceličnega karcinoma limfovaskularno invazijo navedemo le, če je prisotna, sicer privzamemo, da je ni.

Oddaljenost tumorja od kirurških robov

Ocenjevanje radikalnosti ekscizije je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov lokalne ponovitve (recidiva) bazalnoceličnega karcinoma. Oddaljenost tumorja od stranskega in globokega kirurškega roba izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število (na primer 0,8 mm; 1,4 mm; 6 mm).

Največji premer tumorja

Glede na najnovejša priporočila AJCC (American Joint Committee on Cancer) se največji premer tumorja ocenjuje glede na meritve tumorja ob kliničnem pregledu pacienta. Fiksacija vzorca v formalinu je povezana s skrčenjem tkiva, ki lahko dosega do 20 % v primerjavi z nefiksiranim/nativnim vzorcem. Priporočila »Royal College of Pathologists« temeljijo na makroskopski oziroma mikroskopski oceni največjega premera tumorja (oboje je mogoče, glede na najbolj optimalne pogoje). Tumorji, ki imajo maksimalni premer 20 mm ali manj, se uvrstijo v skupino pT1 glede na AJCC.

POŠILJANJE VZORCA ZA HISTOPATOLOŠKO PREISKAVO

Za zagotavljanje ustreznih in pravilnih kliničnih podatkov je odgovoren zdravnik, ki pošilja vzorec kože na histopatološko analizo. Minimalna nujna klinična podatka za vsak vzorec sta mesto odvzema in način odvzema oziroma vrsta vzorca (na primer diagnostična biopsija, ki vključuje incizijsko biopsijo, shave, punch biopsijo in kiretažo, oziroma terapevtski poseg, kot sta ekscizija in dodatna ekscizija). Kadar je to smiselno, je potrebna ustrezna orientacija vzorca, na primer s kirurškimi šivi, in spremljajoča skica odstranjenega vzorca, kar omogoči patologu prostorsko orientacijo vzorca in natančnejšo prostorsko oceno kirurških robov. Vzorec z različnih mest morajo biti poslani v ločenih vsebnikih in ustrezno označeni z velikimi črkami (A, B, C, itd).

Obvezni in na napotnici jasno navedeni/označeni podatki so:

- natančno mesto odvzema (na primer: koža hrbta ob hrbtenici desno v višini Th 10)
- vrsta vzorca oziroma način odvzema (incizijska biopsija, punch biopsija, shave, kiretaža, ekscizija, dodatna ekscizija)
- čas posega/odvzema (dan, ura, minuta)
- klinična diagnoza/epis

Pomembni drugi podatki, ki so lahko poslani v priloženem popisu, so:

- prisotnost rezidualnega/recidivnega tumorja
- morebitne predhodne biopsije
- predhodno zdravljenje
- imunska pomanjkljivost
- največji premer tumorja
- dodatni relevantni klinični podatki

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID ZA BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Obvezni parametri so:

- lokacija
- način odvzema vzorca
- histopatološki tip
- globina invazije
- debelina tumorja (v mm*)
- perinevralna invazija (razen za površinsko rastoči tip)
- limfovaskularna invazija (samo za bazoskvamozni karcinom)
- oddaljenost tumorja od stranskega kirurškega roba (v mm*)
- oddaljenost tumorja od globokega kirurškega roba (v mm*)
- spremembe v/na koži izven tumorja

* na desetinko milimetra do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število

Opcijski parametri so:

- največji premer tumorja (v mm)
- dodatna diferenciacija v tumorju
- limfovaskularna invazija

Natančen opis standardiziranega histopatološkega izvida je v prilogi 1.

Histopatološki pregled tkiva je preiskava, s katero zanesljivo potrdimo/postavimo diagnozo bazalnoceličnega karcinoma in določimo njegove lastnosti.

Minimalna nujna klinična podatka za vsak vzorec sta mesto odvzema in način odvzema oziroma vrsta vzorca.

VIRI

- [1] Slater D. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. The Royal College of Pathologists. 2014.
- [23] Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. 4th edition. Elsevier Saunders, 2012.
- [24] American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. 7th edition. Springer 2010.
- [25] Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. Caancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008.
- [26] LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarsain A (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press: Lyon 2006.
- [27] Gregory N, Mulvaney M, Pattison T, Hill J, Carlson JA, Goncharuk V. Shrinkage of skin excision specimens and downcoding. Arch Dermatol 2003; 139 (4): 542-5

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA PONOVI TEV BOLEZNI

Glede na prisotnost ali odsotnost napovednih dejavnikov bolnika oziroma tumor razvrstimo v skupino z majhnim ali v skupino z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po zdravljenju. Razvrstitev v eno od skupin pomaga pri odločitvi za vrsto zdravljenja, napovedi poteka bolezni in načinu nadaljnjega spremljanja bolnika.

Napovedni dejavniki:

- Velikost tumorja: naraščujoča velikost poveča tveganje za ponovitev
- Lokacija tumorja: področja z velikim tveganjem za ponovitev so centralni del obraza, predvsem okrog nosu, oči, ust in uhljev ter na sencih; področja z zmernim tveganjem za ponovitev so lica, čelo, lasišče, vrat; področja z nizkim tveganjem za ponovitev so trup in okončine
- Klinična omejenost tumorja: slabo klinično omejene lezije pomenijo večje tveganje za ponovitev
- Histološki tip: agresivne oblike, kot so mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatipični bazalnocelični karcinom imajo večje tveganje za ponovitev, prav tako prisotnost perinevralne invazije; majhno tveganje za ponovitev imajo nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip ter Pinkusov fibroepiteliom
- Neuspešno predhodno zdravljenje: recidivni bazalnocelični karcinom ima večje tveganje za ponovitev
- Imunska oslabeledost: verjetno poveča tveganje za ponovitev, vendar zaenkrat povezava ni jasno dokazana

Spol, starost in trajanje tumorja niso dejavniki tveganja za ponovitev bolezni.

Kirurško zdravljenje in radioterapija sta terapevtski metodi izbora za večino tumorjev z velikim tveganjem za ponovitev. Pri tumorjih z majhnim tveganjem za ponovitev je primerno tudi lokalno in destruktivno površinsko zdravljenje.

Dejavniki, kot so bolnikova starost, splošno stanje, pridružena resna obolenja, uporaba antikoagulantnih zdravil, prav tako vplivajo na izbiro načina zdravljenja, ki naj povzroči manj težav kot sam tumor. Pri zelo starih bolnikih v slabem zdravstvenem stanju je paliativni pristop verjetno primernejši kot kurativni. Pri zdravljenju je treba upoštevati tudi bolnikovo željo, kozmetični in

funkcionalni izid zdravljenja, dostopnost posameznih terapevtskih metod in izkušnje ter izurjenost lečečega specialista. Pri multiplih tumorjih in sindromu bazalnoceličnega nevusa (Gorlinov sindom) lahko sčasoma pride do zmanjšane rezerve zdrave kože, kar omeji možnosti zdravljenja.

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.
- [28] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159: 35–48.
- [29] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006; 16: 394–401.
- [30] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 4.6.2016.
- [31] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Verzija 2.2014. Dostopno na 19.4.2014.

ZDRAVLJENJE**KIRURŠKO ZDRAVLJENJE**

Kirurško zdravljenje je najpogostejša vrsta zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma in predstavlja zlati standard s katerim se primerjajo vsa ostala nekirurška zdravljenja. Glavne prednosti kirurškega zdravljenja so:

- omogoči histološko preiskavo celotnega tumorja in s tem potrditev diagnoze,
- omogoči histološki pregled robov in s tem oceno ustreznosti zdravljenja (ekscizije),
- zagotavlja zelo visok odstotek lokalnega nadzora bolezni, ki je višji kot pri nekirurških zdravljenjih. Uspešnost zdravljenja pet let po kirurškem posegu je od 92-98 %.

	Majhno tveganje za ponovitev	Veliko tveganje za ponovitev
Velikost in lokacija	Tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah. Tumor manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.	Tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah. Tumor velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.
Klinična omejenost in klinični tip	Dobra; nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip	Slaba; morfeiformni/sklerozirajoči tip
Histološki tip	Nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip in Pinkusov fibroepiteliom	Mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatipični tip
Perinevralna invazija	Ne	Da
Predhodno zdravljenje	Primarni	Recidivni
Imunska oslabeledost	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Nekirurška (lokalno in destruktivno zdravljenje) in nepopolna ekscizija

Tabela 2: Tveganje za ponovitev bolezni

Namen kirurškega zdravljenja je:

- ozdravitev, kar dosežemo z RO ekscizijo (histološko potrjeni negativni lateralni in globoki robovi),
- dober funkcijski (ohranjena normalna funkcija) in estetski rezultat.

Negativni robovi (potrjeni histološko – RO ekscizija) so najpomembnejši dejavnik, ki zagotavlja lokalni nadzor in s tem ozdravitev. Pri načrtovanju potrebne velikosti (širine in globine) robov moramo upoštevati več dejavnikov:

- klinični tip in histološke značilnosti bazalnoceličnega karcinoma,
- velikost tumorja,
- lokacijo tumorja.

Kirurško zdravljenje lahko izvajajo zdravniki, ki so za poseg ustrezno usposobljeni in opremljeni: kirurgi, dermatologi, otorinolaringologi, oftalmologi, družinski zdravniki...

Kirurško zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z majhnim tveganjem za ponovitev

Pri klinično dobro omejenih tumorjih (površinsko rastoči/superficialni in nodularni tip), tumorjih manjših od 2 cm, lociranih izven centralnega dela obraza ali uhljev zadošča 2-3 mm širok makroskopski rob. Verjetnost lokalne ponovitve pri teh bolnikih je le 1,2 %, če je histološki (mikroskopski) rob širši od 0,5 mm (eno polje velike povečave, x400).

Kirurško zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z velikim tveganjem za ponovitev

Pri klinično slabo omejenih tumorjih (na primer morfeiformni/sklerozirajoči tip), tumorjih večjih od 2 cm lociranih na centralnem delu obraza ali uhljih je potreben širši, 3-4 mm rob. Na centralnem delu obraza je pri klinično slabo omejenih tumorjih zaželen intraoperativna ocena robov z zmrzlim rezom ali po možnosti Mohsova mikrografska kirurgija.

Kirurško zdravljenje nepopolno izrezanega bazalnoceličnega karcinoma Pri bolnikih z nepopolno izrezanim bazalnoceličnim karcinomom (histološko tumor v robu – RI ekscizija) lahko pričakujemo ponovitev bolezni v 38 % primerov. Pri teh bolnikih je zato indicirana reekscizija do negativnih robov. Alternativa reeksciziji je lahko obsevanje v primerih, ko bolnik odkloni reekscizijo ali pa bi ta povzročila nesprejemljiv funkcionalen ali estetski rezultat zdravljenja. Rezultati zdravljenja z obsevanjem so primerljivi rezultatom zdravljenja z reekscizijo. Pri bolnikih, ki odklonijo dodatno zdravljenje ali za njega niso sposobni, je potrebno spremljanje. Bolnika je pri tem treba opozoriti, da bo v primeru ponovitve bolezni najverjetneje potrebno radikalnejše zdravljenje (obsežnejša ekscizija).

Kirurško zdravljenje recidivnega bazalnoceličnega karcinoma

Večina lokalnih ponovitev, natančneje 2/3 se zgodi v prvih treh letih po zdravljenju. V približno 20 % primerov so možne kasne ponovitve bolezni (5-10 let po zdravljenju). Večkrat recidvirajo bazalnocelični karcinomi z velikim tveganjem za ponovitev (mikronodularni, infiltrativni - tudi morfeiformni/sklerozirajoči in bazoskvamozni/metatični tip), večji od 2 cm, locirani na centralnem delu obraza ali uhljih) in bazalnocelični karcinomi zdravljeni nekirusko. V primerjavi s primarnimi bazalnocelični karcinomi imajo recidivni bazalnocelični karcinomi večjo verjetnost ponovitve po zdravljenju. Cilj zdravljenja recidivnih bazalnoceličnih karcinomov je ekscizija v zdravo (histološko negativni robovi). Pri tem vedno izrežemo celotno področje predhodnega zdravljenja. Za oceno robov si lahko pomagamo z zmrzlim rezom. Zaželen je histološki pregled celotnega obsega in dna izrezanega vzorca.

Mohsova mikrografska kirurgija je posebna kirurška tehnika, pri kateri se sproti ocenjujejo kirurški robovi z mikroskopskim pregledom cele spodnje površine in zunanjih robov tumorja. Kirurg v naslednjih fazah odstrani tumorsko tkivo le na mestih, kjer je to še prisotno. Metoda je časovno in organizacijsko zahtevna, vendar omogoči ohranitev zdravega tkiva v največji možni meri. Uspešnost zdravljenja primarnih tumorjev je po 3-5 letih od posega 97-99 %, pri recidivnih tumorjih pa 93-98 %. Priporočljiva je za zdravljenje recidivnih tumorjev na obrazu pa tudi primarnih tumorjev z velikim tveganjem za ponovitev. Pri vseh bolnikih z bazalnoceličnimi karcinomi, kjer lahko po kirurškem posegu pričakujemo večjo estetsko in/ali funkcionalno motnjo (zlasti napredovali in recidivni bazalnocelični karcinomi) je potreben timski pristop, ki v načrtu zdravljenja vključuje tudi ustrezen rekonstrukcijski poseg.

Kirurško zdravljenje je najpogostejša vrsta zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma, je zdravljenje izbora in predstavlja zlati standard s katerim se primerjajo vsa ostala nekiruska zdravljenja. Lahko ga izvajajo zdravniki, ki so za poseg ustrezno usposobljeni in opremljeni: kirurgi, dermatologi, otorinolaringologi, oftalmologi, družinski zdravniki...

Pri bazalnoceličnih karcinomih z majhnim tveganjem za ponovitev zadošča makroskopski rob 2-3 mm. Pri bazalnoceličnih karcinomih z velikim tveganjem za ponovitev je potreben širši, 3-4 mm rob.

Pri bolnikih z nepopolno izrezanim bazalnoceličnim karcinomom je indicirana reekscizija.

Pri bolnikih z recidivnim bazalnoceličnim karcinomom je potrebna ekscizija v zdravo (po možnosti z nadzorom kirurških robov z zmrzlim rezom ali Mohsovo kirurgijo). (moč priporočil A, kakovost dokazov D)

VIRI

- [1] http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/Basal_cell_carcinoma_Squamous_cell_carcinoma_Guide_Nov_2008-Final_with_Corrigendums.pdf
- [32] Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006 Feb;47(1): 1-12. Review
- [33] Liu FF1, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Mar;20(3): 423-8. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin.
- [34] Emmett AJ. Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas. *Aust N Z J Surg.* 1990 Nov;60(11): 855-63
- [35] Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg.* 1987 Jan;40(1): 63-7.
- [36] Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh MEJM, Krekels GAM, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2004 Jul;151(1):141-7.

DESTRUKTIVNE KIRURŠKE METODE

Destruktivne kirurške metode so krioterapija/kriokirurgija, kiretaža in elektrodisekacija ter lasersko zdravljenje. Poleg klasičnih kirurških metod predstavljajo pomemben način zdravljenja kožnih tumorjev v vsakodnevni praksi. V primerjavi s kirurško ekscizijo, lokalnimi imunomodulatorji, fotodinamičnim zdravljenjem in radioterapijo so enostavne, poceni in hitre metode, ki se lahko opravijo ambulantno. Uporabne so predvsem pri bazalnoceličnih karcinomih z majhnim tveganjem za ponovitev: klinično dobro omejenih tumorjih, manjših od 2 cm, lociranih izven centralnega dela obraza ali uhljev, pa tudi pri pacientih z večjim številom tumorjev, pri tistih, ki zaradi drugih zdravstvenih težav niso primerni za operacijo ali kadar želimo zdraviti spremembe na mestih, kjer brazgotinske kontrakture lahko predstavljajo funkcionalno motnjo (prsti). Slabosti destruktivnih metod sta nepredvidljiva učinkovitost in estetski učinek, ki sta odvisna predvsem od izkušenosti in izurjenosti lečečega zdravnika.

Destruktivne metode ambulantno izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi. Pred zdravljenjem je zaželen histopatološka verifikacija. Za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike.

Krioterapija/kriokirurgija

Krioterapija/kriokirurgija je destruktivna kirurška metoda, ki se uspešno uporablja za zdravljenje bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

Osnovni princip krioterapije/kriokirurgije temelji na povzročitvi selektivne nekroze tkiva z uporabo tekočega dušika (-196°C). Obseg poškodbe tkiva je odvisen od stopnje zamrzovanja. Ponavljajoči cikli zamrzovanja in taljenja povzročijo obsežnejšo poškodbo tkiva zaradi večje prevodnosti in okvarjene cirkulacije predhodno zamrznjenega tkiva.

