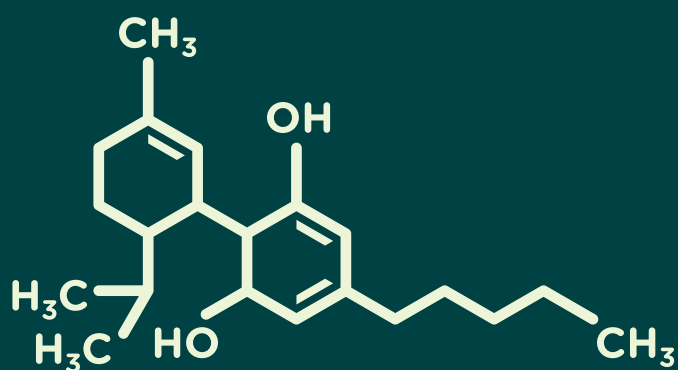
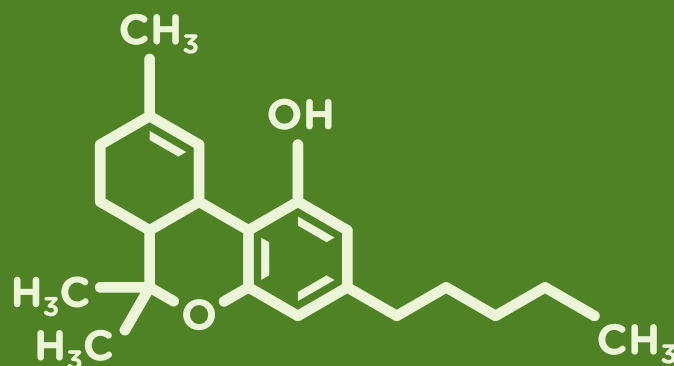


ONKOLOGIJA



CBD
CANNABIDIOL

THC
TETRAHYDROCANNABINOL



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



Pregledni
strokovni
članki

- 8 **Možnosti deintenzifikacije zdravljenja HPV pozitivnih ploščatoceličnih karcinomov orofarinksa / *Treatment deintensification strategies in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma***
Plavc Gaber, Strojjan Primož
- 22 **Radiološka slikovna diagnostika gliomov pri odraslih / *Adult glioma maging***
Leben Ana, Šurlan Popović Katarina
- 30 **Integrativna onkologija / *The integrative oncology***
Reberšek Martina
- 34 **Obsevanje bolnikov z vstavljenim srčnim spodbujevalnikom ali defibrilatorjem / *Radiotherapy for patients with an implanted pacemaker or defibrillator***
Oblak Irena, Peterlin Primož, Žižek David
- 38 **Intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom / *Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)***
Brecelj Erik, Kopriva Pirtovšek Katja, Izlakar Jani, Boc Nina

Prikaz
primeri

- 42 **Postiradiacijska morfea – redek pozni zaplet obsevanja po ohranitveni operaciji raka dojk / *Radiation-induced morphea – a rare late effect of adjuvant radiation therapy following breast conserving surgery***
Ratoša Ivica, Blatnik Olga, Koren Kranjc Metka

Smernice

- 46** **Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (2. del) /**
Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer (part 2)
Borštnar Simona, Blatnik Ana, Perhavec Andraž, Gazić Barbara, Vedergar-Kralj Barbara, Matos Erika, Ratoša Ivica, Žgajnar Janez, Hertl Kristijana, Hočevnar Marko, Krajc Mateja, Bešič Nikola, Pavlin Košir Snežna, Marinko Tanja, Klopčič Ulrika
- 62** **Priporočila za uporabo kanabinoidov v obravnavi bolnika z rakom /**
Recommendations for the use of cannabinoids in the treatment of a cancer patient
Benedik Jernej, Lahajnar Čavlovič Slavica
- 74** **Sarkomi: klinična pot /** *Care pathway in sarcomas*
Novak Marko
-

S knjižne police

- 80** **Matjaž Zwitter: Pogovarjamo se o evtanaziji**
Oražem Miha
-

Navodila avtorjem

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

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

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

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

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljše prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema 10.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

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

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

ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL

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

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

By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

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

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

Izdajatelj / Publisher

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

Naslov uredništva / Editorial office

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

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

Uredniški odbor / Editorial board

Tanja Čufer, Nikola 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

Tisk Žnidarič d.o.o

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

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

Revija je odprtodostopna.
Open access journal.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.250 izvodov.
The journal is published twice a year in 10,250 copies.

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

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99

©Cannabis vector logo: cbd and the (by stockish).
Ilustracija na naslovnici objavljena z dovoljenjem Shutterstock (shutterstock.com).
Reprinted as a cover illustration with Shutterstock permission (shutterstock.com).



NOVO
pri HR+/
HER2- mBC

vsak dan
Verzenios
abemaciclib
dvakrat na dan

EDINI zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN^{1, 2, 3}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih 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 treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg enkrat 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 enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroički, 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 malabsorpcija 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 prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti*: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgeuzija, 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 15.10.2019.
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 15.10.2019.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila Verzenios je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>



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.

Možnosti deintenzifikacije zdravljenja HPV pozitivnih ploščatoceličnih karcinomov orofarinksa

Treatment deintensification strategies in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

Plavc Gaber¹, Strojjan Primož¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Gaber Plavc, dr. med.

E-mail: gplavc@onko-i.si

Poslano / Received: 9.6.2019

Sprejeto / Accepted: 4.8.2019

doi:10.25670/oi2019-010on

1. IZVLEČEK

Do pred kratkim sta bila poglavita dejavnika tveganja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa kajenje in prekomerno uživanje alkohola. Prognoza teh bolnikov je navadno slaba, zaradi česar je zdravljenje intenzivno in multimodalno, kar edino nudi možnost ozdravitve, a hkrati povzroča resne neželene učinke. V zadnjih letih pa opazamo naraščanje incidence karcinoma orofarinksa, natančneje nebnic in jezične tonzile, pri bolnikih, ki so mlajši od tipičnih bolnikov s tem rakom in niso podvrženi škodljivim razvadam. Pri njih je povzročitelj karcinoma visokorizični podtip človeškega virusa papiloma (HPV). Ti bolniki v primerjavi s prvimi bolje odgovorijo na nekirurško zdravljenje in imajo pomembno daljše preživetje. Obenem to pomeni, da so ti bolniki agresivnega zdravljenja deležni v zgodnejšem življenjskem obdobju in morajo s posledicami tega živeti bistveno dlje. Zato se upravičeno poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov s HPV povezanim rakom orofarinksa ne zdravimo pretirano agresivno. Predlaganih je bilo več načinov za zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja, znani pa so tudi že prvi rezultati raziskav. Ti potrjujejo, da je način deintenzifikacije zdravljenja s kombinacijo sočasnega obsevanja in cetuximaba, ki je nadomestil cisplatin oz. karboplatin, neuspešen. Obetavnejši so zgodnji rezultati kliničnih raziskav, ki vključujejo manj invazivno kirurgijo ali zmanjšanje odmerka radioterapije, s predhodno izbiro bolnikov ali brez predhodne izbire bolnikov, primernih za deintenzifikacijo, z uvodno kemoterapijo. Veliko raziskav je še v teku in mogoče bodo izsledki že kmalu spremenili paradigmo zdravljenja v tej skupini bolnikov. Do takrat pa ostaja zdravljenje karcinomov orofarinksa enako za vse bolnike, ne glede na etiologijo njihove bolezni