Cilj krioterapije je doseči nekrozo tkiva v takem obsegu, kot bi ga odstranili s kirurško ekscizijo. V tkivu moramo za uničenje doseči temperaturo od -50 do -60°C. Za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma na obrazu je priporočljivo opraviti dva cikla 20-30 s zamrzovanja in 60 s taljenja s 3-5 mm varnostnim robom, za površinsko rastoče bazalnocelične karcinome na trupu večinoma zadostuje enojni cikel. Večje lezije moramo zdraviti frakcionirano, po delih. Metodo lahko kombiniramo s predhodno kiretažo, saj z zmanjšanjem tumorske mase izboljšamo učinkovitost zdravljenja, hkrati pa dobimo tudi tkivo za histopatološko preiskavo.

Za začetek zdravljenja lahko zadošča sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Histopatološko preiskavo je potrebno opraviti pred zdravljenjem v primeru nejasne klinične slike, neznačilne dermatoskopske slike ali v primeru rezidualnega tumorja.

Učinkovita krioterapija/kriokirurgija tumorjev zapušča hipopigmentirane atrofične brazgotine, zato je uporaba neprimerna na mestih, kjer je pomemben dober estetski rezultat in pri temnopoltih posameznikih. Estetski rezultat klasične kirurške ekscizije površinsko rastočih in nodularnih bazalnoceličnih karcinomih na glavi in vratu je boljši kot pri krioterapiji/kriokirurgiji.

Metoda je kontraindicirana pri krioglobulinemiji, kriofibrinogenemiji in urtikariji na mraz in ni primerna metoda za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z velikim tveganjem za ponovitev. Verjetnost recidiva bazalnoceličnega karcinoma po krioterapiji/kriokirurgiji je 8-40 %, v primeru skrbne izbire lezije in izkušenosti lečečega specialista pa le 1 %. Spremljanje bolnikov je pomembno, ker nimamo histološke potrditve ozdravitve. Večina ponovitev se pojavi v petih letih po zdravljenju, veliko že v prvih dveh.

Krioterapijo/kriokirurgijo in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Krioterapija/kriokirurgija je dobra in učinkovita metoda zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.
- [37] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159: 35-48.
- [38] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006; 16: 394-401.
- [39] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 19.4.2014.
- [40] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Verzija 2.2014. Dostopno na 19.4.2014.

Kiretaža in elektrodisekacija

Kiretaža je tehnika mehanskega odstanjevanja tumorskega tkiva z uporabo kiretažne žličke različnih velikosti. Primerna je za tumorje z majhnim tveganjem za ponovitev.

Stroma nemelanomskih oblik kožnega raka je načeloma mehkejša, želatinozne konzistence kot zdrav dermis, kar omogoča terapevtu razlikovanje tumorskega in zdravega tkiva na podlagi upora oziroma čvrstosti tkiva [1]. Če je tumor napredoval v masčevje, razlikovanje na podlagi čvrstosti tkiv ni več mogoče. Po kiretaži tumorja se na rani opravi termična disekacija z elektrokateterjem, radiofrekvenco ali CO₂ laserjem. Cikle kiretaže in disekacije lahko opravimo večkrat zapored.

Za začetek zdravljenja lahko zadošča sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Histopatološko preiskavo je potrebno opraviti pred zdravljenjem v primeru nejasne klinične slike, neznačilne dermatoskopske slike ali v primeru rezidualnega tumorja.

Kiretaža in elektrodisekacija je primerna za zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma predvsem na vratu, trupu in okončinah ne glede na velikost tumorja.

Ni primerna za tumorje večje od 5 mm na področjih z velikim tveganjem za ponovitev (centralni del obraza in uhlji) in za tumorje večje od 10 mm na področjih s srednjim tveganjem za ponovitev (lateralni deli obraza, čelo in lasišče). Prav tako ni primerna za zelo tanko kožo (veke, ustnice in genitalni predel), saj ob kiretaži takoj prodremo v podkožje, ter pri atrofično spremenjeni koži zaradi staranja, bolezenskih ali iatrogenih vzrokov (korikosterodi in rentgensko obsevanje) [2]. Kozmetični rezultati po celjenju omejujejo uporabo na obrazu. Ne uporabljamo je pri morfeiformni/sklerozirajoči obliki, ter pri recidivnih tumorjih z brazgotinjskim tkivom [1,2].

Pojav recidivov bazalnoceličnega karcinoma po petih letih od zdravljenja varira od 3 % na področjih z majhnim tveganjem do 19 % na področjih z velikim tveganjem za ponovitev. Delež ponovitev je odvisen od velikosti in histopatološke oblike bazalnoceličnega karcinoma ter od pravilne izvedbe metode [2]. Po zdravljenju je potrebno spremljanje, ker nimamo histološke

potrditve ozdravitve. Zdravljenje in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Kiretaža z elektrodisekacijo je dobra oblika zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

[1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.

[41] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 19.4.2014.

Lasersko zdravljenje

Destruktivno zdravljenje z laserji, ablativnimi (CO₂ in Er:YAG laser) ter vaskularnimi (pulzni barvni laser, Nd:YAG in Nd laser) lahko po mehanizmu prištevamo med ostale destruktivne kirurške metode. Lasersko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma zaradi relativno kratkega časa dostopnosti v primerjavi z ostalimi kirurškimi metodami ni splošno uveljavljeno. Primerno je pri zdravljenju tumorjev z majhnim tveganjem za ponovitev. Lasersko zdravljenje naj opravlja izključno zdravnik specialist z izkušnjami laserskega zdravljenja in dermatoonkologije ali v tesni povezavi z dermatoonkologom.

Laserska ablacija z ogljikov-dioksidnim laserjem (CO₂ laser) se za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma redko uporablja. Postopek zagotavlja odsotnost krvavitve, minimalno postoperativno bolečino in dober postoperativni izgled z minimalnim brazgotinjenjem, zaradi česar lahko pride v poštev pri bolnikih s hemoragično diatezo [1].

Uporaba Er:YAG laserja je pri zdravljenju površinsko rastočega in nodularnega bazalnoceličnega karcinoma omenjena v posameznih publikacijah. V večji raziskavi je bila učinkovitost zdravljenja bolnikov z nodularnim bazalnoceličnim karcinomom 92 % [2]. Pulzni barvni laser (Pulse Dye Laser - PDL) se načeloma uporablja za zdravljenje vaskularnih kožnih lezij, kot so hemangiomi in telangiektazije. Mehanizem delovanja uporabe PDL pri zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma še ni povsem jasen. Številne razširjene žile v bazalnoceličnem karcinomu naj bi služile kot tarča za laserski žarek, ki tumorju uniči oskrbo s krvjo in posledično povzroči njegov propad. Opisana je uporaba PDL in kombinacija PDL in 1064 nm Nd:YAG laserja pri zdravljenju različnih oblik bazalnoceličnega karcinoma. Odgovor na zdravljenje je zelo variabilen, vendar zdravljenje zmanjša velikost tumorja, kar bi bilo lahko dobrodošlo pri pacientih, ki so predvideni za nadaljnje druge oblike zdravljenja, predvsem na kozmetično občutljivih področjih [3, 4, 5]. Prednosti laserskega zdravljenja so časovna učinkovitost, enostavna izvedba, krajši čas okrevanja in manjše tveganje za neželene učinke, kot je krvavitev, brazgotinjenje, slabo celjenje rane in sekundarne okužbe. Možne so postinflamatorne hipopigmentacije [6].

Lasersko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma zaradi relativno kratkega časa dostopnosti v primerjavi z ostalimi kirurškimi metodami ni splošno uveljavljeno. Trenutno je premalo dokazov za njegovo rutinsko uporabo.

VIRI

1. Nouri K, Chang A, Trent JT, Jimenez GP. Ultrapulse CO₂ used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Surg.* 2002 Mar;28(3): 287-90.
2. Smucler R., Vlk M., »Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma,« *Lasers Surg. Med.* 40(2), 153-158
3. Jalian HR, Avram MM, Stankiewicz KJ, Shofner JD, Tannous Z. Combined 585 nm pulsed-dye and 1,064 nm Nd:YAG lasers for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2014 Jan;46(1): 1-7. [PubMed]
4. Shah SM, Konnikov N, Duncan LM, Tannous ZS. The effect of 595nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2009;41(6): 417-422. [PubMed]
5. Ballard CJ, Rivas MP, McLeod MP, Choudhary S, Elgart GW, Nouri K. The pulsed dye laser for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers in Medical Science.* 2011;26(5): 641-644.
6. Norman Minars, Marianna Blyumin-Karasik. Treatment of Basal Cell Carcinomas with Pulsed Dye Laser: A Case Series. *J Skin Cancer.* 2012;2012: 286480.

LOKALNO ZDRAVLJENJE

Imikvimod

Imikvimod je sintetični imidazokinolin amin in je bil prvi lokalni modifikator imunskega odziva nove generacije [1]. Topikalna formulacija je v obliki 5 %, 3,75 % in 2,5 % kreme. Za zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je registriran v 5 % koncentraciji.

Imikvimod stimulira tako naravni kot tudi celično posredovani (pridobljeni) imunski odziv proti tumorskim antigenom. Osnovni mehanizem delovanja je preko stimulacije toll-like receptorjev (TLR), ki so locirani na površini antigen predstavitevnic celic [2, 3]. Imikvimod deluje kot močan agonist receptorjev TLR-7 in TLR-8, kar vodi v aktivacijo centralnega transkripcijskega faktorja NF- κ B (kappa B nuklearni faktor). Posledica stimulacije zgoraj omenjene signalne poti je tvorba in sproščanje številnih endogenih citokinov in kemokinov, kot so TNF- α (faktor tumorske nekroze alfa), IFN- γ (interferon gama), IFN- α (interferon alfa), interleukinov (IL-6, IL-1a, IL-1b, IL-8 in IL-12), GM-CSF (granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor) in G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor). Omenjeni mediatorji stimulirajo tako naravni (NK celice) kot pridobljeni (Th1, citotoksične T celice) imunski odziv proti tumorskim celicam [2, 3]. Imikvimod deluje protitumorsko tudi preko inhibicije patološke rasti novih žil ter stimulacije apoptoze tumorskih celic. Najnovejši podatki kažejo, da naj bi imel vlogo tudi pri limfatičnem transportu imunskih celic in faktorjev s posledično imunološko destrukcijo tumorja ne le na mestu aplikacije zdravila temveč tudi na področju med slednjim in regionalnimi bezgavkami (»lymphatic field clearance«) [1].

Pri zdravljenju površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je bilo uporabljenih več režimov lokalnega zdravljenja. Kot klinično najkoristnejša se je izkazala aplikacija petkrat ali sedemkrat tedensko v trajanju 6 tednov [4, 5]. Trenutno je v Evropi in Združenih državah Amerike za površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, ki je manjši od 2 cm in se nahaja na vratu, trupu in/ali udih (roke in stopala so izzeti) pri imunokompetentnih odraslih, priporočeno zdravljenje petkrat na teden za 6-12 tednov. Zdravilo je potrebno aplicirati na lezijo pred nočnim počitkom, po osmih urah pa umiti z vodo in blagim milom. Med zdravljenjem je potrebno izogibanje oziroma minimalno izpostavljanje sončnim žarkom zaradi morebitne večje dovzetnosti za

sončne opekline, čeprav se potencial za fototoksične ali fotoalergijske reakcije ni pokazal. Ob zdravljenju periokularnih lezij se je potrebno izogibati nanosu na sluznico, saj lahko povzroči konjunktivitis ali keratitis [6].

Pred začetkom zdravljenja je priporočljiva histopatološka potrditev diagnoze, za začetek zdravljenja pa lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Zdravljenje in nadaljnje spremljanje izvajajo zdravniki, ki so poučeni o uporabi zdravila, pretežno dermatologi, pa tudi družinski zdravniki, kirurgi, onkologi...

Uporaba imikvimoda v nosečnosti ni priporočljiva (kategorija C). Kontraindiciran je pri znani preobčutljivosti za zdravilo.

Neželeni učinki imikvimoda so večinoma zmerne do hude lokalne reakcije na mestu aplikacije, ki se občasno razširijo še izven mesta zdravljenja. Lokalne reakcije vključujejo pruritus, eritem, pekoč občutek, vezikule, erozije, eksudacijo in formacijo krust. Občasno se lahko pojavijo trajne pigmentne spremembe, vendar je estetski rezultat večinoma dober [1]. Razvoj vnetne reakcije je napovednik terapevtske učinkovitosti. Obstaja povezava med intenzivnostjo lokalne reakcije in kliničnim odzivom na zdravljenje. Intenzivnejša kot je reakcija, boljši je odziv [7]. Pri zdravljenju večjih področij lahko pride do sistemskih učinkov podobnih gripi: utrujenost, povišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijske, mialgijske, diareje [8].

Zbrani podatki iz raziskav, ki skupno vključujejo 515 bolnikov s površinsko rastočim bazalnoceličnim karcinomom, poročajo o histološki odsotnosti bolezni po 6 do 12 tednih zdravljenja pri 81 % pacientov. Izključeni so bili tumorji na lokacijah z velikim tveganjem za ponovitev (znotraj 1 cm linije lasišča, oči, nos, usta ali uho ali tumorji na rokah, stopalih in anogenitalni regiji) in tumorji, ki so bili večji od 2 cm² [11]. V raziskavi s 5-letnim sledenjem, ki je vključevala 182 pacientov je bila ocenjena histološka ozdravitev prav tako 81 %. Večina ponovitev je nastala zgodaj, v prvih 24 mesecih [12]. Pri ostalih oblikah bazalnoceličnega karcinoma je bil imikvimod manj učinkovit. Pri 167 bolnikih z nodularnim bazalnoceličnim karcinomom s površino od 0,5 do 1,5 cm² na lokacijah z majhnim tveganjem za ponovitev (prav tako so bili izključeni tumorji znotraj 1 cm linije lasišča, oči, nos, usta ali uho ali tumorji na rokah, stopalih in anogenitalni regiji) je bila histološka odsotnost tumorja po 6 tednih zdravljenja enkrat dnevno 76 % po 8 tednih zdravljenja dvakrat dnevno 3 dni v tednu pa 42 %. Pri zdravljenju bolnikov z infiltrativno obliko bazalnoceličnega karcinoma je bila 5-letna odsotnost tumorja 63 % oziroma 56 %, odvisno od režima zdravljenja [13, 14]. Novejše raziskave proučujejo uporabo imikvimoda tudi na specifičnih lokacijah telesa (obraz in veke) v kombinaciji z nekirurškimi metodami, kot je fotodinamično zdravljenje, krioterapija, pri lokalnih rekurentnih ter večjih lezijah v kombinaciji z ostalimi metodami, celo Mohsovo kirurgijo in nenazadnje tudi v specifičnih kliničnih situacijah, kot so imunska oslabei bolniki. Zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma z imikvimodom se je izkazalo kot stroškovno učinkovitejše od kirurškega ali fotodinamičnega zdravljenja [9, 10].

Lokalni imikvimod sodi med zdravila prvega izbora za zdravljenje majhnih primarnih površinsko rastočih bazalnoceličnih karcinomov na mestih z majhnim tveganjem za ponovitev pri imunokompetentnih odraslih. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

Lokalni imikvimod ima morda lahko vlogo pri zdravljenju majhnega primarnega nodularnega bazalnoceličnega karcinoma. (moč priporočila C, kakovost dokazov I)

VIRI:

- [1] Micali G., Lacarrubba F., Nasca MR., Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014;70: 965.e5-6.
- [42] Lacarrubba F, Nasca MR, Micali G. Advances in the use of topical imiquimod to treat dermatologic disorders. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4: 87-97.
- [43] Schon M, Schon MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem* 2007;14: 681-7.
- [44] Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz I, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III randomized vehicle controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5): 722-733.
- [45] Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al. Imiquimod cream 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low frequency dosing with and without occlusion. *Br J Derm* 2002; 147: 1227-36.
- [46] Attili SK, Ibbotson SH, Fleming C. Role of non-surgical therapies in the management of periocular basal cell carcinoma and squamous intra-epidermal carcinoma: a case series and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28: 68-79.
- [47] Gollnick H, Barona CG, Frank RG et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5 year long term follow up study in Europe *Eur J Derm* 2008; 18(6): 677-682.
- [48] Micali G, Lacarrubba F, Dinotta F, Massimino D, Nasca MR. Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11: 1515-27.
- [49] Vanaclocha F, Daudén E, Badía X, Guillén C, Conejo-Mir JS, Sainz de Los Terreros M, Hamel L, Llorens MA; HEIS Study Group. Cost-effectiveness of treatment of superficial basal cell carcinoma: surgical excision vs. imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol*. 2007
- [50] Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014
- [51] Love E, Bernhard J, Bordeaux J. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma-systematic review. *Arch Derm*, 2009, 145: (12): 1431-1438.
- [52] Schon MP and Schon M: Imiquimod: mode of action.. *Br J Derm* 2007; 157 (suppl 2): 8-13.
- [53] Vidal D, Matias -Gulu X, Alomar AA open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal carcinoma. *Clin Exp Derm* 2004, 29 (5): 518-525.
- [54] Vidal D, Matias -Gulu X Alomar A: Forty basal cell carcinoma treated with topical imiquimod: outcome 5 years follow up. *Arch Derm* 2007; 143(2): 266-268.

5-fluorouracil

5-fluorouracil je pirimidinski antimetabolit, ki z inhibicijo timidilat sinteze prepreči pretvorbo uridin monofosfata v timidin monofosfat in s tem sintezo DNA in RNA. V lokalni obliki je uveljavljen za zdravljenje aktiničnih keratoz in ploščatoceličnega karcinoma in situ. Pri zdravljenju površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je bila opravljena le ena raziskava: 5-fluorouracil 5 % kremo so nanašali dvakrat dnevno do klinične ozdravitve oziroma največ 12 tednov. Mediana časa do klinične ozdravitve je bila 10,5 tedna. Tri tedne po zaključenem zdravljenju je pri 90 % bolnikov prišlo do klinične in histološke ozdravitve vendar v nadaljevanju ni bilo sledenja. Neželeni učinki so bili bolečina, oteklina, pekoč občutek, erozije in kruste na mestu

nanosa. Kontraindikacije za uporabo zdravila so preobčutljivost na 5-fluorouracil, nosečnost in dojenje.

Zdravljenje s 5-fluorouracilom bi lahko bila ena izmed možnosti zdravljenja površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno premalo dokazov za njegovo uporabo.

VIRI:

[1] Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007 Apr;33(4):433-9.

Ingenol mebutat

Ingenol mebutat je diterpen ester, izoliran in prečiščen iz rastline *Euphorbia peplus* (vrtni mleček), ki se je izkazal kot uspešen za lokalno zdravljenje aktiničnih keratoz. Deluje preko dvojnega mehanizma, s prekinitvijo mitohondrijske in celične membrane, ki povzroči direktno celično smrt in s posledično aktivacijo celične citotoksičnosti.

V raziskavi I/II faze kliničnega testiranja so pri bolnikih z nodularnimi in površinsko rastočimi bazalnoceličnimi karcinomi, ki so se predhodno neuspešno zdravili kirurško, s 5-fluorouracilom ali krioterapijo oziroma so odklonili kirurški poseg, aplicirali ingenol mebutat 0,05 % gel enkrat dnevno, tri zaporedne dni. Po enem mesecu je pri 82 % bolnikov prišlo do popolnega kliničnega odgovora, v 57 % histoloških vzorcev ni bilo prisotnega tumorja [1]. V raziskavi IIa faze kliničnega testiranja, kjer so na površinsko rastoče bazalnocelične karcinome aplicirali ingenol mebutat 0,05 % gel 2 zaporedna dneva oziroma 1. in 8. dan v 38 % oziroma 63 % histoloških vzorcev ni bilo prisotnega tumorja. Neželeni učinki so bili eritem, luščenje kože, kruste, oteklina, vezikule, pustule in erozije na mestu nanosa [2].

Zdravljenje ingenol mebutatom bi lahko bila ena izmed možnosti zdravljenja površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno premalo dokazov za njegovo uporabo.

VIRI:

[1] Ramsay JR, Suhrbier A, Aylward JH, et al. The sap from *Euphorbia peplus* is effective against human non-melanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2011 Mar; 164 (3): 633-6.

[55] Siller G, Rosen R, Freeman M, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. *Australas J Dermatol.* 2010 May; 51 (2): 99-105.

FOTODINAMIČNO ZDRAVLJENJE

Princip fotodinamičnega zdravljenja temelji na fototoksični reakciji v celicah po inkubaciji s fotosenzibilizatorjem in osvetlitvi z vidno svetlobo. Po lokalnem nanosu fotosenzibilizatorja se pretežno v rakasto spremenjenih kožnih celicah kopičijo porfirini. Ti porfirini so svetlobno aktivne, fluorescentne učinkovine. Po aktivaciji s svetlobo se v prisotnosti kisika tvorijo reaktivne kisikove spojine, ki okvarijo celične strukture, zlasti mitohondrije [1].

Fotodinamično zdravljenje nekaterih vrst bazalnoceličnih karcinomov se uporablja v številnih evropskih državah [2]. Kot zdravilo, ki povzroči topično fotosenzibilizacijo, se lahko uporablja 5-aminolevulininska kislina, ki se jo pod okluzijo nanese na lezijo za 4-6 ur, ali njen lipofilni metilni ester, metil

aminolevulinat, pri katerem je potrebna triurna okluzija. Pred uporabo fotosenzibilizatorja je potrebna toaleta lezije, tako da nežno a temeljito odstranimo morebitne luske in kruste ter tako povečamo penetracijo zdravila. Po pripravi nanesemo fotosenzibilizator z loparčkom v 1 mm debelim sloju na lezijo in 5-10 mm okolne zdrave kože ter pokrijemo z okluzivnim zavojem. Po poteku predpisanega časa inkubacije področje očistimo s fiziološko raztopino in takoj obsevamo z rdečo vidno svetlobo, katere spekter obsega absorpcijski vrh protoporfirina IX 630/635 nm. Priporočen odmerek svetlobe na površini lezije znaša 75 J/cm². Odvisen je od velikosti obsevanega polja, oddaljenosti svetilke od površine kože in časa osvetlitve. Ti dejavniki se razlikujejo med posameznimi svetilkami, zato je potrebno uporabljati svetilke z oznako CE in te parametre prilagoditi glede na priporočila proizvajalca in upoštevati ustrezne varnostne ukrepe. Bolnik in terapevt morata med obsevanjem nositi zaščitna očala. Zdrave, neprizadete kože okrog lezije med obsevanjem ni potrebno zaščititi. Zdravljenje poteka v dveh sejah z 1-3-tedenskim razmikom. Odziv na zdravljenje ocenimo 3 mesece po zadnji seji. Ocena uspešnosti zdravljenja je klinična, po presoji zdravnika je lahko tudi histopatološka. Če ocenimo, da ni prišlo do popolnega odziva, lahko zdravljenje ponovimo. Pred začetkom zdravljenja je priporočljiva histopatološka potrditev diagnoze, za začetek zdravljenja pa lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike.

Med fotodinamičnim zdravljenjem se pogosto pojavi bolečina in/ali občutek pečenja, običajno že v prvih minutah po začetku obsevanja. Za lajšanje bolečin lahko uporabimo premedikacijo s peroralnim analgetikom, lokalno anestezijo lezije ali blokado živca. Učinkovit način lajšanja bolečine med obsevanjem je hlajenje z ventilacijo z mrzlim zrakom temperature okrog -35°C. Na zdravljenem mestu se pogosto pojavita rdečina in oteklina z erozijami in krustami, ki se zacelijo v 2-6 tednih.

V literaturi poročajo o številnih različnih režimih izvajanja fotodinamičnega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov, zato so podatki o uspešnosti metode zelo različni in primerjave z drugimi metodami težke [1, 2]. Na splošno je fotodinamično zdravljenje najuspešnejše za primarni površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, z odličnim estetskim uspehom. Na uspešnost zdravljenja vpliva debelina tumorja [3]. Slabše se na fotodinamično zdravljenje odzovejo nodularni bazalnocelični karcinomi in bazalnocelični karcinomi na okončinah [4]. Delež ponovitev je podoben kot po krioterapiji in je večji kot po kirurškem zdravljenju.

Zdravljenje in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Fotodinamično zdravljenje je najprimernejše za primarne površinsko rastoče (moč priporočila A, kakovost dokazov I) in tanke nodularne (moč priporočila B, kakovost dokazov I) bazalnocelične karcinome, zlasti, če so te lezije velike ali multiple ali se nahajajo na estetsko pomembnem področju.

VIRI

[1] European Dermatology Forum. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Dostopno na: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Basal_Cell_Carcinoma-update2012%20.pdf

[56] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. In: Cox N, English J. *British Association of Dermatologists Management Guidelines*. London: Wiley-Blackwell, 2008: 130-43

[57] Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumour

thickness and duration of photosensitizer application on response. Arch Dermatol 1998; 134: 248-9.

[58] Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro A, Venturini M, Zane, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. JEADV 2011; 25: 896-901.

RADIOTERAPIJA

Radioterapija ali zdravljenje z ionizirajočim sevanjem je učinkovit način zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma. Uporablja se kot samostojno in kot adjuvantno zdravljenje po predhodni operaciji. Pred pričetkom zdravljenja je potrebna histopatološka potrditev bazalnoceličnega karcinoma. V Sloveniji radioterapijo izvajajo onkologi - specialisti radioterapevti na Onkološkem inštitutu.

Prednost radioterapije je njena neinvazivna narava, ki ne zahteva anestezije. Radioterapija tudi ne zahteva odstranitve zdravega tkiva v okolici tumorja, kar je pomembno na estetsko občutljivih področjih telesa (okolica oči, nos, ušesa) in v primerih obsežnejših tumorjev v neposredni bližini pomembnih struktur. Primerna je pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantna zdravila. Najpomembnejša slabost radioterapije je, da ne omogoča histopatološke preverbe robov, kar lahko vodi do »geografske napake«, ko celoten tumor ni zajet v obsevalno polje. Po drugi strani pa neinvazivna narava obsevanja običajno omogoča uporabo dovolj širokega varnostnega roba okoli vidnega tumorja, brez povzročitve pomembne obolenosti. Slabost je tudi trajanje zdravljenja: skupni odmerek obsevanja je zaradi izboljšanja terapevtskega indeksa običajno razdeljen v več manjših odmerkov, kar podaljša zdravljenje na 1-6 tednov. To lahko predstavlja težavo bolnikom, ki živijo daleč od radioterapevtskega centra ali so v slabšem splošnem stanju in zato manj mobilni. Neželeni učinki so omejeni izključno na obsevano področje: ob uporabi ustrezne tehnike obsevanja se resni neželeni učinki pojavljajo pri manj kot 3 % obsevanih bolnikov. Najpogostejši so tkivna nekroza, radiodermatitis, hiperpigmentacije, atrofija, teleangiektazije in fibroza. Sčasoma lahko napredujejo.

Za obsevanje bazalnoceličnega karcinoma se lahko uporablja različne radioterapevtske tehnike:

- brahiradioterapija (vstavev radioaktivnega vira neposredno v tumor, uporablja se redko, ker gre za invaziven in logistično zapleten način zdravljenja,
- kontaktna in površinska radioterapija (kilo- oziroma ortovoltne obsevalne naprave), zaradi omejene prodornosti žarka je omejena z debelino tumorja,
- elektronski snop, teleradioterapija (linearni pospeševalnik), služi za obsevanje debelejših tumorjev ali kadar se tumor nahaja nad kostjo (na primer na goleni ali nartu) in
- megavoltni fotonski snop, teleradioterapija (telekobalt, linearni pospeševalnik), za obsevanje obsežnih, v globino infiltrirajočih tumorjev.

Ker z radioterapijo večinoma zdravimo manjše tumorje, so obsevalna polja majhna in zato dnevni odmerki višji. Temu so prilagojeni celokupni odmerki. Širina varnostnega roba pri uporabi fotonških snopov je 5-20 mm (odvisno od velikosti in zamejenosti tumorja) oziroma dodatnih 5 mm v primeru elektronskega snopa. Kilo- oziroma ortovoltno obsevanje uporabljamo pri tumorjih velikih do 6 cm in debeline do 2,5 cm, ležečih na konkavnih površinah, medtem ko ima uporaba elektronskega snopa prednost v primerih večjih tumorjev (tudi večjih od 6 cm), ki niso v bližini oči ali zračnih votlin oziroma se nahajajo na ploskih površinah. Rezultati zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma z radioterapijo so primerljivi z rezultati kirurškega zdravljenja (razen Mohsove

kirurgije) z 91-99 % lokalnim nadzorom nad boleznijo in dobrim do odličnim estetskim učinkom pri večini bolnikov [1-6]. Medtem ko je pri kirurško zdravljenih bolnikih pričakovati, da se bo estetski rezultat sčasoma lahko celo izboljšal, se po radioterapiji estetski učinek z leti ne spreminja ali se celo poslabša [7]. Dejavniki povezani z neuspehom radioterapije so velikost tumorja, invazija v okolne strukture, sklerozirajoči tip bazalnoceličnega karcinoma, recidivni tumorji, in tehnično neustrezno izvedeno obsevanje (varnostni rob, odmerek) [1, 4, 6].

Z radioterapijo lahko zdravimo večino bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom. Lahko jo uporabimo kot prvo metodo zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma pri:

- starejših bolnikov, običajno nad 60 let, zaradi možnih neugodnih estetskih sprememb na zdravljenem področju in zaradi minimalne možnosti indukcije novih kožnih tumorjev;
- tumorjih na uhljih, nosu, ustnicah in v periorbitalnem področju, ker kirurška odstranitev tumorjev na teh mestih povzroča tkivne defekte, ki praviloma zahtevajo rekonstrukcijo ali povzročajo okvaro funkcije;
- multiplih, večjih in/ali od okolice slabše omejenih površinskih tumorjih, ker lahko operacija vodi do večjih tkivnih defektov, ki zahtevajo obsežnejše rekonstruktivne posege;
- recidivnih tumorjih po eni ali več predhodnih operacijah.

Po kirurškem zdravljenju dodatno obsevamo ležišče odstranjenega tumorja v primerih, kadar obstaja povečano tveganje za lokalno ponovitev:

- kirurška odstranitev ni bila popolna (R1 ali R2 ekscizija) in dodatna operacija zaradi možnega slabšega kozmetičnega ali funkcionalnega rezultata ni primerna;
- širjenje tumorja ob živcu;
- obsežni oziroma infiltrativni tumorji (z vraščanjem v kost, hrustanec, mišico).

Radioterapija je absolutno kontraindicirana pri bolnikih s porfirijo ali epidermodysplasio verruciformis in ni priporočljiva pri bolnikih z Gorlinovim sindromom in drugimi genodermatozami ter avtoimunimi boleznimi (skleroderma, sistemski lupus eritematosus). Obolenost povzročena z radioterapijo je v teh primerih povečana. Radioterapija je kontraindicirana tudi v primerih ponovitve tumorja po predhodnem obsevanju. Bolnike zdravljene z radioterapijo je treba spremljati. Kontrolni pregledi po zaključku zdravljenja si sledijo prvo leto na 3 mesece, drugo leto na 6 mesecev in nato na eno leto. Spremljanje izvaja onkolog - specialist radioterapevt ali dermatolog.

Radioterapija je učinkovito zdravljenje izbranih primarnih bazalnoceličnih karcinomov (pri starejših od 60 let, nesposobnih ali neprimernih za kirurško zdravljenje) ter recidivnih bazalnoceličnih karcinomov z izjemo ponovitev po predhodni radioterapiji. Primerna je tudi kot dodatno zdravljenje po kirurškem posegu, kadar obstaja povečano tveganje za lokalno ponovitev. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

VIRI

[1] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15: 315-28.

[59] Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy

in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1347-50.

[60] Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 748-55.

[61] Petrovich Z, Kuisk H, Langholz B, Astrahan M, Luxton G, Chak L, Rice D. Treatment results and patterns of failure in 646 patients with carcinoma of the eyelids, pinna, and nose. *Am J Surg* 1987; 154: 447-50.

[62] Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbault A, Duvillard P, Benhamou E, Guillaume JC, Chalon R, Petit JY, Sancho-Garnier H, Prade M, Bouzy J, Chassagne D. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76: 100-6.

[63] Seegenschmiedt MH, Oberste-Beulmann S, Lang E, Lang B, Guntrum F, Olschewski T. Radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 240-6. [članek je v nemščini]

[64] Petit JY, Avril MF, Margulis A, Chassagne D, Gerbault A, Duvillard P, Auperin A, Rietjens M. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2544-51.

ELEKTROKEMOTERAPIJA

Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov (bleomicina ali cisplatin) in aplikacijo električnih pulzov na območje tumorja. S povečanjem prehodnosti celičnih membran (elektroporacija) se zviša znotraj tumorske koncentracija molekul citostatika in za večkrat poveča njegova citotoksičnost, vendar samo na področju dovedenih električnih pulzov. Za učinkovit odgovor tumorja na zdravljenje je potrebna nizka koncentracija kemoterapevtika, zato ima elektrokemoterapija dober terapevtski indeks [1]. Elektrokemoterapija je lokalno zdravljenje in jo lahko izvajamo tudi ambulantno, v splošni ali lokalni anesteziji, lahko tudi samo s sedacijo. Najprej apliciramo kemoterapevtik bleomicin ali cisplatin, intravensko ali intratumorsko. Odmerek kemoterapevtika je odvisen od bolnikove telesne površine ali volumna tumorja. V kratkem časovnem zamiku dovedemo električne pulze na področje celotnega tumorja z 2-5 mm varnostnim robom (odvisno od velikosti in zamejenosti tumorja). Električne pulze dovajamo s pomočjo različnih elektrod: ploščate elektrode so primerne za površinske in tanke tumorske lezije, igelne elektrode z različno razporeditvijo igel pa so namenjene zdravljenju v globini ležečih ali v globino infiltrirajočih oziroma večjih tumorjev. Čas posega je različen, odvisen od velikosti in števila tumorjev in lahko traja največ 30-40 minut. V eni seji lahko tretiramo tudi do 100 manjših tumorskih nodusov. Pri večjih tumorjih je lahko potrebnih več aplikacij električnih pulzov, s katerimi dosežemo celoten volumen tumorja. Če je potrebno, lahko elektrokemoterapijo ponovimo tudi večkrat, vendar ne smemo preseči skupnega dovoljenega odmerka kemoterapevtika. Podrobnejša navodila za izvajanje elektrokemoterapije so objavljena v [2]. Elektrokemoterapijo bazalnoceličnega karcinoma izvajajo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju.