Ključne besede: rak ustnega dela žrela, človeški virus papiloma, HPV, deintenzifikacija zdravljenja, rak glave in vratu

1. ABSTRACT

Until recently, the major risk factors for development of oropharyngeal squamous cell carcinoma were smoking and alcohol consumption. Prognosis of these patients is poor, thus intensive and often multimodal approach to treatment is warranted if cure is to be hoped for. However, side effects of such treatment are serious. In recent years, there is a steep increase of oropharyngeal cancer, most notably of base of tongue and tonsils, in younger patients who are not heavy smokers or drinkers. In these patients the culprit is infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Albeit the response to non-surgical treatment and prognosis are much better in these patients compared to those with non-HPV mediated oropharyngeal cancer, these patients are treated aggressively earlier in their life and will have to live with side effects of such treatment for considerably longer. The legitimate question arises whether we are treating these patients too aggressively. Several strategies to treatment deintensification were proposed and the first results are already available. These confirm that substituting platinum based concomitant chemotherapy in the setting of radical chemoradiotherapy with concomitant cetuximab is equally toxic yet less effective. More promising are the early results of clinical studies utilizing transoral surgical approaches and de-escalation of radiotherapy dose with or without induction chemotherapy used for selection of patients suitable for treatment deintensification. We are still awaiting results of several such studies that could influence the treatment paradigm of these patients. Until then, the treatment of patients with oropharyngeal cancer remains the same regardless of HPV status.

Keywords: oropharyngeal cancer, human papillomavirus, HPV, treatment deintensification, head and neck cancer

2. UVOD

Okužba s človeškim virusom papiloma (HPV) je v svetovnem merilu povzročiteljica okoli 5 % vseh rakov (1). Med njimi v zadnjih letih pomembno izstopa naraščanje števila okužbo s HPV povezanega ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa (HPV + OF), ki je po incidenci ponekod že prehitel raka materničnega vratu (2). Po podatkih Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) je za Slovenijo v letu 2018 predvidena starostno standardizirana incidenčna stopnja raka OF 3,7/100.000 (standardizirana na svetovno populacijo), kar nas v svetu uvršča na peto mesto (3). V Sloveniji rak OF predstavlja 0,9 % vseh novoodkritih rakov (4). Razmerje med moškimi in ženskami z rakom OF je v razvitem svetu 4 : 1, delež HPV + OF med vsemi raki OF pa se giblje med 17 % in 71 % (1, 5, 6). V Sloveniji je bil v letih 2007–2008 delež primerov HPV + OF, zdravljenih s kurativnim namenom, 20,2-odstoten, a je glede na trend drugod v razvitem svetu in glede na vsakodnevna klinična opažanja ta odstotek tudi pri nas najverjetneje danes že bistveno višji (5, 7).

Poleg očitnih etioloških razlik med HPV negativnimi karcinomi OF (HPV – OF) in HPV + OF, ki jih v 90 % povzroča genotip HPV-16, so pomembne tudi različne molekularne in klinične značilnosti ter – najpomembneje – razlike v prognozi z od 30 do 60 % manjšim tveganjem za smrt pri HPV + OF (8–12). Zaradi prognostičnega pomena je p16 status tumorja kot nadomestni biološki označevalec prisotnosti okužbe s HPV vključen tudi v osmo izdajo klasifikacije TNM (13). Daljše preživetje je posledica več dejavnikov, med drugim boljšega splošnega stanja bolnikov, manjše verjetnosti nastanka novih primarnih rakov, predvsem pa boljšega odgovora na nekirurško zdravljenje (9, 14, 15). Da bi se izognili povzrocanju nepotrebnih neželenih učinkov zdravljenja

pri bolnikih s HPV + OF, ki so navadno mlajši in pri katerih v primerjavi s HPV – OF pričakujemo daljše preživetje, se poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov ne zdravimo pretirano intenzivno (16). Predlaganih je bilo več strategij deintenzifikacije zdravljenja, katerih skupni namen je zmanjšati toksičnost zdravljenja in hkrati ohraniti učinkovitost oz. stopnjo ozdravitev. V tem pregledu bomo predstavili dozdajšnja spoznanja in poteka-joče raziskave s področja deintenzifikacije zdravljenja HPV + OF.

3. RAZLIKE MED HPV POZITIVNIMI IN HPV NEGATIVNIMI RAKI OROFARINKSA

Značilno boljša prognoza bolnikov s HPV + OF v primerjavi s HPV – OF je posledica več dejavnikov. Navadno so to mlajši bolniki, ki imajo manj pridruženih boleznih in so na splošno v boljšem stanju zmogljivosti (17). V primerjavi z bolniki s HPV – OF tudi redkeje ali vsaj manj kadijo in zaužijejo manj alkohola, kar zaradi zmanjšane vpliva mutagenih snovi v tobačnem dimu in alkoholu na sluznice dihal in prebavil vodi v manjšo incidenco drugih primarnih rakov (17, 18). Predvsem pa je pomemben boljši odziv HPV + OF na nekirurško zdravljenje. Glede na rezultate raziskav in vitro in in vivo so HPV + OF do 30 % občutljivejši na ionizirajoče sevanje v primerjavi s HPV – OF (14, 19). Vzrok za to je zmanjšana učinkovitost popravljalnih mehanizmov v celicah HPV + OF, kar vodi v nastanek večjega števila dvojnih prelomov DNK (20). Nekateri drugi vzroki povečane radiosenzitivnosti, glede katerih za zdaj ni enotnega mnenja, so manj izražena hipoksija v HPV + OF, redkeje mutiran tumorje zaviralni gen p53 in posredno tudi večja imunogenost HPV + OF (21–24). Razlike v epidemiologiji, biologiji in v klinični sliki med HPV + OF in HPV – OF so predstavljene v tabeli 1 (9, 25–37).

Slika 1: Kognitivni model panike (2).

Značilnost (ref.)	HPV pozitivni	HPV negativni
Starost (9, 25, 30–33)	mlajši (53–57 let)	starejši (57–64 let)
Kajenje (9, 30–32)	več nekadilcev (21–40 %)	manj nekadilcev (5, 2–16 %)
PS SZO: 0 (9, 25, 32, 33)	zmogljivejši (67–78 %)	slabše zmogljivi (49–58 %)
Izraženost PD-L1 (35)	pogostejše (49–70 %)	redkejše (29–34 %)
Stopnja poroženovanja (34)	pogostejši neporoženevajoč	pogostejši poroženevajoč
Breme mutacij (37)	manjše; pomembno več aktivirajočih mutacij onkogene PIK3CA	večje; pomembno več inaktivirajočih mutacij tumorje zaviralnega gena TP53
Metilacija DNK (36)	pogosta	redka
Primarni tumorji (9, 25, 30–33)	manjši primarni tumorji (13–66 %)	večji primarni tumorji (26–86 %)
Področne bezgavke (9, 25, 26, 30–33)	številčnejše, večkrat večje in cistično spremenjene bezgavke (65–86%)	pogosto prizadete, redkeje cistične (46–74%)
3-letno tveganje za oddaljene zasevke (9, 27, 28)	primerljivo (9–11%); pogosteje na atipičnih mestih, oddaljeni zasevki se lahko pojavljajo več let po zdravljenju	primerljivo (14–15%)
3- in 8-letno celokupno preživetje bolnikov s stadijem boleznih III in IV (9, 29)	82 % oz. 71 %	57 % oz. 30 %