Elektrokemoterapija je indicirana predvsem pri primarnih bazalnoceličnih karcinomih, ki so težje dosegljivi oziroma neprimerni za zdravljenje z drugimi uveljavljenimi metodami. Prednost elektrokemoterapije je postopna resorbcija zdravljenega tkiva in progresivno celjenje; spremembe videza so zato manjše, estetski učinek je večinoma dober ali celo odličen. Elektrokemoterapija je zato primerna metoda zdravljenja bolnikov z multiplimi bazal-

noceličnimi karcinomi ali tumorji na mestih, kjer so estetski rezultati drugih metod zdravljenja manj ugodni. Indicirana je tudi v primerih ponovitev po predhodnem zdravljenju z obsevanjem, operacijo ali drugimi metodami in v nekaterih specifičnih kliničnih situacijah, kot so bolniki s Gorlinovim sindromom.

Izbor bolnikov za zdravljenje z elektrokemoterapijo sodi v domeno multidisciplinarnega tima.

Elektrokemoterapija je v Evropi že uveljavljen način zdravljenja različnih vrst kožnih tumorjev; uveljavila se je predvsem za zdravljenje kožnih in podkožnih zasevkov melanoma, kjer dosega približno 80 % delež objektivnih in 60 % delež popolnih odgovorov po enkratnem zdravljenju [1]. Rezultati zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma so še boljši, delež objektivnih odgovorov je nad 95 %, delež popolnih odgovorov pa nad 85 % [3].

Splošna ocena varnosti in sprejemljivosti elektrokemoterapije je dobra. Glavni neželeni pojav je neželena kontrakcija mišic, ki jo bolniki zaznajo kot sunek. Zaradi tega sopojava je potrebno elektrokemoterapijo izvajati v lokalni ali splošni anesteziji, kar je odvisno od velikosti zdravljenih tumorjev in njihove lege.

Neprijeten občutek izzveni takoj po prenehanju dovajanja električnih pulzov. V primeru bolečine po zdravljenju je ta obvladljiva s paracetamolom. Obstajajo posamezna poročila o slabosti in alergični reakciji zaradi kemoterapevtika. Zaradi nizkih odmerkov apliciranega kemoterapevtika ni sistemskih sopojavov, ki običajno spremljajo konvencionalno kemoterapijo.

Resorbcija zdravljenih tumorjev je počasna zato je odgovor zdravljenja možno oceniti šele 4-6 tednov po elektrokemoterapiji. Bolnike je nato treba spremljati. Nadaljnji kontrolni pregledi si sledijo prvo in drugo leto po zdravljenju v 3- oziroma 6-mesečnih intervalih, nato pa na eno leto. Spremljanje lahko izvaja otorinolaringolog, onkolog ali dermatolog.

Elektrokemoterapija je učinkovito zdravljenje izbranih primarnih in recidivnih bazalnoceličnih karcinomov na težko dostopnih lokacijah za kirurško zdravljenje ali pri ponovitvah po predhodnih zdravljenjih. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

[1] Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 232-40.

[65] Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.

KEMOTERAPIJA

Kemoterapijo običajno uporabljamo pri napredovalih in metastatskih oblikah karcinomov. Bazalnocelični karcinom zelo redko zaseva in je zato bolnikov z metastatsko obliko bazalnoceličnega karcinoma zelo malo, zaradi česar ni randomiziranih kliničnih raziskav faze III, ki bi ugotovljale učinkovitost kemoterapije pri tej vrsti raka. Srednja preživetja bolnikov z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom so kratka in znašajo običajno manj kot leto dni [1,2]. V literaturi lahko najdemo opise zdravljenja posameznih bolnikov ali manjših skupin bolnikov s preparati platine, ki govorijo v prid zdravljenju s cisplatinom. Tovrstno zdravljenje je povezano s številnimi neželenimi učinki kot so nevtropenija, trombocitopenija, nefrotoksičnost in nevtoksičnost [3-6].

Kemoterapijo izvaja onkolog - specialist internistične onkologije na Onkološkem inštitutu.

Zdravljenje s kemoterapijo ne sodi med standardno priporočene načine zdravljenja, čeprav se izjemoma tudi uporablja pri zdravljenju metastatskega bazalnoceličnega karcinoma. (moč priporočila C, kakovost dokazov III)

VIRI

- [1] Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stan-ton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12(5): 7.
- [66] Raszewski RL, Guyuron B. Long-term survival following nodal metastases from basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 1990; 24: 170-5.
- [67] Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MNet al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 342-6.
- [68] K. Moeholt, H. Aagaard, P. Pfeiffer, O. Hansen. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol*, 35 1996, pp. 677–682.
- [69] Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, et al.: Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest* 2006; Jun-Jul. 24 (4): 396-400.
- [70] Apar Kishor Ganti, Anne Kessinger. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: An uncommon manifestation of a common cancer *Cancer Treatment Reviews*, Volume 37, Issue 6, Pages 440-443.

TARČNA ZDRAVILA

Vizmodegib je peroralni malomolekulski zaviralec ježkove signalne poti (angl. hedgehog signaling pathway). Signaliziranje po tej poti preko transmembranske beljakovine SMO (angl. smoothed) povzroči aktiviranje in jedrno lokalizacijo transkripcijskih faktorjev GLI (angl. glioma associated oncogene) in indukcijo ciljnih genov ježkove poti. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Vizmodegib se veže na beljakovino SMO in tako zavira prenos signalov po ježkovi poti [1]. Registriran je za zdravljenje metastatskega bazalnoceličnega karcinoma in lokalno napredovale bolezni, ki ni primerna za kirurško zdravljenje ali radioterapijo. V kliničnih raziskavah ERIVANCE BCC in STIVIE so bolnike z napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vizmodegibom. V prvo raziskavo so vključili 104 bolnike, v drugo jih bo vključenih predvidoma 1200 [2-4]. V raziskavi ERIVANCE BCC je bilo ocenjenih 63 bolnikov z napredovalim in 33 bolnikov z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom. Mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja je bila pri lokalno napredovali bolezni 5,6 meseca, pri metastatski bolezni pa 5,5 meseca. Odgovor na zdravljenje je bil glede na RECIST (angl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterije pri lokalno napredovali bolezni 48 %, pri metastatskih bolnikih pa 33 %. Mirovanje bolezni je bilo ugotovljeno pri 35 % bolnikov v lokalno napredovali in 61 % bolnikov v metastatski skupini. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo v obeh skupinah 9,5 meseca. Po analizi prvih 300 bolnikov iz raziskave STIVIE je na zdravljenje odgovorilo 57 % bolnikov, 17 % s popolnim in 40 % z delnim odgovorom. Bolezen je mirovala pri 39 % bolnikov. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili mišični krči, ki se pojavijo pri več kot polovici bolnikov, alopecija, motnje okusa, izguba apetita in telesne teže pa tudi navzeja in splošno slabo počutje. Večinoma so bili malo izraženi (stopnje 1 in 2), izjemoma stopnje 4. Neželeni učinki so obvladljivi in redko zahtevajo prekinitve zdravljenja. Zdravilo je teratogeno. Drugih

kontraindikacij ni.

Primernost bolnika za zdravljenje ocenjuje konzilij na Onkološkem inštitutu, kjer se zdravljenje tudi izvaja.

Zdravljenje z vizmodegibom je priporočljivo pri bolnikih z neoperabilnim, napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom. Je učinkovito z zadovoljivim varnostnim profilom. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

VIRI

- [1] Sekulic A et al. Efficacy and safety of Vizmodegib in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-9.
- [71] Sekulic A et al. Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 18-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl 15): 9037.
- [72] Grob JJ et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 patients. Presented at the 8th World Congress of Melanoma; July 17-20, 2013; Hamburg, Germany.
- [73] Sekulic A et al. Survival of patients With Metastatic Basal Cell Carcinoma and Distant Metastases: The Effect of Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor. Presented at the 8th World Congress of Melanoma; July 17-20, 2013; Hamburg, Germany.

SPREMLJANJE BOLNIKA PO ZDRAVLJENJU

Splošnega dogovora o pogostosti in o dolžini trajanja spremljanja bolnika po zdravljenju primarnega bazalnoceličnega karcinoma v mednarodnem prostoru ni. Dolgotrajno spremljanje je vsekakor primerno pri bolnikih z visokorizičnimi in recidivnimi bazalnoceličnimi karcinomi [1]. Tveganje za lokalno ponovitev bolezni po zdravljenju je odvisno od značilnosti tumorja (velikost, histološki tip, prisotnost perinevralne invazije), imunskega statusa bolnika in vrste izbranega zdravljenja. Pri tumorjih, ki so se že predhodno ponovili, je stopnja ponovitve večja [1]. Ker je bazalnocelični karcinom počasi rastoč tumor, se lahko ponovite kar v 18 % pojavijo po petih ali več letih, zato je za visoko rizične tumorje potrebno dolgo sledenje, za kar se odločamo individualno [1,2]. Raziskave, ki dokazujejo upravičenost večletnega sledenja bolnikov, kažejo, da do ponovitve primarnega bazalnoceličnega karcinoma zdravljenega z različnimi načini v prvem letu pride v eni tretjini primerov, v prvih dveh letih v 50 % in v prvih treh letih v 66 % primerov [1,3]. Nov nemelanomski kožni rak se razvije 30-50 % bolnikov s predhodnim nemelanomskim kožnim rakom v petih letih po zdravljenju [1, 4], poleg tega je pri njih večja možnost za nastanek kožnega melanoma [1,5]. Metaanaliza sedmih raziskav poroča o 33-70 % kumulativnem tveganju (povprečno 44 %) za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma znotraj treh let po zdravljenju, kar je za približno 10-krat večje tveganje, kot je pričakovano v splošni populaciji [1,6]. Največji delež novih tumorjev je pri bolnikih z vsaj dvema bazalnoceličnima karcinomoma, torej s povečevanjem števila bazalnoceličnih karcinomov raste tudi verjetnost nastanka novih tumorjev [1]. Nasprotno pa pri bolnikih, ki v prvih treh letih po primarnem tumorju niso razvili novega, tveganje za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma pada [1]. Dejavniki tveganja za razvoj novega bazalnoceličnega karcinoma so naraščajoča starost (po 60. letu starosti), moški spol, več sočasnih bazalnoceličnih karcinomov, tumor večji od 1 cm in površinsko rastoči tip bazalnoceličnega karcinoma na trupu ter imunska oslabelelost bolnika [1,7]. Za zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev in novih tumorjev je ključno redno samopregledovanje kože. Za preprečevanje

nastanka novih primarnih bazalnoceličnih karcinomov je potrebna zaščita pred soncem. O tem poučimo vsakega bolnika. Zaradi možnosti lokalne ponovitve bolezni po zdravljenju in povečanega tveganja za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma (in tudi melanoma) je smiselno pregledati vse bolnike vsaj enkrat, 3–6 mesecev po zdravljenju [1,8]. Takrat jih tudi poučimo o pomenu zaščite pred soncem, samopregledovanja kože ter o možnosti ponovitve bolezni oziroma pojava novega kožnega raka. Idealno bi bilo dosmrtno spremljanje bolnikov, kar v številnih zdravstvenih sistemih, tudi našem ni izvedljivo [1]. Zato je priporočljivo individualno redno spremljanje visokorizičnih bolnikov, takšnih s ponovitvami bolezni oziroma s številnimi bazalnoceličnimi karcinomi na 6–12 mesecev prvih 3–5 let [1,4,8–10]. Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom je potrebno spremljanje na 3–6 mesecev vse življenje, ki ga izvaja dermatovenerolog ali izbrani zdravnik, za kar se odločamo individualno [1]. Bolnike po zaključenem zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma spremljata dermatolog ali izbrani zdravnik. Kadar je tveganje za lokalno ponovitev in nastanek novega primarnega bazalnoceličnega karcinoma majhno, bolnika lahko spremlja tudi izbrani zdravnik vsaj enkrat na leto 3–5 let. Pri lokalno napredovali in metastatski bolezni mora biti sledenje bolnika multidisciplinarno in časovno prilagojeno posamezniku [1,4,8–10].

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.
- [2] Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:720–6.
- [3] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315–28.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. 2011;v.1: Accessed June 3 2011.

Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.

- [5] Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Sep 3;100(17):1215–22.
- [6] Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136:1524–30.
- [7] Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, Roebuck J, Ramachandran S, Smith AG, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Mar;52(3 Pt 1):468–73.
- [8] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na .
- [9] Telfer R, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 35–48.
- [10] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. *Clinical practice guidelines.* *Eur J Dermatol* 2006; 16: 394–401.

Spremljanje	Majhno tveganje za lokalno ponovitev in nov primarni bazalnocelični karcinom.	Veliko tveganje za lokalno ponovitev in/ali nov primarni bazalnocelični karcinom.
	Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali na primarni ravni na 6–12 mesecev, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.	Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6–12 mesecev 3–5 let, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
	Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možnem nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.	Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 3–6 mesecev vse življenje, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
		Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možni ponovitvi zdravljenega in nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

Tabela 3: Spremljanje bolnikov po zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma.

PREVENTIVA

PRIMARNA PREVENTIVA

Ker je delovanje UV-sevanja na kožo glavni vzrok za razvoj kožnega raka [1, 2], je cilj primarne preventive zmanjšanje izpostavljenosti UV-sevanju sonca.

Individualna zaščita:

- Zaščitne ukrepe pred sončnim UV-sevanjem izvajamo v naslednjem vrstnem redu [1]:
 - izogibanje izpostavljanja močnemu soncu med 10. in 16. uro,
 - nošenje primernih oblačil,
 - uporaba varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem.
- Priporočljivi ukrepi za preprečevanje izpostavljenosti močnemu sončnemu sevanju so [1]:
 - bivanje na prostem čim krajši čas,
 - izogibanje zadrževanja na prostem v opoldanskem času,
 - izpostavljanje soncu ne sme preseči posameznikovega varnega časa (čas do pojava sončne opekline: ob izpostavljanju opoldanskemu soncu v centralni Evropi 3 minute pri fototipu I, 40 minut pri fototipu IV),
 - iskanje sence,
 - prelaganje aktivnosti na prostem na jutranje in večerne ure,
 - počasno privajanje kože na sonce (na primer v začetku leta/na počitnicah),
 - nujno je preprečevanje sončnih opeklin.

Ob izpostavljanju soncu je potrebna zaščita s primernimi oblačili, pokrivali za glavo in sončnimi očali. Kadar je mogoče, je na prvem mestu vedno uporaba fizikalnih sredstev (izogibanje izpostavljanju soncu, oblačila) [1].

Pripravke za zaščito pred soncem uporabimo na izpostavljeni koži, kadar drugi načini zaščite niso mogoči. Ne smejo biti namenjeni podaljševanju izpostavljanja soncu [3-8]. Skrbno jih nanašamo na izpostavljeno kožo, ki je ne moremo zaščititi z oblačili (glava, obraz, roke, podlahti, goleni), ob upoštevanju naslednjega [1]:

- uporaba ustreznega zaščitnega faktorja (ZF ali angl. SPF, sun protection factor), ki naj bo vsaj 15, pri svetlih fototipih pa višji,
- nanos v debeli plasti (2 mg/cm²),
- enakomerna uporaba na vseh izpostavljenih površinah,
- uporaba pred izpostavljanjem soncu
- ponovna uporaba po 2 urah in po kopanju (zaščitni čas se s ponovno uporabo ne podaljša).

Uporaba kemičnih pripravkov za zaščito pred soncem bi morda lahko zmanjšala tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno za to premalo dokazov [2].

Intenzivno izpostavljanje soncu/UV-sevanju pri vseh ljudeh poveča tveganje za kožni rak, zato se mu je treba izogibati. Tudi solariji kor vir UV-sevanja povečajo tveganje za kožni rak, zato se jim je treba izogibati.

Otroci ne smejo biti opečeni. Dojenčkov ne smemo izpostavljati neposrednemu soncu. Otroke je treba pred močnim soncem zaščititi z oblačili. Oči otrok je treba zaščititi z ustreznimi kakovostnimi otroškimi sončnimi očali. Predvsem otroke svetle polti je treba poleg izogibanja izpostavljanja močnemu UV-sevanju zaščititi z oblačili in uporabo pripravkov za zaščito pred soncem [9].

Imunsko oslABLJENE osebe po presaditvi organov morajo izvajati zaščito pred UV-sevanjem kot del dosledne, celovite zaščite pred kožnim rakom [10].

Zmerna izpostavljenost UV-sevanju in visoke ravni vitamina D imajo možen zaščitni učinek na nastanek in razvoj različnih vrst raka, vključno melanoma. Razpoložljivi dokazi o povezavi med

vitaminom D in tveganjem za nastanek raka so še nezadostni [11-14]. Pri osebah z velikim tveganjem za nastanek kožnega raka (na primer po presaditvi organov, imunsko oslabeledi) je ob celoviti zaščiti pred soncem potrebno preverjati vsebnost vitamina D in ga nadomeščati [1].

Populacijski ukrepi:

- širjenje informacij o škodljivosti sončnega oziroma UV-sevanja, dejavnikih tveganja za razvoj kožnega raka in možnostih pravilne in učinkovite zaščite pri predšolskih in šolskih otrocih ter mladini, njihovih starših in drugih skrbnikov, bolnikih s kožnimi obolenji in udeležencih presejalnih programov ter zaposlenih na prostem in njihovih delodajalcih,
- poročanje o vrednostih UV-indeksa in promocija stopnjevanja zaščitnih ukrepov pri višjih vrednostih,
- tehnični in organizacijski ukrepi za zmanjšanje izpostavljanja UV-sevanju (na primer zagotavljanje senčnih površin na športnih objektih, ustrezna organizacija dejavnosti),
- zaščita delavcev na prostem s podrobno ustrezno pravno ureditvijo, saj so zaradi izpostavljenosti še posebej dovzetni za škodljive učinke intenzivnega UV-sevanja [1].

SEKUNDARNA PREVENTIVA

Bolnika je treba poučiti o individualnih dejavnikih tveganja za ponovitev bolezni oziroma za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma ter ga motivirati za samopregledovanje kože. V pomoč pri samopregledovanju so slikovni materiali. Ob pojavu sumljive lezije na koži je potreben pregled pri izbranem zdravniku ali dermatologu.

Presejanje (angl. screening) populacije za kožni rak (melanom, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom), v katerem standardizirano preiskavo kože celega telesa izvedejo usposobljeni zdravniki, lahko poveča število odkritih tumorjev, kar lahko vpliva na obolevnost in stroške zdravljenja zaradi kožnega raka. Po presejanju na kožni rak v nemški pokrajini Schleswig-Holstein je bilo večje pozitivne učinke opaziti v prvih letih [15, 16, 17], v celotnem obdobju 2007 – 2014 pa se umrljivost zaradi melanoma ni zmanjšala [18]. Za presojo dolgoročnih skupnih učinkov presejanja na kožni rak bo potrebno daljše in bolj natančno opazovanje ne le s stališča umrljivosti, ampak tudi drugih dejavnikov, ki lahko pomagajo oceniti potencialno korist in škodljivost presejanja [18].

VIRI

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie. Kurzversion S3-Leitlinie: Prävention von Hautkrebs. AWMF-Registernummer: 032/052OL, April 2014.
- [74] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.
- [75] Autier P, Boniol M, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer*, 2007. 121(1): 1-5.
- [76] Autier P, et al. Sunscreen use and international exposure to ultraviolet A and B radiation: A double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br J Cancer*, 2000. 83(9): 1243-8.
- [77] Autier P, et al. Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. The Eortc Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*, 1995. 61(6): 749-55.
- [78] Gorham ED, et al. Do sunscreens increase risk of melanoma in population residing at higher latitudes? *Ann Epid*, 2007. 17(12): 956-63.

- [79] Green AC, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow up. *J Clin Oncol*, 2011. 29(3): 257-63.
- [80] Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2011. 154(3): 190-201.
- [81] Gallagher RP, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000. 283(22): 2955-60.
- [82] Ulrich C, et al. Prevention of nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*, 2009. 161(Suppl 3): 78-84.
- [83] Krause R, et al. UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res*, 2006. 26(4A): 2723-7.
- [84] Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: Health consequences for Canadians. *Canad Fam Phys*, 2007. 53(5): 841-54.
- [85] Tuohimaa P et al. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *Eur J Cancer*, 2007. 43(11): 1701-12.
- [86] van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer*, 2006. 42(14): 2222-32.
- [87] Breitbart EW, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 66(2): 201-11.
- [88] Waldmann A, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*, 2012. 106(5): 970-4.
- [89] Katalinic A, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in mortality in regions with and without screening. *Cancer*, 2012. 118(21): 5395-402.
- [90] Stang A et al. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer*, 2016. 64: 83-8.

RETINOIDI

V skupino retinoidov uvrščamo naravne in sintetično pridobljene snovi, ki imajo učinke vitamina A. Vitamin A se v naravi nahaja v obliki alkohola (retinol), aldehida (retinal) in kisline (retinojska kislina), ki pa imajo terapevski učinek le v visokih odmerkih, ob katerih se izrazi veliko neželenih učinkov. Kemijska modifikacija osnovnih molekul je omogočila razvoj sintetičnih retinoidov, ki jih delimo v tri generacije:

- prva generacija (nearomatski retinoidi): tretinoin, izotretinoin in alitretinoin
- druga generacija (monoaromatski retinoidi): etretinat in njegov aktivni metabolit acitretin
- tretja generacija (poliaromatski retinoidi): tazaroten, beksaroten in adapalen [1].

Retinoidi, naravni in sintetični derivati vitamina A imajo varovalni učinek pri več rakavih obolenjih [1, 2]. Raziskave na živalih so pokazale, da imajo retinoidi zelo šibek in nezadovoljiv terapevski učinek pri že izraženih tumorskih lezijah, imajo pa zadovoljiv kemopreventivni oziroma kemosupresivni učinek pri nekaterih oblikah kožnega raka [1]. Mehanizem kemopreventivnega učinka pri nemelanomskih oblikah kožnega raka je v veliki meri še neznan, temelji pa na inhibiciji celične proliferacije, stimulaciji diferenciacije celic in indukciji apoptoze.

Več raziskav dokazuje izrazito zmanjšanje nastanka novih kožnih tumorjev, vključno bazalnoceličnega karcinoma pri sindromih s povečanim tveganjem za pojav kožnih tumorjev (Gorlinov sindrom, xeroderma pigmentosum, epidermalna displazija, epidermodysplasia verruciformis, Basexov in Rombov

sindrom) ob zdravljenju z izotretinoinom v odmerku 2 mg/kg/dan. Zdravljenje je doživljenjsko, ob prekinitvi se pojavnost različnih oblik kožnih tumorjev v celoti povrne [1, 2]. Sistemske retinoidi zmanjšajo pojavnost različnih oblik kožnega raka pri bolnikih po presaditvi organov [1]. Ta namreč poveča incidenco kožnega raka, predvsem ploščatoceličnega karcinoma. Rezultati majhnih, randomiziranih in kontroliranih raziskav nakazujejo na ugoden vpliv acitretina pri bolnikih po presaditvi organov in multiplimi ploščatoceličnimi karcinomi. Priporočen je začetni odmerek 10 mg/dan, ki se lahko zviša do 30 mg/dan. Zdravljenje je doživljenjsko, pri čemer še ni raziskav o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila [2]. Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo zgodaj v poteku zdravljenja so suha koža in ustnice, hepatotoksičnost in povišane koncentracije trigliceridov. Ob dolgotrajni uporabi lahko nastanejo skeletne spremembe, kot so kalcifikacija tetiv in ligamentov ter spinalne hiperostoze. Zdravilo je teratogeno. Trenutno ni dokazov za kemopreventivni ali kemoterapevtski učinek lokalnih retinoidov.

Namen zdravljenja s sistemskimi retinoidi je nepopolna inhibicija nastajanja kožnih tumorjev pri bolnikih z velikim tveganjem za njihov nastanek (dedni sindromi z bazalnoceličnim karcinomom in po presaditvi organov) ob odmerkih zdravila, ki jih lahko prenašajo. Izotretinoin lahko uporabimo pri bolnikih z Gorlinovim sindromom in xeroderma pigmentosum, primeren je tudi za zdravljenje žensk v rodni dobi, acitretin pa pri bolnikih po presaditvi organov. Zdravljenje je trajno. (moč priporočila B, kakovost dokazov II)

VIRI:

- [1] Jemec GBE, Miech D, Klemeny L. Non-surgical treatment of keratinocyte skin cancer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 187-195
- [91] Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplantant recipients. *Skin therapy letter*. Vol. 15 Num. 7

PRILOGA 1**STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID ZA
BAZALNOCELIČNI KARCINOM****A. Mesto in vrsta vzorca**

1. Koža, navedi lokacijo, ekscizija:
2. Koža, navedi lokacijo, incizijska biopsija:
3. Koža, navedi lokacijo, punch biopsija:
4. Koža, navedi lokacijo, shave:
5. Koža, navedi lokacijo, kiretaža:
6. Koža, navedi lokacijo, drugo (navedi tip posega)

B. Histopatološki tip bazalnoceličnega karcinoma*

7. Površinsko rastoči tip
8. Nodularni (nodulo-cistični) tip
9. Mikronodularni tip
10. Infiltrativni tip
11. Infiltrativni, morfeiformni (dezmodoplastični/sklero zirajoči) tip,
12. Bazoskvamozni karcinom

* Razdelitev histopatoloških tipov glede na način rasti in s tem povezanim tveganjem/rizikom lokalne ponovitve. Histopatološki tip bazalnoceličnega karcinoma ima napovedni pomen, zato mora biti v izvidu obvezno naveden. V vzorcu je lahko prisotnih več kot en tip bazalnoceličnega karcinoma. Potrebno je navesti vse tipe, najprej visokorizične, nato nizkorizične.

C. Nivo invazije*

13. Tumor raste v dermisu in ga ne prerašča.
14. Tumor prerašča celotno debelino dermisa, vendar ne vrašča v podkožno maščevje.
15. Tumor vrašča v podkožno maščevje.
16. Tumor vrašča v _____
(navedi, npr. prečnop rogasta mišica, fascija, perihon drij, periost, hrustanec, kost)

* invazija v podkožno maščevje je visoko rizični dejavnik za oceno tveganja lokalne ponovitve; pT3 glede na AJCC: invazija v obrazne kosti in kosti lobanjskega svoda (maksila, mandibula, orbita, temporalna kost); pT4 glede na AJCC: invazija v lobanjsko bazo ali skelet

D. Največja debelina tumorja**(razen za čisti površinsko rastoči tip)**

17. Največja debelina tumorja je _____ mm.
18. Največje debeline tumorja ni mogoče oceniti (navedi razlog).

* debelino tumorja izmerimo od granularne plasti epidermisa do najgloblje bazaloidne celice. V primeru prisotnosti ulceracije merimo od dna ulceracije. Debelino izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število. Največje debeline tumorja ne navajamo za površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, ki je po definiciji tanjši od 1 mm.

E. Perinevralna invazija (razen za površinsko rastoči tip)

19. Ni perinevralne invazije.
20. Prisotna je perinevralna invazija.
21. Perinevralne invazije ni mogoče oceniti (navedi razlog).

* Perinevralne invazije ne navajamo le pri površinsko rastočem bazalnoceličnem karcinomu

F. Limfovaskularna invazija**(obvezno navesti le za bazoskvamozni karcinom)**

22. Ni limfovaskularne invazije.
23. Prisotna je limfovaskularna invazija.
24. Limfovaskularne invazije ni mogoče oceniti (navedi razlog)

* Prisotnost/odsotnost limfovaskularne invazije obvezno navajamo za bazoskvamozni karcinom. Za vse ostale tipe bazalnoceličnega karcinoma limfovaskularno invazijo navedemo le, če je prisotna, sicer privzamemo, da je ni. Pri oceni limfovaskularne invazije ne razlikujemo med invazijo v limfne ali krvne žile.

G. Oddaljenost tumorja od kirurških robov

25. Tumor vrašča v stranski kirurški rob.
26. Tumor je oddaljen _____ mm od stranskega kirurškega roba (če je vzorec predhodno označen, navedi od katerega, npr »ob medialnem delu uhlja«).
27. Tumor vrašča v globoki kirurški rob.
28. Tumor je oddaljen _____ mm od globokega kirurškega roba.

* oddaljenost od stranskega in globokega kirurškega roba izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število (npr 0,8 mm; 1,4 mm; 5 mm). Uporaba izrazov, kot so: »tumor je izrezan v celoti«, »rob je ustrezen«, »rob ni ustrezen«, »robovi so bp«, »izrezano v zdravo«, »tumor blizu roba« za oceno kirurških robov NI ustrežna.

H. Diferenciacija bazalnoceličnega karcinoma (opcijsko)*

29. Granularnocelični, svetlocelični, pečatnocelični, pleomorfni (gigantocelularni), keratotični, keloidalni, in nevroidni
30. Adneksalna diferenciacija: duktalna, folikularna, sebacealna, infundibulocistična, matrikalna, pilomatrikalna, apokrina, ekrina
31. Nevroendokrinska diferenciacija
32. Mioepitelijska diferenciacija
33. Ostalo (navedi)

* dodatna diferenciacija ne vpliva na biološki potencial tumorja in nima napovednega pomena. Navajanje morebitne dodatne diferenciacije v histopatološkem izvidu zato ni obvezno.

I. Največji premer tumorja (opcijsko)*

34. Največji premer tumorja je _____ mm.
35. Največjega premera tumorja ni mogoče izmeriti/oceniti (navedi razlog).

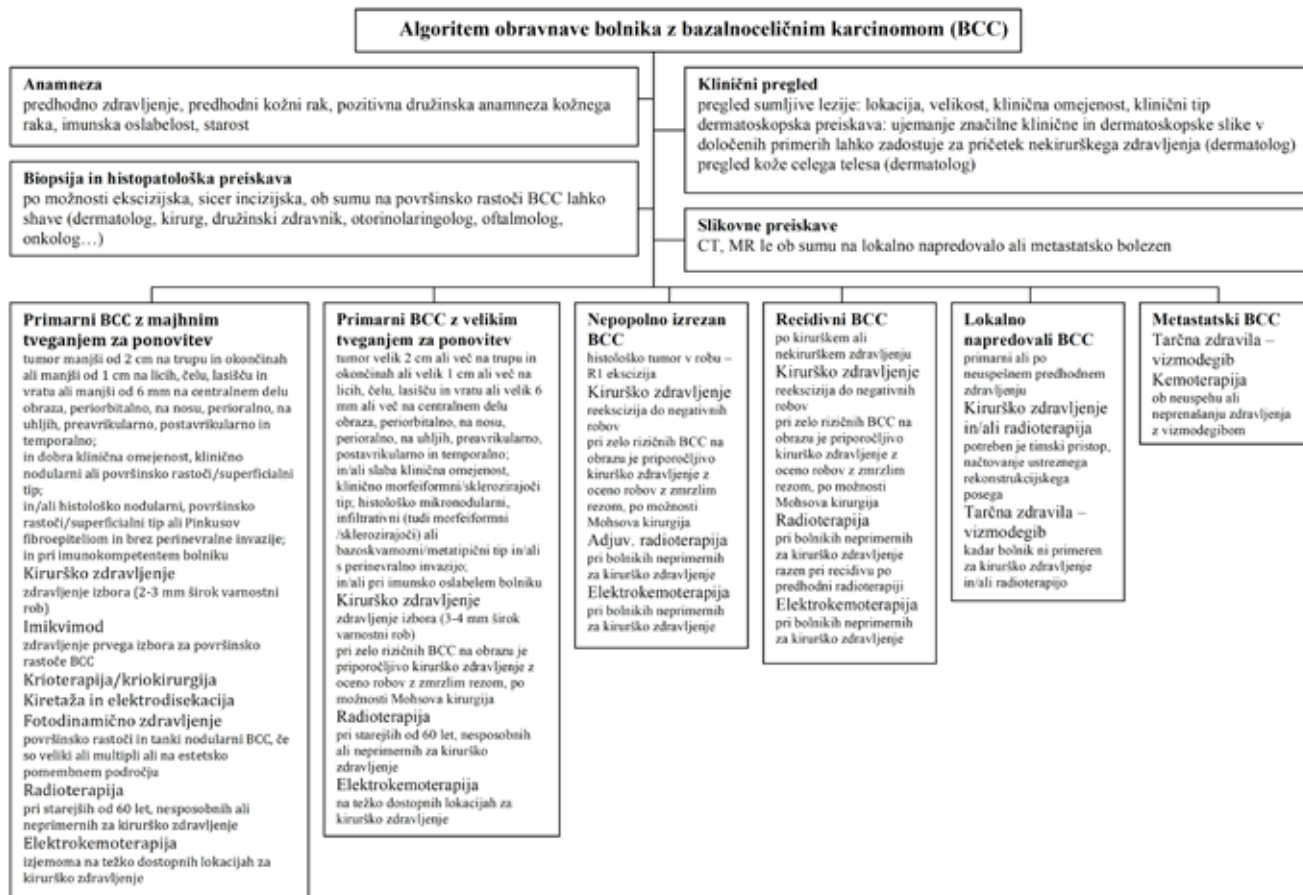
* glede na priporočila AJCC se največji premer tumorja ocenjuje glede na meritve tumorja ob kliničnem pregledu pacienta. Fiksacija vzorca v formalinu je povezana s skrčenjem tkiva, ki lahko dosega do 20% v primerjavi z nefiksiranim/nativnim vzorcem. Priporočila »Royal College of Pathologists« temeljijo na makroskopski oziroma mikroskopski oceni (oboje je mogoče, glede na najbolj optimalne pogoje) največjega premera tumorja.

J. Spremembe na koži izven tumorja

36. Na koži izven tumorja ni sprememb.
37. Na koži izven tumorja je aktinična keratoza.
38. Na koži izven tumorja je/so _____ (navedi).