Opombe: HPV – človeški virus papiloma; PS SZO – stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije; PD-L1 – ligand 1 programirane celične smrti; PIK3CA – onkogen, ki kodira katalitično podenoto α fosfatidilinozitol 3-kinaz; TP53 – tumorje zaviralni gen, ki kodira tumorski protein p53

4. STRATEGIJE DEINTENZIFIKACIJE ZDRAVLJENJA

Standardno zdravljenje začetnih stadijev karcinoma orofarinksa je unimodalno, in sicer samo z radioterapijo (RT) ali s kirurgijo, ki ji ob neugodnih patohistoloških lastnostih odstranjenega karcinoma sledi RT s sočasno kemoterapijo (KT) ali brez nje. Pri lokalno in/ali področno napredovali boleznih RT priključimo sočasno KT (RTKT) ali zdravimo s kirurgijo, ki ji sledi dopolnilna RT ali RTKT. Smernice dopuščajo tudi ohranitveno zdravljenje z indukcijsko KT, ki ji sledi RT ali RTKT (38). Zanimivo je, da posamezni načini zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma OF do zdaj še niso bili ovrednoteni v okviru prospektivne randomizirane klinične raziskave.

Običajno obsevamo z odmerkom 70 Gy v 35 frakcijah, pooperativno pa z odmerkom 60–66 Gy v 30–33 frakcijah. Običajna sočasna KT vključuje cisplatin, ki ga bolniki prejemajo tedensko tekom RT v odmerku 40 mg/m² ali vsake tri tedne v odmerku 100 mg/m². Poleg dvakrat pogostejših akutnih neželenih učinkov stopnje ≥ 3 pri RTKT v primerjavi s samo RT se po končani RTKT pri slabi polovici bolnikov razvijejo tudi resni (stopnja ≥ 3) kasni neželeni učinki. Med njimi je najpomembnejša disfagija, saj lahko vodi v ponavljajoče se aspiracijske pljučnice, ki so pri teh bolnikih pogost vzrok smrti zaradi nerakave bolezni (39, 40). S sodobnimi obsevalnimi tehnikami se je prepolovila incidenca hude kserostomije; žal se zaradi anatomskih razmer oz. bližine pogosto ni mogoče izogniti visokodoznemu obsevanju struktur, katerih okvara vodi v disfagijo (41). Glede na učinkovitost RT pri HPV + OF se poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov ne zdravimo pretirano intenzivno in jih s tem po nepotrebnem izpostavljammo resnim neželenim učinkom.

V zadnjih letih je bilo veliko pozornosti posvečene različnim strategijam deeskalacije intenzitete zdravljenja. Ob tem je ključna izbira bolnikov s HPV + OF, pri katerih bo deintenzifikacija zdravljenja varna oz. učinkovita. Predlaganih je bilo več načinov stratifikacije bolnikov v prognostične skupine. Eno izmed prvih in še vedno najbolj uveljavljenih razdelitev je predlagal Ang s sodelavci leta 2010: kot bolnike z nizkim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 93,0 %) je opredelil vse bolnike z lokoregionalno omejenim HPV + OF z nizkim bremenom kajenja (≤ 10 škatlic-let) in kadilce z > 10 škatlic-let s HPV + OF z omejeno prizadetostjo področnih bezgavk (N0–2a). Drugi bolniki s HPV + OF so uvrščeni v skupino s srednjim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 70,8 %), medtem ko so bolniki s HPV-OF uvrščeni v skupino z visokim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 46,2 %) (9). Glede na analizo O'Sullivanova in sodelavcev iz leta 2013 imajo najmanjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov ne glede na to, ali v sklopu zdravljenja prejmejo KT ali ne, bolniki s HPV + OF stadija T1–3 N0–2a in tisti z N2b z ≤ 10 škatlic-let zgodovine kajenja (30). Huang in sodelavci so s podobno metodologijo leta 2015 kot najugodnejšo prognostično skupino z 89 % medianim petletnim celokupnim preživetjem opredelili bolnike HPV + OF stadija T1–3 N0–2c in z ≤ 20 škatlic-let zgodovine kajenja (42).

4.1 NOVI KIRURŠKI PRISTOPI IN DEESKALACIJA POOPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA

Pomembna prednost kirurškega zdravljenja je pridobitev dokončnega patohistološkega izvida, s pomočjo katerega lahko natančneje opredelimo agresivnost bolezni in s tem potrebo po dodatnem zdravljenju. Rezultati standardnih kirurških pristopov z en bloc resekcijo in rekonstrukcijo so primerljivi z rezultati RT oz. RTKT, a so pri lokoregionalno napredovali boleznih povezani z resnimi akutnimi pa tudi kasnimi zapleti in težavami, predvsem z disfagijo (43). Z novimi kirurškimi tehnikami, kot sta transoralna robotska kirurgija (TORS) in transoralna laserska mikrokirurgija

(TLM), lahko z manj neželenimi učinki dosežemo primerljive lokalne rezultate, vendar pa je nabor tumorjev, primernih za tako zdravljenje, zelo omejen (44, 45). Neposredne primerjave izidov zdravljenja med TORS/TLM in RT oziroma RTKT ta hip ni na voljo: v prihodnosti bosta odgovor ponudili raziskava faze III BestOf (NCT02984410) in raziskava faze II ORATOR (NCT01590355), ki sta v teku, vključujeta pa izključno bolnike s tumorji začetnih stadijev (46, 47).

Na vprašanje varnosti nižjih odmerkov pooperativne RT so delni odgovor podali vzpodbudni dveletni rezultati raziskave MC 1273 iz klinike Mayo. Vanjo je bilo vključenih 80 bolnikov s HPV + OF stadijev I–IVb s srednjim do visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki zahteva dodatno pooperativno zdravljenje, pri čemer je bila neradikalna (R1) operacija opredeljena kot izključitveni dejavnik. Odmerek pooperativne RT je bil v tej raziskavi znižan na 30–36 Gy, bolniki pa so sočasno prejemali kemoterapijo z docetakselom 1. in 8. dan v odmerku 15 mg/m². Avtorji poročajo o 95-odstotni dveletni lokoregionalni kontroli bolezni in nizki toksičnosti zdravljenja brez neželenih učinkov stopnje 2 (48). Hkrati ugotavljajo za skoraj 40 % nižje stroške zdravljenja v primerjavi s standardnim pristopom (49). Na podlagi ugodnih izsledkov raziskave faze II so avtorji že zastavili prospektivno randomizirano raziskavo faze III DART-HPV (NCT02908477), v kateri bodo opisani manj agresivni način zdravljenja neposredno primerjali s standardnim (50).