PRILOGA 2

ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKA Z BAZALNOCELIČNIM KARCINOMOM



PRILOGA 3**SPREMLJANJE BOLNIKA PO ZDRAVLJENJU
BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA****Spremljanje bolnika po zdravljenju
bazalnoceličnega karcinoma (BCC)****majhno tveganje za lokalno ponovitev**

primarni tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah ali manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu ali manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno;

in dobra klinična omejenost, klinično nodularni ali površinsko rastoči/superficialni tip;

in/ali histološko nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip ali Pinkusov fibroepiteliom, brez perinevralne invazije;

in pri imunokopetentnem bolniku; in zdravljeni kirurško – R0 ekscizija

in

majhno tveganje za nov primarni BCC

prvi tumor pri imunokompetentnem bolniku

Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali na primarni ravni na 6–12 mesecev, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možnem nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

veliko tveganje za lokalno ponovitev

tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah ali velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu ali velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno;

in/ali slaba klinična omejenost, klinično morfeiformni/sklerozirajoči tip

in/ali histološko mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) ali bazoskvamozni/metatipični tip ali s perinevralno invazijo,

in/ali rekurentni tumor (tudi predhodno zdravljen z radioterapijo)

in/ali pri imunsko oslabelem bolniku

in/ali tumor zdravljen z destruktivnimi in lokalnimi metodami ali nepopolno kirurško – R1 ekscizija

in/ali

veliko tveganje za nov primarni BCC

multipli bazalnocelični karcinomi (tudi dedni sindromi z bazalnoceličnim karcinomom, na primer Gorlingov sindrom) ali imunska oslabelost

Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6–12 mesecev 3–5 let, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 3–6 mesecev vse življenje, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možni ponovitvi zdravljenega in nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

PRILOGA 4**MOČ PRIPOROČILA IN KAKOVOST DOKAZA****Moč priporočila:**

A dobra

B zmerna

C slaba

D zmerna proti

E dobra proti

Kakovost dokaza:

I \geq 1 randomizirana, kontrolirana raziskava

II \geq 1 dobra klinična raziskava brez randomizacije

III dokaz na podlagi mnenja strokovnjakov, poročil, opisnih raziskav

PREMIKAMO MEJE

v zdravljenju B-celičnih malignosti

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA lahko ponudite vašim bolnikom z:¹

KLL

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja.

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL.*

MCL

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma pllašnih celic ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni.

WM*

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo.

* Indikaciji zdravila Imbruvica (ibrutinib) za predhodno nezdravljeno KLL in Waldenströmovo makroglobulinemijo sta že v postopku razsvrtilve na listo zdravil ZZSZ.

imbruvica®
(ibrutinib) kapsule

pharmacyclics®
An AbbVie Company

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Samo za strokovno javnost

CP-77313, IMB-SLO-008a-260419

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o.,
Šmartinska 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imbruvica

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 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: IMBRUVICA 140 mg trde kapsule **Kakovostna in količinska sestava:** 140 mg ibrutiniba, premešan natrijev karmeloizat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrisulfat, ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), črnilo za tisk: Selak, črni železov oksid (E172), propilenglikol

Indikacije: kot samostojno zdravilo; zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma pllašnih celic ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni; zdravljenje odraslih bolnikov, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja in zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo. Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja. **Odmerjanje:** zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Kapsul se ne sme odpirati, drobiti ali žvečiti. Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil. MCL: priporočeni odmerjek je 560 mg (8tr kapsule) enkrat na dan. KLL (samostojno ali v kombinaciji): priporočeni odmerjek je 420 mg (tri kapsule) enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oz. dokler bolnik zdravilo prenaša. Podrobna navodila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov in za prilagajanje odmerkov v primeru sočasne uporabe z zdravili s zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 in ob nujnem potrebnem korektivnem ukrepu za nadziranje neželenih učinkov (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

Kontraindikacije: preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba pripravkov rastlinskega izvora s S-metilizolom (hipocifon peroralno). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** poročali so o krvavitvah s trombocitopenijo ali brez nje (vključno z manjšimi hemoragičnimi dogodki (podplutbe, krvavitev iz nosu, petehije) ter večjimi krvavitvami (gastrointestinalna in intrakranialna krvavitev, hematurija)). Sočasno se ne sme jemati varfarina in drugih antagonstov vitamina K. Izogibati se je treba predhodnim dopolnilom (npr. pripravki ribjega jeter ali vitamina E). Pri sočasnem zdravljenju z antioksidanti je potrebna posebna previdnost. Zdravilo se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni (odvisno od vrste kirurškega posega in tveganja za krvavitve) pred kirurškim posegom in po njem. Poročali so o primerih levkostaze. Veliko število cirkulirajočih limfocitov (< 400/1000 mikrolitrov) lahko pomeni povečano tveganje, da bo razmišljati o začasni prekinitvi jemanja zdravila, bolnika skrbno spremljati in po potrebi uvesti podporno ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo. Opažali so okužbe; bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nevropatije in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe razmišljati o standardni ukrepi za njihovo preprečevanje. Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja so poročali o PML, vključno s smrtnimi primeri. PML je treba upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali s poslabšanjem obstoječih nevroskih, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov. Če obstaja sum za PML, je treba opraviti diferencialno diagnozo za zdravljenje preobčutljivosti na izključeno. Poročali so tudi o citopenijah, zato je treba enkrat mesečno določiti celotno krvno sliko. Pri bolnikih z dejavnimi tveganji za bolezni srca, akutnimi okužbami in atrijsko fibrilacijo v anamnezi so poročali o primerih atrijske fibrilacije in atrijske udarilce. Zaradi možnosti pojava srčnih aritmij je treba vse bolnike občasno klinično pregledati. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in znaki ventilarne insuficije, je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti, pred ponovno uvedbo je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem. Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi aritmije ali se na novo pojavi zadahnost, omotica ali omedlevica, je treba klinično pregledati in jim po potrebi posneti EKG. Pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo so poročali o aritmiji LD. Bolnike z aritmijo LD ali drugimi simptomi LD, če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti in LD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja in upoštevati smernice za prilagoditev odmerjanja. Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antioksidanti, je treba razmišljati o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem, je treba klinično oceniti tveganje za trombotične zaplete. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmišljati o skrbno nadzorovanem zdravljenju z antioksidanti. Bolnike z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja je treba skrbno spremljati zaradi večjega tveganja za pojav sindroma razpada tumorja. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati bolnike, ki kažejo znake nemelanomskega kožnega raka. Pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B, zato je treba pred uvedbo zdravljenja preveriti prisotnost HBV. Pri sočasni uporabi z zmernimi/močnimi zaviralci CYP3A4 lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in večjega tveganja za pojav toksičnosti pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4. Lahko zmanjšane izpostavljenosti in tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 izogibati. O sočasni uporabi lahko razmisliše samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Pri bolnikih, ki morajo jemati zaviralce CYP3A4, je treba skrbno spremljati morebitne znake zmanjšane delovanja zdravila, pri katerih je bilo jemljeno induktorje CYP3A4 pa znake pomanjkanja učinkovitosti. Interakcije: Sočasna uporaba z zdravili, ki močno/zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabiti močni zaviralci CYP3A4 izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih/zmernih zaviralcev CYP3A4, je treba odmerjek zdravila Imbruvica prilagoditi glede na vrsto in moč zaviralca. Zdravilo je treba skrbno spremljati v kombinaciji s šilnimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem se je treba izogibati uživanju grenivk in seviljskih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralce CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Imbruvica z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi. Razmišljati je treba o uporabi drugih učinkov, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Zdravilo se lahko sočasno uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Topnost ibrutiniba je odvisna od pH, zato lahko zdravilo, ki zveča pH v želodcu (npr. zaviralci protoneke črpalke), zmanjšajo izpostavljenost ibrutinibu. In vitro ibrutinib zavira P glikoprotein in BCRP, zato je treba substrate P glikoproteina in BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno (npr. digoksin, metolol) jemati najmanj 6 ur pred oz. najmanj 6 ur po odmerjanju zdravila Imbruvica. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP (rosuvastatin). Pri sočasnem peroralnem dajanju ibrutiniba s substrati CYP3A4 z ožkim terapevtskim oknom (kot so dihidroergotamin, ergotamin, feritatin, ciklosporin, simvastatin in takrolimus), je potrebna previdnost. Ibrutinib in šilni induktor CYP2B6 lahko vpliva na izražnost drugih encimov, prenašalcev, uravnavašev s CAR, kot so CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 in MRP2. Izpostavljenost substratom CYP2B6 (efavirenz in bupropion) in substratom encimov, na katere vpliva CYP2B6, je lahko po sočasnem jemanju z ibrutinibom zmanjšana. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Trenutno še ni znano ali ibrutinib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo uporabnice hormonskih kontracepcijskih sredstev dodatno uporabljati še pregradno metodo. Zdravilo ne sme uporabljati pri nosečnicah. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem. Dodatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Pri nekaterih bolnikih so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželeni učinki:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, sinusitis, sepsa, reaktivacija hepatitisa B, nemelanomski kožni rak, okužba sečil, okužba kože, nevropatija, trombocitopenija, anemija, fibrilna nevropatija, levkostaza, limfocitoza, sindrom levkostaze, ILD, dehidracija, hiperurikemija, sindrom razpada tumorja, omotičnost, glavobol, periferna nevropatija, zamajen vid, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahiaritmija, krvavitev, podplutba, petehije, subduralni hematomi, krvavitev iz nosu, diareja, bruhanje, stomatitis, navzea, obstrukcija, suha usta, odpoved jeter, izpuščaji, angioedem, pankreatitis, urtikarija, eritem, lomljenje nohtov, Stevens-Johnsonov sindrom, atrialna, mišičnoskeletne bolečine, zvišana telesna temperatura, periferni edem (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) **Način in režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Imetika Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse. **Belgija** **Predstavniki Imetika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana. Datum zadnje revizije besedila: 27. 03. 2019

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetika dovoljenja za promet.

Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic

Reccomendations for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma

Blatnik Olga¹, Boc Marko¹, Bremec Tomi³, Hočevar Marko¹, Karner Katarina¹, Luzar Boštjan², Ocvirk Janja¹, Perić Barbara¹, Pižem Jože², Reberšek Martina¹, Strojjan Primož¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mhocevar@onko-i.si

Poslano / Received: 12.3.2019

Sprejeto / Accepted: 31.3.2019

doi:10.25670/oi2019-009on

UVOD

Karcinom Merklvih celic (angl. Merkel cell carcinoma, MCC) je redek in agresiven karcinom kože, za katerim obolevajo predvsem starejši in svetlopolti ljudje. Leta 1972 je MCC prvi opisal Cyril Toker in ga poimenoval »trabekularni« karcinom kože. MCC se pogosto lokalno ponovi (25–30 %), zaseva v področne bezgavke (52–59 %) in oddaljene organe (pljuča, jetra, kosti in koža; 34–36 %). Petletno preživetje znaša med 30 in 64 %.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca MCC narašča po celem svetu in je večja pri moškem spolu (61,5 %). Najvišja incidenčna stopnja MCC je v Avstraliji in na Novi Zelandiji. V zvezni državi Queensland je bila po podatkih Registra raka med letoma 2006 in 2010 povprečna letna incidenca MCC 1,6/100 000 prebivalcev. Na Švedskem se je incidenčna stopnja z 0,18/100 000 prebivalcev leta 1993 povečala na 0,33/100 000 prebivalcev leta 2007.

MCC se večinoma pojavlja pri starejših in belopolnih ljudeh. Povprečna starost bolnika ob odkritju bolezni je 76 let pri ženskah in 74 let pri moških, le 5 % bolnikov je ob postavitvi diagnoze mlajših od 50 let.

Po podatkih Registra raka je bilo v obdobju 2005-2014 v Sloveniji obravnavanih 64 bolnikov z MCC, kar pomeni od 2 do 12 primerov letno.

ETIOPATOGENEZA

MCC se najverjetneje razvije iz Merklvih celic, ki imajo funkcijo kožnih mehanoreceptorjev in se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklih. Po drugi teoriji naj bi MCC vzniknil iz nezrele, pluripotentne zarodne celice, ki med maligno preobrazbo pridobi nevroendokrine lastnosti.

Glavni vzročni dejavniki za nastanek MCC so: okužba s poliomavirusom Merklvih celic (angl. Merkel cell polyomavirus, MCPyV), izpostavljenost ultravijoličnemu (UV) sevanju in imunosuprimiranost.

UV-sevanje

MCC se pojavlja predvsem na soncu izpostavljenih delih kože, zlasti pri svetlopolnih ljudeh in na geografskih predelih z višjim ultravijoličnim B (UVB) solarnim indeksom. Pogosteje nastane pri bolnikih, zdravljenih s psoralenom in UVA (PUVA) fototerapijo. Le-ti imajo do 100-krat večje tveganje za nastanek MCC. Izpostavljenost UV-sevanju naj bi prispevala k razvoju MCC, ki ni povezan z okužbo s poliomavirusom.

Imunosuprimiranost

MCC se pogosteje pojavlja pri bolnikih po presaditvi organov, pri bolnikih, okuženih z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (angl. Human Immunodeficiency Virus, HIV), in pri bolnikih z B-celičnimi limfomi. Bolniki po presaditvi organov imajo

24-krat večje tveganje za nastanek MCC, le-ta se pojavi približno deset let po presaditvi organov. Imunosupresija naj bi pospešila razmnoževanje MCPyV in delovala sinergistično pri nastanku mutacij in karcinogenezi.

Poliomavirus Merklovih celic

Poliomavirus Merklovih celic (MCPyV) je ubikvitaren virus DNA, ki ga je leta 2008 odkril Feng. Okužba z MCPyV se pojavlja v 80 % primerov MCC. MCPyV kodira dva glavna onkoproteina, veliki in mali tumorski antigen. Do preobrazbe Merklovih celic v MCC pride preko vključitve MCPyV DNA v genom in mutacije velikega tumorskega antigena.

V redkih primerih MCPyV ni vpleten v nastanek MCC. V nastanek t.i. MCPyV-negativnega MCC naj bi bila vpletena somatska mutacija tumor supresorskega gena TP53 in retinoblastoma (RBI).

KLINIČNA SLIKA

MCC se značilno pojavlja pri starejših, svetlopoltih ljudeh kot hitro rastoč, neboleč, čvrst, sijoč, rdečkast ali modrikast nodus. Redkeje so prisotne ulceracije in kruste. Ob odkritju je velikost tumorja večinoma manj kot 2 cm, vendar lahko doseže velikost tudi preko 20 cm. Najpogosteje se pojavlja na glavi in vratu (43 %), zgornjih okončinah (24 %), spodnjih okončinah (15 %) in trupu (11 %). Ob postavitvi diagnoze ima 65 % bolnikov lokalno omejeno bolezen, pri 26 % bolnikov so prisotni zasevki v področnih bezgavkah in pri 8 % bolnikov oddaljeni zasevki. Pri 3,6 % bolnikov z zasevki v bezgavkah je izvor primarnega tumorja neznan, najverjetneje zaradi spontane regresije primarnega tumorja.

Pri klinični postavitvi diagnoze nam je v pomoč akronim AEIOU – asimptomatski (angl. Asymptomatic), hitro rastoč (angl. Expanding rapidly), pri imunosuprimiranih bolnikih (angl. Immune suppression), starejših od 50 let (angl. Older than 50 years age), na UV-sevanju izpostavljenih predelih kože (angl. Ultraviolet- -exposed area/fair skin).

Dermoskopska slika

MCC nima značilne dermoskopske slike, vendar so v manjših retrospektivnih raziskavah v dermoskopski sliki opisovali svetlo rdeča področja, linearne, nepravilne in polimorfne krvne žile.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

MCC lahko posnema številne maligne in benigne tumorje kože: bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom, amelanotični melanom, kožni limfom, kožne metastaze, piogeni granulom, lipom in adneksalne tumorje.

PATOLOGIJA

1. Makroskopski pregled in narezovanje vzorca

Pristop k makroskopskem pregledu in narezovanju vzorca je odvisen od vrste tkivnega vzorca (diagnostična biopsija, popolna odstranitev tumorja, reekscizija brazgotine po predhodnem posegu).

Diagnostična biopsija

Pri diagnostični biopsiji barvanje kirurških robov ni potrebno. Vzorce premera do 3 mm nakoličimo v celoti. Debelejše vzorce režemo na 2-3 mm debele rezine, pravokotno na epidermis, če je slednji prisoten v biopsijskem vzorcu.

Ekscizija tumorja

Vzorec izmerimo v vseh treh dimenzijah in rezultat izrazimo v milimetrih. Največji premer tumorja izmerimo glede na njegovo krajšo in daljšo os ter dodatno izmerimo višino tumorja glede na okolišnji epidermis, rezultat izrazimo v milimetrih. Natančno opišemo tumor (barva, prisotnost ulceracije...), izmerimo njegovo oddaljenost od stranskih kirurških robov in od kirurškega dna. Opišemo in izmerimo morebitne dodatne spremembe v vzorcu. Če je vzorec označen s kirurškimi šivi, robove ekscizije obarvamo z vsaj dvema različnima barvama, kar omogoča ustrezno orientacijo vzorca. Vzorec režemo na 2-3 mm debele vzporedne rezine, praviloma pravokotno na daljšo os vzorca. Če vzorec ni označen s kirurškimi šivi, lahko skrajna konca položimo v isto kaseto. Praviloma položimo v eno kaseto le en tkivni vzorec, kar omogoči optimalno rezanje vzorca. Nakoličimo celoten vzorec, kar je še posebej pomembno pri neostro omejenih tumorjih.

Reekscizija brazgotine po predhodnem posegu

Postopamo enako kot pri narezovanju ekscizije tumorja. Če so vzorci veliki in makroskopsko ni rezidualnega tumorja, natančno vzorčimo le predel brazgotine, kirurške robove v tem primeru vzorčimo naključno.

Biopsija varovalne bezgavke

Fiksiran vzorec bezgavke oz. maščevja izmerimo v treh dimenzijah. Če se bezgavke drži maščevje, ga previdno odstranimo in položimo v posebno tkivno kaseto. Bezgavko po najdaljši osi narežemo na paralelne, 2 mm debele rezine in jih obrnemo na paralelne rezne ploskve. Natančno pregledamo in opišemo rezne ploskve (barva, zamaščenost, morebitne žariščne lezije, obarvanost z modrilom...). V tkivne kasete položimo čimveč rezin.

Disekcija bezgavk

Resektat bezgavčne lože (nevarovalne bezgavke) vzorčimo po standardnih postopkih. Pozorni smo na morebitno orientacijo vzorca. Izoliramo vse bezgavke in jih, odvisno od velikosti, v celoti vklopimo v ustrezno število tkivnih kaset. Iz makroskopsko jasnih metastatskih bezgavk ali paketov bezgavk lahko odvzamemo le reprezentativne vzorce.

2. Histopatološki pregled

a. Maksimalni premer tumorja

Maksimalni premer tumorja ocenimo glede na kombinacijo makroskopskih in mikroskopskih meritev in ga izrazimo v milimetrih.

b. Nivo invazije

Nivo invazije ocenimo podobno kot pri melanomu in ga lahko izrazimo z nivojem invazije po Clarku (II: papilarni dermis ni v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami, III: papilarni dermis je v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami, IV: tumor vrasča v retikularni dermis in V: tumor vrasča v podkožno maščevje). Nivoja invazije po Clarku ne navajamo, če tumor prerasča podkožno maščevje. V tem primeru navedemo, v katere strukture tumor vrasča. Invazija v fascijo, skeletno mišico, hrustanec ali kost so značilnosti stadija pT4.

MCC izjemoma raste samo znotraj epidermisa (in-situ MCC, intraepidermalni MCC, Clark I).

c. Debelina tumorja

Debelimo tumorja izmerimo tako kot debelino melanoma (od vrha granularne plasti oziroma od dna ulceracije do najgloblje delo tumorja) in izrazimo v milimetrih.

d. Število mitoz

Število mitoz določamo tako kot pri melanomu. Poiščemo predel tumorja z največjo mitotsko aktivnostjo in preštejemo število mitoz na 1 mm². Glede na to, da imajo karcinomi Merkllovih celic praviloma visoko mitotsko aktivnost in visoko število apoptoz, moramo paziti, da apoptotskih tumorskih celic ne zamenjamo z mitotskimi tumorskimi celicami.

Nekatere študije nakazujejo možnost, da je proliferacijski indeks (Ki67/MIB1) nad 50 % povezan s slabšo napovedjo in bolj agresivnim potekom bolezni. Navedba proliferacijskega indeksa tumorja zaenkrat ni obvezen del standardiziranega izvida, je pa priporočljiva.

e. Histološki tip rasti

Ločimo nodularni in infiltrativni tip rasti. Če sta prisotna oba tipa rasti, nodularni in infiltrativni, v izvidu navedemo le infiltrativni tip rasti.

Podatki nakazujejo, da je nodularni tip rasti povezan z ugodnejšim biološkim potekom.

f. Histološki podtip tumorja

Histološki podtipi so naslednji: intermediarni (difuzna rast relativno velikih tumorskih celic, ponavadi v tumorskih plažah), drobnocelični (majhne okrogle diskohezivne celice), trabekularni (plaže tumorskih celic so debele 2-3 celične sloje) in kombinirani. Čeprav napovedni pomen histoloških podtipov zaenkrat ni jasen, ima drobnocelični podtip najverjetneje ugodnejši biološki potek.

g. Limfocitni infiltrat v tumorju

Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju ocenjujemo podobno kot v melanomu (odsoten, brisk, non-brisk).

Prisotnost limfocitnega infiltrata znotraj tumorja je najverjetneje negativni napovedni dejavnik pri MCC.

h. Regresija

Regresijo v MCC ocenjujemo podobno kot regresijo v melanomu.

i. Limfovaskularna invazija (zunaj tumorja)

Zaenkrat je dokazana le napovedna vrednost limfovaskularne invazije zunaj tumorja.

V izvidu navedemo tudi prisotnost oziroma odsotnost znotrajtumorjske limfovaskularne invazije.

j. In-transit zasevek/zasevki

In-transit zasevek je definiran kot tumor, ki je ločen od primarnega tumorja z normalnimi tkivnimi strukturami.

Zaradi dodatne mednarodne standardizacije je in-transit zasevek MCC dodatno definiran kot:

- diskontinuiran tumorski otoček oziroma skupinica tumorskih celic, premera več kot 0,05 mm in
- tumor je jasno ločen od primarne tumorske mase (najmanj 1 mm) z normalnim dermisom (brez fibroze oziroma vnetja).

Prisotnost in-transit zasevka/zasevkov je značilnost stadija N2.

k. Prisotnost pridruženega tumorja (sekundarne malignosti)

MCC se pogosto pojavlja skupaj z drugimi malignimi tumorji na isti lokaciji (v več kot 30 %). Najpogostejši takšni tumorji so kronična limfocitna levkemija, ploščatocelični karcinom (in situ ali invazivni), melanom in adneksalni tumorji kože.

Če je prisotna sekundarna malignost, v izvidu navedemo standardiziran izvid za ta tip sekundarne malignosti (npr. za melanom, ploščatocelični karcinom...).

l. Kirurški robovi

Izmerimo oddaljenost tumorja od stranskih kirurških robov in od kirurškega dna (oddaljenost izrazimo v milimetrih).

Glede na priporočila Britanskega združenja za patologijo je mogoče oddaljenost od kirurških robov ocenjevati tudi po naslednji shemi:

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani.
- Tumor je oddaljen manj kot 1 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.
- Tumor je oddaljen med 1 in 5 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.
- Tumor je oddaljen več kot 5 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.

m. Status bezgavk

Iz vsakega parafinskega bloka varovalnih bezgavk se zaporedno odrezeta po dve rezini, debeli po 1 µm, ki se pobarvata po naslednjem protokolu:

1. rezina: hematoksilin in eozin
2. rezina: citokeratin 20 (CK20).

Na prvo rezino, pobarvano z imunohistokemičnim protitelesom proti CK20, laboranti odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog pri pregledu ne najde zasevkov in so vse rezine tehnično primerne, zaključijo, da v bezgavki ni zasevka. Opiše morebitne druge spremembe v bezgavki. Ocenjevanje zasevkov v bezgavki je brez uporabe dodatnih imunohistokemičnih označevalcev lahko zelo težavno, zato je uporaba imunohistokemičnih označevalcev ob negativnem izvidu svetlobnomikroskopskega pregleda nujna.

Tehnično neustrezne preparate je treba ponovno odrezati in pobarvati.

Če so v preparatih spremembe, ki so suspektne, vendar ne prepričljive za zasevek, patolog po presoji naroči dodatne preparate (poglobljene in/ali pobarvane na CK20 ali z drugimi protitelesi).

Standardiziran izvid za varovalno bezgavko pri karcinomu Merkllovih celic mora vsebovati naslednje podatke:

- število varovalnih bezgavk
- število pozitivnih varovalnih bezgavk
- število, velikost (premer največjega depozita), lokacijo (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna) zasevkov in podatek o ekstrasnodalnem širjenju zasevkov.

Če z mikroskopskim pregledom v nevarovalni bezgavki najdemo jasen zasevek, ki morfološko ustreza primarnemu karcinomu, dodatna imunohistokemična barvanja niso potrebna. Na vseh bezgavkah, v katerih v preparatih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom (H&E), ne najdemo zasevka, je treba opraviti vsaj imunohistokemično barvanje s CK20 in po potrebi še s katerim od drugih ustreznih protiteles (glej poglavje 3!), preden bezgavko razglasimo za negativno.

Če je v imunohistokemičnem barvanju s širokospektralnim citokeratinom, zlasti CKAE1/AE3, pozitivna samo ena celica ali le posamezne izolirane celice, je nujna korelacija z morfološko v preparatih H&E in v določenih primerih tudi dodatna imunohistokemična barvanja, saj lahko nekatere druge celice in strukture v bezgavki, npr. makrofagi, navzkrižno reagirajo s protitelesi proti citokeratinom.

Izolirane tumorske celice v bezgavki klasificiramo kot mikrometastaze (pN1a).

3. Imunofenotipizacija tumorja

Diagnozo MCC moramo dodatno potrditi z uporabo imunohistokemičnih označevalcev, s katerimi izključimo tudi ostale diferencialno diagnostične možnosti (npr. melanom, limfom, zasevke neuroendokrinega karcinoma v kožo, rabdomiosarkom...).

Klasičen imunofenotip MCC je naslednji: CK20 +, CAM 5.2 +, CK-AE1/AE3 +, CD56+, kromogranin +, sinaptofizin +, neurofilament + in nevronska specifična enolaza +. Vzorec pozitivnosti je ponavadi perinuklearen in pikčast, lahko je tudi citoplazmatski in membranski, oziroma kombinacija vseh treh.

Zelo redko so primarni kožni MCC CK20 - in CK7 +, izjemoma tudi TTF1 +. V takšnih primerih je nujna ustrezna klinično-patološka korelacija za izključitev morebitnega zasevka drobnoceličnega karcinoma pljuč.

Minimalni nabor imunohistokemičnih preiskav ob sumu na MCC mora vsebovati naslednje imunohistokemične označevalce: CK20, CK AE1/AE3 in/ali CAM 5.2, kromogranin in/ali sinaptofizin, TTF-1, CD45, S100 in melan A.

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID PRI PRIMARNEM KOŽNEM MCC

1. Največji premer tumorja v milimetrih
2. Nivo invazije
 - a. Clark I-V
 - b. Navedi strukturo, v katero tumor vrašča
3. Debelina tumorja v mm
4. Število mitoz na mm²
 - a. Proliferacijski indeks (MIBI): navedi odstotek pozitivnih tumorskih celic (opcijsko!)
5. Histološki tip rasti
 - a. Nodularni
 - b. Infiltrativni
6. Histološki podtip tumorja
 - a. Intermediarni
 - b. Drobnocelični
 - c. Trabekularni
 - d. Kombinirani (navedi, katere kombinacije)
7. Limfocitni infiltrat v tumorju
 - a. Odsoten
 - b. Brisk
 - c. Non-brisk
8. Regresija
 - a. Odsotna
 - b. Prisotna
9. Limfovaskularna invazija
 - a. Odsotna
 - b. Prisotna, zunaj tumorja
 - c. Prisotna, znotraj tumorja
10. In-transit zasevek/zasevki
 - a. Odsotni
 - b. Prisotni (navedi oddaljenost od kirurških robov v milimetrih)
11. Pridruženi tumor
 - a. Ni prisoten
 - b. Prisoten (navedi, kateri, postopaj po standardiziranem histopatološkem izvidu)
12. Kirurški robovi
 - a. Navedi oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba in kirurškega dna (v milimetrih)
13. Status bezgavk
 - a. Bezgavka/bezgavke niso tumorsko infiltrirane (ni zasevkov – nujna uporaba imunohistokemičnih označevalcev)

b. Prisotni so zasevki - navedi status bezgavk, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk

- i. Navedi premer največjega zasevka v milimetrih
- ii. Navedi število in lokacijo (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna) zasevka/zasevkov
- iii. Navedi morebitno ekstrakapsularno/ekstranodalno širjenje

PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Najpomembneje na prognozo vpliva velikost primarnega tumorja, njegovo morebitno preraščanje v sosednje strukture (fascija, mišica, hrustanec ali kost) in prisotnost regionalnih ali oddaljenih zasevkov.

Pomembni dejavniki primarnega tumorja, ki tudi vplivajo tako na preživetje kakor tudi na verjetnost regionalnih zasevkov, so še: debelina po Breslowu (razdalja med vrhom granularne plasti epidermisa in najglobljo točko invazije, ocenjena v milimetrih), status kirurških robov (pozitivni/negativni), limfovaskularna invazija, mitotski indeks (število mitoz/mm² ali MIB-1), tip rasti (glej patologijo), limfocitna infiltracija in prisotnost sekundarnih rakov (zlasti kožnih).

Bolniki s serumskimi protitelesi proti MCPyV ob postavitvi diagnoze imajo bistveno manj somatskih mutacij v tumorskih celicah in bistveno manjšo verjetnost ponovitve bolezni kot bolniki, ki teh protiteles nimajo.

DIAGNOZA IN ZAMEJITVENE PREISKAVE

- Anamneza, kliničen pregled celotne kože in bezgavčnih lož
- citološka punkcija ali
- kirurška biopsija s 5-mm varnostnim robom.

Če je diagnoza citološko/histološko potrjena, so indicirane slikovne zamejitvene preiskave pri:

- klinično prisotnih regionalnih zasevkih
- simptomih in znakih, ki so sumljivi za sistemski razsoj.

Priporoča se FDB PET-CT ali eventualno CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom in MRI glave glede na klinično sliko.

Slikovne zamejitvene preiskave so opcijske tudi pri bolnikih s klinično lokalizirano boleznijo (stadij I in II).

Opcijsko je tudi določanje prisotnosti MCPyV onkoprotein protiteles v serumu:

- seronegativni – večje tveganje ponovitve bolezni
- seropozitivni – naraščajoči titer je verjetno zgodnji pokazatelj ponovitve bolezni.

TNM

Tumor (T)

Stadiji karcinoma Merklovih celic so določeni glede na velikost tumorja, patohistološke lastnosti tumorja ter prisotnost regionalnih zasevkov in/ali oddaljenih zasevkov. Prognošično pomembna je klinična ocena velikosti tumorja, če ta ni na voljo, uporabimo patološko makroskopsko ali mikroskopsko oceno velikosti tumorja.

Ocena debeline tumorja po Breslowu (razdalja med granularno plastjo epidermisa in najnižjo točko invazije tumorja) je le redko na voljo, kljub temu, da so nekatere raziskave pokazale njen vpliv na preživetje. Redno poročanje debeline po Breslowu bo omogočilo natančnejšo opredelitev njene napovedne vrednosti.

Kategorija T	Lastnosti
TX	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	Primarnega tumorja ni
Tis	In situ primarni tumor
T1	Klinično največji premer tumorja ≤ 2 cm
T2	Klinično največji premer tumorja > 2 cm a ≤ 5 cm
T3	Klinično največji premer tumorja > 5 cm
T4	Primarni tumor sega v fascijo, mišico, hrustanec ali kost

Regionalne bezgavke (N)

Prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah je pomemben napovedni dejavnik preživetja. Preživetje bolnikov s klinično odkritimi zasevki v bezgavkah je slabše od preživetja bolnikov z okultnimi zasevki, odkritimi z biopsijo varovalne bezgavke (SNB). Preživetje bolnikov z zasevki v bezgavkah v odsotnosti primarnega tumorja (origo ignota primarni tumor) je podobno preživetju ob okultnih zasevkih v bezgavkah.

Klinična		Patološka	
Kategorija N	Lastnosti	Kategorija pN	Lastnosti
NX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (predhodno odstranjene, habitus)	pNX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (predhodno odstranjene, habitus)
N0	Klinični pregled in/ali slikovna diagnostika ne odkrijeta reg. zasevkov	pN0	Reg. zasevkov patohistološka analiza ne potrди
N1	Zasevki v reg. bezgavkah	pN1	Zasevki v reg. bezgavkah
		pN1a(sn)	Klinično okultni zasevki v reg. bezgavkah, odkriti z SNB
		pN1a	Klinično okultni zasevki v reg. bezgavkah, odkriti po disekciji lože
		pN1b	Klinično in/ali s slikovno diagnostiko odkriti zasevki v reg. bezgavkah, potrjeni mikroskopsko
N2	In-transit zasevki* v odsotnosti reg. zasevkov	pN2	In-transit zasevki* v odsotnosti reg. zasevkov
N3	In-transit zasevki* skupaj z reg. zasevki	pN3	In-transit zasevki* skupaj z reg. zasevki

* zasevki ločeni od primarnega tumorja, ki se nahajajo med primarnim tumorjem in bezgavčno ložo ali distalno od primarnega tumorja

Oddaljeni zasevki (M)

Klinična		Patološka	
Kategorija M	Lastnosti	Kategorija pM	Lastnosti
M0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov	pM0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov
M1	Oddaljeni zasevki odkriti s kliničnim pregledom in/ali slikovno diagnostiko	pM1	Oddaljeni zasevki potrjeni mikroskopsko
M1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk zunaj reg. lože	pM1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk zunaj reg. lože, potrjeni mikroskopsko
M1b	Pljučni zasevki	pM1b	Pljučni zasevki, potrjeni mikroskopsko
M1c	Zasevki drugih visceralnih organov	pM1c	Zasevki drugih visceralnih organov, potrjeni mikroskopsko

Stadij bolezni (S)

5-letno preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezni v času odkritja. Preživetje bolnikov z MCC premera ≤ 2 cm je 62,8-%. Ob zasevku v varovalni bezgavki je 5-letno preživetje 40,3-%, znatno slabše pa ob odkritih in-transit zasevkih, le še 26,8-%. 5-letno preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki je 13,5-%.