Zanimivi so tudi prvi izsledki retrospektivne analize podatkov iz let 2010–2014 ameriške nacionalne zbirke podatkov o raku (National Cancer Data Base). Cramer in sodelavci so primerjali izide zdravljenja 2.463 bolnikov s HPV + OF s celokupnim stadijem bolezni I (osma izdaja klasifikacije TNM), ki so bili zdravljeni le s kirurgijo, in bolnikov, ki so bili pooperativno obsevani, in to s sočasno kemoterapijo ali brez nje. Bolniki z mikroskopskim ostankom bolezni (R1) po operaciji ali z makroskopskim širjenjem karcinoma prek kapsule bezgavke (ECE, angl. extracapsular extension) so bili iz študije izključeni. Razlike med obema načinoma zdravljenja niso bile statistično pomembne pri nobeni izmed podskupin, tj. v skupini z nizkim tveganjem (negativni kirurški robovi, največ ena patološka bezgavka, brez limfovaskularne invazije (LVI), brez ECE) oz. v skupini s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni (2–4 patološke bezgavke, mikroskopska ECE, prisotna LVI). Štiriletno celokupno preživetje je bilo med obema skupinama bolnikov in med različnimi načini zdravljenja primerljivo, in sicer 93,0 % in 92,2 % pri samo operiranih (OP), 95,6 % in 93,3 % pri OP in pooperativni RT ter 93,0 % in 93,2 % pri OP in pooperativni RTKT (51). Ti izsledki predstavljajo izhodišče za prihodnjo randomizacijo bolnikov s HPV + OF stadija I v raziskavah deintenzifikacije zdravljenja v roko, ki bo deležna le kirurškega zdravljenja kljub LVI, mikroskopski ECE in do 4 patoloških bezgavkam.

Trenutno strokovna javnost še pričakuje rezultate raziskave ECOG 3311 (NCT01898494), ki je vključila bolnike s HPV + OF in kliničnim stadijem T1–T2, N1–N2b. Ti so bili po TORS in disekciji vratnih bezgavk ob srednjem tveganju za ponovitev bolezni (ECE ≤ 1 mm, 2–4 patološke bezgavke, perinevralna invazija (PNI) ali LVI ali kirurški rob ≤ 5 mm) randomizirani v skupino, ki je prejela pooperativno RT s 50 Gy, in skupino, ki je prejela 60 Gy. Bolniki z nizkim tveganjem (T1–2 N0–1, brez patohistoloških dejavnikov tveganja) in z visokim tveganjem (vsi drugi) so prejeli standardno zdravljenje (52). Poleg podatkov o učinkovitosti manj invazivne kirurgije (predvsem v smislu deleža resekcij R1) bo raziskava podala tudi podatke o učinkovitosti nižjih odmerkov pooperativne RT v skupini bolnikov s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, pri katerih je cilj doseči vsaj 85-odstotno dveletno preživetje brez napredovanja bolezni.

Na podobno vprašanje želijo odgovoriti Evans in sodelavci v angleški študiji PATHOS. Vključenih bo 152 bolnikov po transoralni kirurgiji (TLM ali TORS), ki bodo ob visokem tveganju za ponovitev bolezni (resekcija R1 ali ECE) prejeli standardno zdravljenje z RT s 60 Gy in sočasnim cisplatinom ali le RT s 60 Gy. Ob srednjem tveganju za ponovitev (1–5 mm kirurški rob ali T3 ali N2 ali PNI ali LVI) bodo prejeli standardno RT s 60 Gy ali pa RT s 50 Gy. Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni (T1–2, N0–1, R0) bodo po operaciji le spremljani. Primarna cilja te raziskave faze 2 sta stopnja disfagije in dolžina celokupnega preživetja (53).

V še potekajočo raziskavo ADEPT (NCT01687413) so vključeni bolniki s HPV + OF z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Po radikalni transoralni resekciji tumorja stadija T1–T4a in disekciji vratu je bilo 41 bolnikov z ECE randomiziranih v standardno roko z RT 60 Gy in sočasnim tedenskim cisplatinom oz. v eksperimentalno roko, v kateri so bolniki prejeli le RT s 60 Gy. Rezultate te študije še pričakujemo, njeno vrednost pa krni dejstvo, da so od predvidenih 496 uspeli vanjo vključiti le 41 bolnikov (54).

4.2 ZNIŽANJE ODMERKA OBSEVANJA

Glede na rezultate raziskav in vitro in in vivo so HPV + OF do 30 % občutljivejši za ionizirajoče žarke kot HPV-tumorji (14, 19). Če bi z nižjimi odmerki RT uspeli doseči primerljive izide zdravljenja, lahko pričakujemo pomembno manj disfagije, saj je ta neposredno odvisna od odmerka obsevanja, ki jo prejmejo strukture, ki sodelujejo v aktu požiranja (55, 56).

Chera in sodelavci so v prospektivno raziskavo faze II vključili 43 bolnikov s p16+ karcinomom OF ali neznanega origa (dva bolnika) stadija T0–3 N0–2 M0 (4 bolniki cN0; osma izdaja klasifikacije TNM), večinoma nekadilcev; med njimi je bilo glede na rezultate preiskave FISH DNA kar 16 HPV negativnih. Zdravljeni so bili s primarno RTKT, vendar le z odmerkom 60 Gy (2 Gy na frakcijo) in s sočasnimi tedenskimi odmerki cisplatina, nižjimi od običajnih (30 mg/m²). Bolnikom s klinično popolnim odgovorom na mestu primarnega tumorja so bile 6–14 tednov po zdravljenju odvzete ciljane biopsije, medtem ko je ob nepopolnem odgovoru sledila kirurška resekcija. Pri vseh bolnikih z izhodiščno pozitivnimi bezgavkami je bila narejena selektivna disekcija vratnih bezgavk. Popoln patološki odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 86 % bolnikov (v 98 % na mestu primarnega tumorja in v 84 % v regionalnih bezgavkah). V treh letih po koncu zdravljenja niso ugotovili nobene ponovitve bolezni, celokupno preživetje je bilo 95 % in nihče izmed bolnikov ni razvil kasnih neželenih učinkov zdravljenja stopnje 3 ali več (57, 58). Ugodne rezultate te raziskave lahko razumemo kot dokaz učinkovitosti znižanja intenzitete RT (14-odstotno znižanje celokupnega odmerka) in KT (40-odstotno znižanje celokupnega odmerka) v sklopu primarnega sočasnega zdravljenja. Podatek o 86 % popolnih patohistološko potrjenih odgovorov se zdi ugoden, če ga primerjamo s 86-odstotno triletno lokoregionalno kontrolo, doseženo v raziskavi RTOG 0129 s standardno radiokemoterapijo HPV + OF (9). Ista skupina raziskovalcev nadaljuje svoje delo v sklopu raziskave LCCC 1413 (NCT02281955), v katero bodo vključili 115 bolnikov in uporabili enako primarno zdravljenje, pri čemer bodo namesto patohistološke ocene odgovora na zdravljenje 10–16 tednov po koncu radiokemoterapije tega vrednotili s PET-CT; operacija bi sledila samo ob dokazanem ostanku bolezni (59).

Podoben pristop preizkušajo raziskovalci z Univerze Johns Hopkins v študiji faze II (NCT01088802), v katero bo vključenih 60 bolnikov s HPV + OF. Ti bodo na mesto makroskopske bolezni prejeli 63 Gy v 35 odmerkih (namesto 70 Gy) in na področje sicer

očitno neprizadetih bezgavčnih lož 50,75 Gy (namesto 58,1 Gy) skupaj s šestimi sočasnimi tedenskimi aplikacijami cisplatina v odmerku 40 mg/m² (namesto sedmih aplikacij) (60).