Klinični stadij				Patološki stadij			
Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	I
T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	N0	M0	IIA
T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0	IIB
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	IIIA
				T0	N1b	M0	IIIA
				T1-4	N1b-3	M0	IIIB
T0-4	Katerikoli N	M1	IV	T0-4	Katerikoli N	M1	IV

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami:

- Široka ekscizija z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije in biopsija varovalne bezgavke (BVB).
- Če je le mogoče, naj bo BVB opravljena istočasno s široko ekscizijo.
- Obsežno podminiranje tkiva ali rekonstrukcija defekta naj bo odložena do potrditve negativnih kirurških robov.
- Če rane (defekta) ni možno primarno zašiti, je indicirano kritje s kožnimi presadki in ne lokalnimi režnji.

Pri bolnikih s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami:

- kirurška ekscizija z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije
- disekcija regionalne bezgavčne lože ali RT bezgavčne lože, če je kirurški poseg kontraindiciran.

Pri bolnikih z pozitivno BVB:

- disekcija regionalne bezgavčne lože
- RT regionalne bezgavčne lože, če je kirurški poseg kontraindiciran.

Kirurško zdravljenje oddaljenih zasevkov; le v skrbno izbranih primerih oligometastatske bolezni po predstavitvi multidisciplinarnemu konziliju.

RADIOTERAPIJA

INDIKACIJE

1. Primarni tumor

- premer < 1 cm, široka ekscizija, brez negativnih prognostičnih dejavnikov (limfovaskularna invazija, imunosupresija) → opazovanje (NI pooperativne RT)
- premer < 1 cm, široka ekscizija, z negativnimi prognostičnimi dejavniki (limfovaskularna invazija, imunosupresija) → pooperativna RT
- neoperabilen tumor, bolnik zavrne/ni primeren za operativni poseg, operacija bi povzročila nesprejemljivo morbiditeto → definitivna RT

2. Področne bezgavke

- cN0, BVB ni bila narejena ali je bila izvedena neuspešno/

- tehnično neustrezno → RT drenažnega področja
- cN0, BVB negativna IN:
 - predhodno narejena ekscizija primarnega tumorja (možnost spremenjenih drenažnih poti) ali
 - imunohistokemija varovalne bezgavke ni/neustrezno narejena
 - področje glave in vratu (aberantna limfatična drenaža in pogosto multipli drenažni bazeni)
 - imunosupresija (npr. po transplantaciji organa) → možnost lažno negativnega izvida → RT drenažnega področja
- cN0, BVB pozitivna → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, samo pri znatnem tumorskem bremenu)
- cN+ → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, če so s karcinomom preraščene multiple bezgavke in/ali je prisotno ekstrakapsularno širjenje)
- cN0, BVB pozitivna ALI cN+: bolnik odkloni/ni sposoben za operativni poseg → definitivna RT

3. Oddaljeni zasevki

- po presoji multidisciplinarnega konzilija

Načela RT

1. Primarni tumor

- uporaba bolusa (za zagotavljanje ustrezno visoke kožne doze)
- širok rob (5 cm) okoli primarnega tumorja (če je to možno)
- predhodna operacija – adjuvantna RT (2 Gy/frakcijo):
 - R0, 50–56 Gy
 - R1, 56–60 Gy
 - R2 (dodatna resekcija ni možna), 60–66 Gy
- brez predhodne operacije – definitivna RT: 60–66 Gy (2 Gy/frakcijo)
- paliativna RT: krajši obsevalni režimi z višjimi dnevnimi frakcijami (npr. 30 Gy/10 frakcijah)

2. Področne bezgavke – drenažno področje

- če je primarni tumor blizu, tudi RT in-transit limfangij (sicer ne – morbiditeta)
- ni narejena BVB ali disekcija bezgavk drenažnega področja (2 Gy/frakcijo):

- klinično evidentna limfadenopatija, 60-66 Gy
- klinično ni tipnih/vidnih bezgavk, tveganje za subklinično bolezen, 46-50 Gy
- narejena BVB, brez disekcije bezgavk drenažnega področja:
- BVB negativna, tveganje za lažno negativen izvid, 50-56 Gy
- BVB pozitivna, znatno tumorsko breme, 50-56 Gy
- disekcija bezgavk drenažnega področja z multiplimi prizadetimi bezgavkami in/ali ekstrakapsularnim širjenjem, 50-60 Gy

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Standardnega adjuvantnega sistema zdravljenja pri MCC ni registriranega in ga mednarodne smernice ne priporočajo.

Sistemsko zdravljenje regionalno napredovale nemetastatske bolezni

V primeru regionalne bolezni ni standardnega sistema zdravljenja in se ne priporoča, ker glede na rezultate retrospektivnih analiz ni dobiti za preživetje. V primeru klinične presoje pri posameznem bolniku glede na njegovo splošno stanje, sočasne bolezni in zdravila, ki jih jemlje, prihaja v poštev sistemsko kemoterapija:

- cisplatin +/- etopozid
- karboplatin +/- etopozid

Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega MCC

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega MCC vključuje imunoterapijo z anti-PD-1 in anti-PD-L1 monoklonskimi protitelesi ter s sistemsko kemoterapijo. Če je na voljo možnost vključitve v klinično raziskavo, se jo priporoča. O sistemskem zdravljenju se odločamo individualno pri vsakem bolniku, glede na obsežnost metastatske bolezni, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in njegovih sočasnih bolezni in redno terapijo, ki jo jemlje zaradi sočasnih bolezni.

Sistemsko zdravljenje z imunoterapijo

- Anti-PD-L1 monoklonsko protitelo: avelumab*
(Kategorija 2A)
- Anti-PD-1 monoklonsko protitelo: pembrolizumab●, nivolumab● (Kategorija 2A)

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (v primeru kontraindikacij za imunoterapijo)

- Cisplatin +/- etopozid (Kategorija 2A)
- karboplatin +/- etopozid (Kategorija 2A)
- topotekan (Kategorija 2A)
- CAV- ciklofosamid, doksorubicin ali epirubicin, vinkristin (Kategorija 2A)

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil, bo s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

●Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na B-listo zdravil, bo s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

SLEDENJE

Pri 25-50 % bolnikov lahko pričakujemo ponovitev bolezni, kar se v 90 % odstotkih zgodi v prvih dveh letih. Bolniki imajo ob tem tudi večjo verjetnost novih primarnih rakov (zlasti kožnih), to tveganje je doživljenjsko.

Bolnike sledimo bolj pogosto v prvih 2-3 letih:

- 1.- 2. leto po zaključku zdravljenja vsakih 3-6 mesecev
- 3.- 5. leto vsakih 6-12 mesecev.

Ob kontrolah opravimo:

- anamneza, kliničen pregled celotne kože in bezgavčnih lož
- določanje prisotnosti MCPyV onkoprotein protiteles v serumu.

Slikovna diagnostika (PET-CT ali CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom, MRI glave) opravimo samo glede na klinično sliko. Izjema so imunosuprimirani bolniki, kjer slikovno diagnostiko opravljamo periodično (FDG PET-CT 1-krat letno).

LITERATURA

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. V.1.2019 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed November 13, 2018.
2. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
3. Slater D, Walsh M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous Merkel cell carcinoma and regional lymph nodes. The royal college of Pathologists. May 2014. <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-skin-merkelcell-17protocol-4001.pdf>
4. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*;17 (10):1374-1385, 2016.
5. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*, 6(1):7, 2018.
6. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 22. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077. [Epub ahead of print]
7. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30; 374(26):2542-52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702. Epub 2016 Apr 19.
8. Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2016 Nov 15;4:79. eCollection 2016.
9. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:9049-9049.
10. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016 Sep;5(9):2294-301. doi: 10.1002/cam4.815. Epub 2016 Jul 19.
11. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017 Aug;13(19):1699-1710. doi: 10.2217/fon-2017-0187. Epub 2017 Jun 13.
12. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731-79741.
13. Tai P, Park YS, Nghiem PT. Staging and treatment of Merkel cell carcinoma. <http://www.uptodate.com>. Accessed November 13, 2018.

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

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

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

Etičnost objavljanja

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

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAD) 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.

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.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.

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 pomajšani 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>. 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 izvirnosti 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, izvirnosti, 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 identiteta sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzijemskem 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 23.11.2018

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.

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 Transparency 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.

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/>. 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:

I. 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.

Updated on November 23, 2018

NOVO
pri HR+/
HER2- mBC


Verzenios[®]
abemaciclib

EDINI zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK 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.

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 ravnega 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 endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (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 bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. 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. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan 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 zmanjšati 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 z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti 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 antiidiaroički, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. **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 dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija **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:** 2.11.2018 **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: 2.11.2018. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 25.04.2019. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 25.04.2019.

Pomembno obvestilo

Pričujoče gradivo je namenjeno samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila Verzenios je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios vas vljudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobnejše informacije o zdravilu Verzenios in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0005, 06.05.2019, Samo za strokovno javnost.

Lilly



NOV POGLED NA ŽIVLJENJE



Zdravilo ZYTIGA® podaljša preživetje in ohranja kakovost življenja bolnikov, ki imajo:

PROTI KASTRACIJI ODPOREN METASTATSKI RAK PROSTATE (mCRPC)¹

4,4 mesece daljše mediano preživetje v primerjavi s prednizonom pri bolnikih po zdravljenju z ADT* (HR 0,81; 95% IZ 0,70-0,93; p=0,0033)^{a2}

4,6 mesece daljše mediano preživetje pri bolnikih po zdravljenju s kemoterapijo (HR 0,74; 95% IZ 0,64-0,86; p<0,0001)³

NOVO DIAGNOSTICIRANI METASTATSKI HORMONSKO OBČUTLJIV RAK PROSTATE (mHSPC) Z VISOKIM TVEGANJEM¹

Superiorno mediano celokupno preživetje v primerjavi z ADT* (HR 0,62; 95% IZ 0,51-0,76; p<0,001)^{*4}

*ADT=zdravljenje z deprivacijo androgenov, a=asimptomatski ali blago simptomatski bolniki z mCRPC post-ADT, +=Mediani čas v skupini z zdravilom ZYTIGA še ni dosežen, HR=razmerje tveganja IZ=interval zaupanja

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ZYTIGA. 2. Ryan CJ, et al. Lancet Oncol 2015; 16:152–60. 3. Fizazi K, et al. Lancet Oncol 2012;13:983–92. 4. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2017;377:352–60.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 500 mg abirateronacetata; pomožne snovi: silicifirana mikrokristalna celuloza, premeženi natrijev karmelozat, hipromeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat, črni in rdeči železov oksid, makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z ADT. Zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z ADT in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana. Zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom. **Odmernjanje:** Priporočeni odmerek: 1.000 mg (dve 500 mg tableti v enem odmerku na dan). mHSPC: zdravilo se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona. mCRPC: zdravilo se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona. Tablete se jemlje najmanj dve uri po obroku. Po jemanju tablet bolnik vsaj še eno uro ne sme jesti. Bolnikom z okvaro ledvic ali blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, bolniki s hudo okvaro jeter zdravila ne smejo jemati. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah, ki so noseče oz. bi lahko bile noseče, huda okvara jeter, uporaba zdravila ZYTIGA sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba omejiti hipertenzijo, zastajanje tekočin in odpraviti hipokalemijo. Če se kadar koli med zdravljenjem pojavi huda hepatotoksičnost, moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresom ter po njem indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo manjšo stopnjo odziva na zdravljenje. Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije nista bili dokazani. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1,18 mmol (oziroma 27 mg) natrija na odmerek (v dveh tabletah), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost. Zaradi tveganja manjši izpostavljenosti zdravilu ZYTIGA se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome. **Interakcije:** Zdravila ne smete jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Med zdravljenjem se izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. **Nosečnost in dojenje:** Zenske, ki so noseče in ženske, ki bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali ravnanja z zdravilom nositi zaščitne rokavice. V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. **Neželeni učinki:** Okužba sečil, sepsa, adrenalna insuficienca, hipokalemija, hipertrigliceridemija, srčno popuščanje, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija, druge aritmije, miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT, hipertenzija, alergijski alveolitis, driska, dispneja, zvišana koncentracija ALT in/ali AST, izpuščaj, miopatija, rabdomioliza, hematurija, periferni edemi, zlomi, fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavnik imetnika DžP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 26. 02. 2019

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

MOČ IZBIRE IZ LEKA



ZIEXTENZO[®]
pegfilgrastim

Ziextenzo[®] 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

SESTAVA: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same. Pegfilgrastim izdelujejo s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*, kateri sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG). Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml. Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za podrobnosti glejte poglavje 5.1 SmPC. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola [E 420]. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1 SmPC. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Skrajšanje trajanja nevropenije in incidence febrilne nevropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Ziextenzo[®] morajo ustrezno nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji. **Odmerjanje:** Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Ziextenzo[®], ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. **Posebne populacije: Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2 SmPC, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Bolniki z okvaro ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo ledvic. **Način uporabe:** Zdravilo Ziextenzo[®] se uporablja subkutano. Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6 SmPC. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 SmPC. **POSEBNA OPOMBLA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (G-CSF) je treba v bolnikovi kartoteki jasno zabeležiti zaščiteno ime uporabljenega zdravila. **Splošna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloidno levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevropeniji (glejte poglavje 5.1 SmPC). Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbudi rast mieloidnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih mieloidnih celicah *in vivo*. Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, s kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni. Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečevanje 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 (glejte poglavje 4.8 SmPC). Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – "Acute Respiratory Distress Syndrome"). V takih primerih je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8 SmPC). **Glomerulonefritis:** Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. **Sindrom kapilarne prepustnosti:** Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipertenzija, hipalbuminemija, edemi in hemokoncetracija. **Splenomegalija in ruptura vranice:** Po upo-

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

rabi pegfilgrastima so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8 SmPC). Na diagnozo rupture vranice moramo pomisliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatic. **Trombocitopenija in anemija:** Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. **Srpastocelična anemija:** Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8 SmPC). **Levkocitoza:** Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako 100 x 10⁹/l ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. **Preobčutljivost:** Pri bolnikih, ki se zdravijo s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem s pegfilgrastimom pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Pegfilgrastima ne dajate bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. **Imunogenost:** Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnje nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu so na splošno nizke. **Aortitis:** Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). **Druga opozorila:** Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili. Povečana hemopozična aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti. To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozol), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zaradi možne občutljivosti hitro se deležih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo. Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili. **NEŽELENI UČINKI:** **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. Drugi manj pogosti neželeni učinki so navedeni v SmPC. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja le v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuščanju iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **OPREMA:** Skatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, 6250 Kundl, Avstrija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** november, 2018. Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



član skupine Sandoz



ZIEXTENZO[®]
pegfilgrastim

Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS²

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS**.^{**2}
V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov**.^{*3}

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 negativnega (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.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

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

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). **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. **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. Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Zenske v pred- in perimenopavzi:** Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. **Hematološke bolezni:** Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitve začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **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. **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 grenivkinega soka, se je treba izogibati. **Induktorji CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. **Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:** Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Študije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **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, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 14.02.2019.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

[†]mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 14.2.2019. 2. Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36. 3. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439.

IBR-04-19 "Samo za strokovno javnost"



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana





OBŠIREN VPOGLED ZA NAČRTOVANJE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA¹⁻⁶

Odkrijte možnosti visoko kakovostnih storitev obširnega genomskega profiliranja FoundationOne®, ki olajšajo odločitev o najustreznejšem zdravljenju za posameznega bolnika z rakom, v različnih kliničnih stanjih.⁴⁻⁶



FOUNDATIONONE® CDx



FOUNDATIONONE® LIQUID



FOUNDATIONONE® HEME

Viri: 1. Frampton GM s sod. Nat Biotechnol 2013; 31:1023-1031. 2. Clark TA s sod. J Mol Diagn 2018; 20:686-702. 3. He J s sod. Blood 2016; 127:3004-3014. 4. FoundationOne® CDx Technical Information; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguqmg12iY8/e3a9b0456ed71a55d2e4480374695d95/FoundationOne_CDx.pdf. 5. FoundationOne® Liquid Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/3SPYAcGdqAeMsOqMyKUog/d0eb51659e08d733bf39971e85ed940d/FIL_TechnicalInformation_MKT-0061-04.pdf. 6. FoundationOne® Heme Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/zBxaQC12cScqgsEk8seMO/abf6133874f1e5929403f66d90c3b900/FIH_TechnicalInformation_06_digital.pdf.

Informacija pripravljena: april 2019.

Samo za strokovno javnost.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:

Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana
rocheprotiraku.si / foundationmedicine.si



**FOUNDATION
MEDICINE®**