V teku je tudi raziskava NRG-HN002 (NCT02254278), v kateri je bilo 295 bolnikov s HPV + OF z nizkim in s srednjim tveganjem (tj. nekadilci ali zmerni kadilci s stadijem bolezni T3 oz. N2b ali manj) randomiziranih med kombinacijo RT s 60 Gy v šestih tednih in sočasnimi tedenskimi aplikacijami cisplatina v odmerku 40 mg/m² in RT s 60 Gy v petih tednih, vendar brez cisplatina. Obe roki sta nestandardni, kar bo lahko omejevalni dejavnik pri vrednotenju izsledkov te raziskave. Prav tako je predvidena ocena učinkovitosti zdravljenja že po dveh letih od njegovega zaključka, kar je glede na mogoče kasno pojavljanje oddaljenih zasevkov za objektivno oceno učinkovitosti roke brez sočasne KT verjetno prezgodaj (61).

Pilotna raziskava raziskovalcev iz Memorial Sloan-Kettering Cancer centra je kot merilo za znižanje odmerka RT uporabila stopnjo izraženosti hipoksije (62). Hipoksične rakave celice so namreč tudi do trikrat bolj radiorezistentne v primerjavi z dobro oksigenirami (63). Za opredelitev stopnje izraženosti hipoksije so tako Lee in sodelavci uporabili pozitronsko emisijsko preiskavo s fluoromisonidazolom (18F-MISO PET). V skupini 33 bolnikov s HPV + OF, po večini z lokoregionalno napredovalo boleznijo, so ob izhodiščno odsotni hipoksiji v bezgavkah ali kadar je hipoksija med RTKT izzvenela, odmerek RT, s katerim so bile obsevane patološko spremenjene bezgavke, znižali za 10 Gy. Nižja intenzivnost zdravljenja je bila mogoča pri 30 % bolnikov; lokoregionalna kontrola bolezni in celokupno preživetje po dveh letih opazovanja sta znašala 100 % (62).

4.3 OBSEVANJE S SOČASNIM CETUXIMABOM

Receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. epidermal growth factor receptor, EGFR) je pri epiteljskih rakih pogosto prekomerno izražen, kar se odraža v agresivni rasti in radiorezistenci teh tumorjev (64). Prelomna raziskava Bonnerja in sodelavcev je pokazala, da dodatek cetuximaba, IgG1 himernege monoklonskega protitelesa, ki se veže na zunajcelični del EGFR, k RT izboljša lokoregionalno kontrolo bolezni in podaljša preživetje bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom glave in vratu v primerjavi s samim obsevanjem (65). V raziskavi so ugotovljali drugačno in predvsem manj izraženo toksičnost cetuximaba v primerjavi s preparati platine, zato je postal cetuximab zdravilo izbire pri bolnikih, pri katerih je uporaba preparatov platine kontraindicirana (38, 65). Bonner in sodelavci v svoji raziskavi niso določili HPV-statusa tumorjev: retrogradna analiza njihovih podatkov je pokazala največjo dobrobit dodatka cetuximaba k RT pri mlajših moških v dobrem stanju splošne zmogljivosti, z majhnimi primarnimi karcinomi OF in s prizadetimi regionalnimi bezgavkami, kar vse sodi med pogoste lastnosti HPV + OF. Zato se je oblikovala hipoteza, da naj bi imeli prav bolniki s HPV + OF od dodatka cetuximaba k obsevanju največjo korist (65). Po drugi strani pa je na podlagi genetskih raziskav znano, da so genomske alteracije EGFR prisotne pretežno le pri HPV-karcinomih glave in vratu, zaradi česar je pričakovati pri HPV + OF nižjo učinkovitost zdravljenja z antagonistom EGFR (66, 67).

Zgornjo hipotezo sta ovrgli dve neodvisni prospektivni randomizirani raziskavi faze III RTOG 1016 in De-ESCALaTE HPV, objavljeni novembra 2018 (68, 69) (tabela 2). Severnoameriška raziskava RTOG 1016 je imela namen dokazati primerljivo učinkovitost (tj. neinferiornost) dodatka cetuximaba oz. cisplatina (v standardnih odmerkih 100 mg/m² na tri tedne) k RT (70 Gy v 35 frakcijah, šest frakcij tedensko). Randomiziranih je bilo 849 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III–IV (sedma izdaja

klasifikacije TNM). Bolniki, zdravljeni z RT in cetuximabom, so imeli po srednjem času sledenja 4,5 leta v primerjavi s skupino, zdravljeno z RT in cisplatinom, za 45 % večje tveganje za smrt, s petletnim celokupnim preživetjem 77,9 % (RT + cisplatin 84,6 %, $p = 0,0163$) ter slabšo lokoregionalno kontrolo bolezni ob primerljivi zgodnji in kasni toksičnosti (68). V angleški raziskavi De-ESCALaTE HPV je bilo randomiziranih 334 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija I–III (osma izdaja klasifikacije TNM). V primerjavi z bolniki, ki so prejeli standardno zdravljenje z RT in s cisplatinom (v standardnih odmerkih 100 mg/m² na tri tedne), so imeli zdravljeni z RT in s cetuximabom pomembno krajše dveletno preživetje (89,4 % v primerjavi s 97,5 %, $p = 0,001$), več ponovitev bolezni ter primerljivo izražene zgodnje in kasne neželene učinke zdravljenja (69). Prihodnje leto pričakujemo še rezultate podobne avstralsko-novozelandske raziskave TROG 12.01 (NCT01855451), v kateri pa so bolniki med zdravljenjem z RT sočasno prejeli cisplatin v tedenskih odmerkih 40 mg/m² in v katero je bilo randomiziranih 189 bolnikov s HPV + OF (tabela 2) (70).

4.4 UPORABA UVODNE KEMOTERAPIJE

Zdravljenje rakov v področju glave in vratu z induksijsko kemoterapijo (iKT) se je uveljavilo predvsem pri bolnikih z napredovalim karcinomom grla, pri čemer ob dobrem odgovoru na iKT sledi RT ali RTKT, v nasprotnem primeru pa operacija z odstranitvijo celotnega grla. Namen takega zdravljenja je v prvi vrsti ohranitev grla in ne izboljšanje preživetja bolnikov (71). Glede na podatke metaanalize petih randomiziranih raziskav s skupaj 1.022 bolniki, katerih primarni namen pa ni bila ohranitev grla, ampak primerjava učinkovitosti kombinacije iKT, ki ji sledi RTKT, in same RTKT, dodatek iKT ne izboljša preživetja bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom v področju glave in vratu (72). Ker vemo, da odgovor tumorja na iKT korelira z občutljivostjo na

RT, bi lahko iKT uporabili kot presejalni test in bolnike s HPV + OF, ki na iKT dobro odgovorijo, v nadaljevanju zdravili z nižjimi odmerki RT s sočasno KT ali celo brez nje (73).

To hipotezo so preverjali v raziskavi OPTIMA, v kateri je 28 bolnikov s HPV + OF z nizkim tveganjem ($\leq T3, \leq N2b$, nizko breme kajenja) in 34 bolnikov z visokim tveganjem (T4 ali $\geq N2c$ ali visoko breme kajenja) prejelo tri kroge kombinirane iKT (karboplatin in paklitaksel). Odgovor so ocenjevali po merilih RECIST v1.1. Ob ≥ 50 % odgovoru tumorja po koncu tretjega kroga iKT so bili bolniki z nizkim tveganjem samo obsevani s 50 Gy (RT50; 2 Gy dnevno), medtem ko so bolniki z nizkim tveganjem z od 30- do 50-odstotnim odgovorom in bolniki z visokim tveganjem z ≥ 50 -odstotnim odgovorom prejeli sočasno RTKT s 45 Gy (RTKT45; dve dnevni frakciji po 1,5 Gy ter sočasno paklitaksel, fluorouracil in hidroksiurea). Preostali bolniki so bili obsevani s sočasno RTKT s 75 Gy (RTKT75; dve dnevni frakciji po 1,5 Gy in enaka sočasna shema KT kot pri RTKT45). Poleg odmerkov so bili manjši tudi obsevalni volumni, ki so obsegali področje makroskopske bolezni pred iKT z 1,5-centimetrskim robom in s karcinomom preraščene bezgavke z vključno prvim neprizadetim bezgavčnim nivojem, pri čemer je zadnji v skupini RT50 prejel 50 Gy, v skupini RTKT45 30 Gy in v skupini RTKT75 45–54 Gy. Po 4–8 tednih so z modificirano/s selektivno vratno disekcijo in/ali s ciljano biopsijo/ekscizijo primarnega tumorja ocenili odgovor na zdravljenje. Pri 90 % vseh bolnikov in pri 92 % bolnikov, ki so prejeli modificiran režim zdravljenja (RTKT45/RT50), so opisovali popoln patološki odgovor. Dveletno preživetje brez progressa bolezni je bilo v skupini z nizkim tveganjem 95-odstotno in v skupini z visokim tveganjem 94-odstotno, dveletno celokupno preživetje pa 100- oz. 97-odstotno. Akutna toksičnost zdravljenja je bila pri bolnikih, zdravljenih manj agresivno, pričakovano pomembno manj izražena (74) (tabela 3).

Tabela 2. Deintenzifikacija zdravljenja z uporabo obsevanja s sočasnim cetuximabom: multicentrične randomizirane raziskave faze III

Ime raziskave	Vključitveno merilo		Število bolnikov	Testna skupina	Kontrolna skupina	Izid zdravljenja		Toksičnost stopnje ≥ 3	
	TNM	Drugo				Testna skupina	Kontrolna skupina	Testna skupina	Kontrolna skupina
RTOG 1016 (68)	T1–2N2a–3 in T3–4N0–3 *	PS 0–1	987	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin**	5-letno OS: 77,9 %; 5-letno PFS: 67,3 %; 5-letni LRR 17,3 %	5-letno OS: 84,6 %; 5-letno PFS: 78,4 %; 5-letni LRR 9,9 %	Zgodnja: 77,4 %; Pozna: 16,5 %	Zgodnja: 81,7 %; Pozna: 20,4 %
De-ESCALaTE HPV (69)	T3–4N0 in T1–4N1–3 *	PS 0–1; <10 PY	334	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin***	2-letno OS: 89,4 %; 2-letno PFS: 83,9 %	2-letno OS: 97,5 %; 2-letno PFS: 94,0 %	Zgodnja: 4,4 dogodka/bolnika; Pozna: 0,5 dogodka/bolnika	Zgodnja: 4,4 dogodka/bolnika; Pozna: 0,4 dogodka/bolnika
TROG 12.01 (NCT01855451) (70)	III (brez T1–2N1) ali IV (brez T4, N3, M1)	≤ 10 PY ali > 10 PY, če NO–2a	189	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin+	/	/	/	/

Opombe: * 7. izdaja klasifikacije TNM; ** 100 mg 1. in 22. dan RT; *** 100 mg 1., 22. in 43. dan RT; + 40 mg/teden; OS – celokupno preživetje (angl. overall survival); TNM – stadij; glede na klasifikacijo TNM rakavih bolezni; PS – stanje splošne zmogljivosti (angl. performance status); RT – radioterapija; PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); LRR – delež lokoregionalnih relapsov; PY – število škatel-let kajenja (angl. pack years)

Tabela 3. Deintenzifikacija zdravljenja z uporabo uvodne kemoterapije

Ime raziskave	Vključitveno merilo	Število bolnikov	Vrsta raziskave	Uvodna kemoterapija	Zdravljenje po indukcijski kemoterapiji	Kirurška ocena odgovora	Izid zdravljenja	Toksičnost stopnje ≥ 3
OPTIMA (74)	nizkorizični: $\leq T3$ in $\leq N2b$; visokorizični: T4 ali $\geq N2c$	62	faza II	3-krat karboplatin + paklitaksel	nizkorizični $z \geq 50\%$ odgovorom: RT 50 Gy ** nizkorizični s 30–50 % odgovorom in visokorizični $z \geq 50\%$ odgovorom: RTKT 45 Gy in sočasno paklitaksel, fluorouracil in hidroksiurea **	pCR: 92 %	2-letno OS: nizkorizični 100 %, visokorizični 97 %; 2-letno PFS: nizkorizični 95 %, visokorizični 94 %	akutna toksičnost in delež PEG statistično značilno nižja v RTKT45/RT50Gy v skupini v primerjavi z RTKT75Gy
E1308 (75)	T1–3N0–2c	80	faza II	3-krat cisplatin + paklitaksel + cetuksimab	cCR: RT 54 Gy s sočasnimi cetuksimabom; drugi: RT 69,3 Gy s sočasnimi cetuksimabom	/	2-letno OS: RT54Gy 94 %; RT69,3Gy 87 %; 2-letno PFS: RT54Gy 80 %, RT69,3Gy 67 %	med iKT: 64 %; motena prehrana po 1 letu: RT54Gy 10 %, RT 69,3 Gy 44 %, p = 0,025
Quarterback (77)	lokalno napredoval	20	faza III	3-krat docetaksel + cisplatin + fluorouracil	ob odgovoru na iKT randomizirani med RTKT 70 Gy s sočasnimi karboplatinom in RTKT 56 Gy s sočasnimi karboplatinom	/	2-letno PFS: RT70Gy 87,5 %; RT56Gy 83,3 %	/
NCT02760667 Siegel in sod. (78)	III–IVA	20	faza II	3-krat docetaksel + cisplatin	ob vsaj 80-odst. zmanjšanju tumorja: TORS in disekcija vratu, z RT ali brez RT	pCR: primarni tumor 75 %, vratne bezgavke 60 %	21 mesecev po iKT: relaps pri 3 N+ bolnikih, 2 od teh sta umrla	/
Univerza v Kaliforniji, Chen in sod. (76)	III–IV	44	faza II	2-krat paklitaksel + karboplatin	ob cCR ali cPR: RTKT 54 Gy s sočasnimi paklitakselom; drugi: RTKT 60 Gy s sočasnimi paklitakselom	/	2-letno PFS: 92 %	celokupno v 39 %, statistično neznačilna razlika med raskama

Opombe: PY – število škatel-let kajenja (angl. pack years); PS – stanje splošne zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (angl. performance status); RT – radioterapija; ** po 4–8 tednih so z vrtno disekcijo in/ali s ciljano biopsijo/eksizijo primarnega tumorja ocenili odgovor na zdravljenje; RTKT – kemoradioterapija; iKT – uvodna kemoterapija; cCR – klinični popoln odgovor (angl. clinical complete response); cPR – klinični delni odgovor (angl. clinical partial response); pCR – patološki popoln odgovor (angl. pathological complete response); OS – celokupno preživetje (angl. overall survival); PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); N+ – bolniki s pozitivnimi vratnimi bezgavkami; PEG – perkutana endoskopska gastrostoma

Podoben pristop so uporabili Marur in sodelavci v letu 2016 objavljeni raziskavi faze II E1308 (tabela 3). Vključili so 80 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III–IV, ki so po treh krogih iKT (cisplatin, paklitaksel in cetuksimab) ob popolnem odgovoru sočasno prejeli RT s 54 Gy in cetuximab, ob nepopolnem odgovoru pa sočasno RT s 69,3 Gy in cetuximab. Delež popolnih odgovorov na mestu primarnega tumorja je bil dosežen pri 70 %, regionalno pa pri 58 % bolnikov. Pri 51 bolnikih, ki so prejeli znižan odmerek RT, je bilo dveletno preživetje brez progressa bolezn 80-odstotno in 2-letno celokupno preživetje 94-odstotno. V post hoc analizi so v podskupini bolnikov z $< T4$, $< N2c$ in nizkim bremenom kajenja, ki so prejeli 54 Gy ali manj, ugotavljali kar 96-odstotno preživetje brez progressa bolezn in kar 96-odstotno celokupno preživetje. Leto dni po zdravljenju je imelo v skupini, obsevani s 54 Gy, pomembno manj bolnikov disfagijo ali motnje prehranjevanja. Med iKT je bila toksičnost stopnje 3 zaznana pri 51 % bolnikov, toksičnost stopnje 4 pa pri 13 % bolnikov (75). Glede na rezultate predstavljenih študij RTOG 1016 in De-ESCALaTE HPV, pri katerih se je kombinacija sočasne obsevanja in cetuximaba pri bolnikih s HPV + OF izkazala za enako toksično, a manj učinkovito kot standardno zdravljenje z RTKT s cisplatinom, ni pričakovati, da bi se shema zdravljenja s cetuximabom iz študije E1308 uveljavila v standardni klinični praksi (68, 69).

Chen in sodelavci so leta 2017 objavili rezultate raziskave faze II, v kateri so 44 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III (5 %) in IV (95 %) zdravili z dvema cikloma iKT (paklitaksel in karboplatin), čemur je sledilo obsevanje s sočasnimi tedenskimi aplikacijami paklitaksel 30 mg/m² tedensko. Odgovor so ocenjevali po merilih RECIST v1.1. Ob popolnem ali delnem odgovoru po iKT je bil predpisani odmerek RT 54 Gy v 27 frakcijah (N = 24), pri preostalih pa 60 Gy v 30 frakcijah (N = 20). Srednji čas sledenja je bil 30 mesecev: pri treh (7 %) bolnikih je prišlo do lokoregionalne ponovitve bolezn in pri enem bolniku (2 %) do pojava oddaljenih zasevkov. Dveletno preživetje brez napredovanja bolezn je bilo 92-odstotno. Šestindvajset (39 %) bolnikov je imelo neželene učinke stopnje 3 (najpogosteje levkopenija v 39 %, nevtropenija v 11 % in disfagija v 9 %). Razlike v toksičnosti med bolniki, ki so prejeli 60 Gy, in bolniki, ki so prejeli 54 Gy, niso bile statistično značilne (76) (tabela 3).

Objavljeni so tudi prvi rezultati raziskave Quarterback, v kateri je bilo 20 bolnikov (prvotno so nameravali vključiti 365 bolnikov) z lokoregionalno napredovalim HPV + OF po treh krogih iKT (cisplatin, docetaksel in fluorouracil) ob kliničnem odgovoru, ki ga avtorji podrobneje ne opredelijo, randomiziranih med standardno RT s 70 Gy ali manj intenzivno RT s 56 Gy (v razmerju 1 : 2), v obeh primerih v kombinaciji s tedenskimi aplikacijami karboplatina. Vsi bolniki so odgovorili na iKT: klinično popoln odgovor je bil ugotovljen pri 70 % bolnikov. Dveletno preživetje brez progressa je bilo pri standardno zdravljenih 87,5 % in pri zdravljenih z znižanim odmerkom RT 83,3 % (p = 0,85). Dva izmed treh recidivov sta se pojavila pri bolnikih s tumorjem, ki ni vseboval virusnega genotipa 16 (77) (tabela 3).

Tudi v raziskavi faze II Siegela in sodelavcev je bilo vključenih le 20 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom tonzile ali baze jezika T1–3 in N+; 19 jih je imelo HPV pozitivno bolezen. Po iKT (trije cikli docetaksel in cisplatin) je v primeru vsaj 80-odstotnega zmanjšanja primarnega tumorja sledila TORS in disekcija vratu. Po prvem ciklu iKT je prišlo v povprečju do 53,4-odstotnega zmanjšanja tumorja, po drugem do 80-odstotnega in po tretjem do 90,5-odstotnega zmanjšanja. Vsi bolniki so bili nato operirani in štirje pooperativno tudi obsevani (vsi zaradi nepopolnega regionalnega odgovora). Popoln odgovor na mestu primarnega tumorja je bil s patohistološkim pregledom dokazan

pri 15/20 bolnikih in regionalno pri 13 bolnikih. Kakovost življenja bolnikov je bila po zdravljenju enaka kot pred njim. Po srednjem času sledenja 21 mesecev je pri treh bolnikih prišlo do ponovitve bolezn: vsi so imeli po iKT ostanek bolezn na vratu. Dva izmed teh bolnikov sta umrla (78) (tabela 3).

4.4.1 IZBIRA BOLNIKOV ZA DEINTENZIFIKACIJO ZDRAVLJENJA Z MANJ INTENZIVNO UVODNO KEMOTERAPIJO IN DRUGIMI KAZALNIKI

Pri uporabi iKT z namenom zmanjšati intenzivnost zdravljenja se porajata predvsem dva pomisleka. Prvi se nanaša na bolnike, ki na iKT ne odgovorijo, saj pri teh po nepotrebnem odlašamo z začetkom radikalnega zdravljenja – dodatek iKT namreč ne izboljšuje njihovih izgledov za ozdravitev (57). Drug pomislek se nanaša na vprašanje, ali ta pristop v resnici znižuje intenzivnost zdravljenja. Ni povsem jasno, ali zmanjšanje odmerka RT in s tem njene toksičnosti odtehta toksičnost same iKT. Zadnja je lahko precejšnja, kot je bila na primer v raziskavi E1308, v kateri so bili med iKT neželeni dogodki stopnje ≥ 3 zaznani pri dveh tretjinah bolnikov. Po drugi strani pa je potencialna dodatna dobrobit iKT njeno delovanje na morebitno prisotne mikroskopske zasevke drugod po telesu. Triletno tveganje za sistemski razsoj bolezn je namreč pri bolnikih s HPV + OF približno 10 %: iKT, ki ji sledi RTKT, je v primerjavi s samo sočasno RTKT pri tem mejno učinkovitejša, predvsem v trojni kombinaciji docetaksel, fluorouracil in cisplatin (79, 80). Tovrsten pristop k izbiri bolnikov, primernih za deintenzifikacijo zdravljenja, na podlagi dodatnih informacij, kot je odgovor na uvodno kemoterapijo ali uporaba drugih prediktivnih in prognostičnih kazalnikov, je vreden nadaljnjih raziskav.

4.4.1.1 UPORABA ENEGA CIKLA UVODNE KEMOTERAPIJE

Obe naštetih slabosti iKT, dodatno toksičnost in nepotreben odlog začetka radikalnega zdravljenja, bi lahko pomembno zmanjšali z uporabo le enega cikla iKT (namesto 2–3, kot so jih uporabili v zgoraj predstavljenih raziskavah) in z uporabo funkcionalne slikovne diagnostike. Da lahko z oceno odgovora že po enem ciklu iKT sorazmerno zanesljivo napovedamo odgovor na RTKT, so potrdili Wong in sod. Dvajset bolnikov s ploščatoceličnim rakom v področju glave in vratu stadija III–IV, od katerih jih je imelo 60 % HPV+ karcinom, 90 % pa karcinom OF, je prejelo dva cikla iKT na osnovi platine (pri 55 % bolnikov v sestavi cisplatin, docetaksel in fluorouracil) ter nato sočasno RTKT s preparati platine. Pred iKT, dva tedna po vsakem ciklu iKT in tri mesece po končanem zdravljenju so bolniki opravili 18F-FDG-PET/CT. Odgovor na RTKT so s 93-odstotno občutljivostjo in 80-odstotno specifičnostjo napovedali s kombinacijo enega parametra 18F-FDG-PET/CT pred iKT in drugega, pridobljenega na 18F-FDG-PET/CT posnetkih po prvem ciklu iKT (gre za izpeljana parametra na osnovi SUVmean in SUVmax) (81). Povedni so tudi rezultati raziskave Kikuchija in sod., ki so ocenili uporabnost 18F-FDG-PET/CT za napoved odgovora na iKT. Šestnajst bolnikov s ploščatoceličnim rakom v področju glave in vratu stadija II–IVb, od katerih jih je imelo šest karcinom OF (HPV status ni bil znan), je v sklopu te raziskave prejelo en cikel iKT na osnovi platine, čemur je po 2–4 tednih sledil 18F-FDG-PET/CT in kirurška resekcija s pooperativno RT ali brez nje (82). Če se je po enem ciklu iKT SUVmax zmanjšal za $\geq 55,5$ %, so lahko patohistološki odgovor na iKT (< 10 % rezidualnega tumorja) napovedali s 86-odstotno občutljivostjo in 95-odstotno specifičnostjo (82).

4.4.1.2 DODATNI KLINIČNI IN RADIOLOŠKI PODATKI

V pomoč pri izbiri bolnikov, pri katerih bo deintenzifikacija zdravljenja varna, nam bodo mogoče v prihodnosti v pomoč tudi dodatni klinični in radiološki podatki. K zgoraj omenjenim prognostično pomembnim značilnostim bolnikov je vredno dodati še indeks telesne mase (ITM) pred začetkom zdravljenja, ki se je pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki so bili zdravljeni z RT, izkazal kot pomemben prognostičen dejavnik, celo bolj kot pomanjkanje mišične mase (83). To potrjujejo tudi rezultati Albergotti in sod., ki so v retrospektivni analizi 300 bolnikov s HPV + OF ugotovili statistično značilen ugoden vpliv povišanega ITM pred zdravljenjem (> 25 kg/m²) na celokupno preživetje (84). Natančnejšo izbiro bolnikov omogoča tudi podrobnejša opredelitev regionalno napredovale bolezni. Tako so se kot negativni prognostični dejavniki v analizi 230 bolnikov s HPV + OF stadija I, ki so jo izvedli Bhattasali in sod., izkazali: prisotnost retrofaringealnih patoloških bezgavk, s slikovno diagnostiko ugotovljen preboj kapsule in prisotnost patoloških bezgavk v nižje ležečih vratnih regijah (IV in Vb) (85). Poleg podatkov, ki jih na podlagi slikovnih diagnostičnih preiskav poda radiolog, lahko podatke teh preiskav analiziramo tudi avtomatsko s pomočjo računalniških algoritmov – radiomike. Ta se je v nekaterih raziskavah pri bolnikih s HPV + OF izkazala kot pomembno napovedno orodje in bo mogoče v prihodnosti postala uporabna za natančnejšo stratifikacijo bolnikov v prognostične skupine (86–88).

4.4.1.3 POTENCIALNO RELEVANTNI BIOMARKERJI

Naravni potek rakave bolezni je med drugim odvisen tudi od imunskega odziva, ki lahko zavre ali pa spodbudi (nadaljnji) razvoj raka (89). V grobem so se visoke koncentracije mieloidnih celic, v širšem pomenu vključujoč tudi trombocite, izkazale kot neugoden prognostični dejavnik, in visoke koncentracije limfatičnih celic v krvi kot ugoden prognostični dejavnik pri bolnikih s HPV + OF, ki so bili zdravljeni z RT (90, 91). Poleg tega je prognostično ugodna tudi višja stopnja infiltracije tumorja z limfociti (angl. tumor infiltrating lymphocytes – TIL), predvsem s CD8+ TIL (92, 93).

Zanimivo je, da je stopnja infiltracije s CD8+ TIL pomembno različna tudi med dvema podskupinama HPV + OF, ki so ju glede na spremembe v različnih števila kopij genov (angl. copy number aberrations) in različne ekspresije 821 genov določili Keck in sod. Izrazito infiltracijo ugotavljajo pri podtipu HPV + OF, ki ga opredeljujejo kot vnetni/mezenhimski, pri katerem se nakazuje trend k boljšemu preživetju glede na klasičen tip HPV + OF (94). Prognostičen pomen različne ekspresije genov so ugotavljali tudi Gleber - Netto in sod. V pred kratkim objavljeni raziskavi so predlagali molekularni profil, povezan z razlikami v izražanju 38 genov, na podlagi katerega so razlikovali med prognostično ugodno in neugodno skupino bolnikov s HPV + OF in ga nato tudi uspešno validirali na neodvisni kohorti bolnikov. Hkrati njihovi rezultati kažejo, da bi med tema skupinama bolnikov lahko razlikovali že na podlagi različne ekspresije le štirih genov, in sicer IKZF3, CYB5RL, ARHGAP26 in CACNA1D. Nadalje ugotavljajo, da z ekspresijo genov, ki bolnike klasificirajo v prognostično ugodno skupino, sovpada tudi bistveno večja ekspresija ene izmed izoform HPV-16 proteinov, in sicer E1^{E4}. In vitro so pri celičnih linijah z večjo ekspresijo E1^{E4} ugotovili statistično značilno večjo občutljivost na ionizirajoče sevanje (95).

Pri analizi imunoloških markerjev so Näsman in sod. ne glede na vrsto zdravljenja ugotavljali izrazito boljšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF brez ali z manj izraženimi molekulami HLA razreda I na tumorskih celicah. Ta ugotovitev je v nasprotju z opisanim ugodnim prognostičnim pomenom visoke izraženosti molekul

HLA razreda I pri HPV-OF (96). Tertipis in sod. nadalje ugotavljajo statistično značilno boljšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF z nizkim izražanjem LMP7 in LMP10 (angl. low-molecular-weight proteins), ki skupaj z LMP2 tvorita imunoproteasom, ki procesira peptidne antigene in jih posreduje HLA razreda I (97, 98).

Rakave matične celice prispevajo k odpornosti na kemo- in radioterapijo, zaradi česar imajo zanje značilni označevalci prediktiven pomen (99). Kot neugodna sta se pri bolnikih s HPV + OF izkazala ekspresija CD44 (transmembranski receptor za hialuronan, ki ga pogosto izražajo rakave matične celice in ima vlogo v adheziji in migraciji rakavih celic ter ob vezavi hialuronana aktivira antiapoptotske poti), in tudi CD98 (celični površinski glikoprotein, ki sodeluje v adheziji, preživetju in rasti celic pa tudi pri transportu aminokislin) (100, 101).

Raziskave si glede prognostičnega pomena mikro-RNA niso enotne. Tako na primer Ahmad in sod. v letos objavljeni raziskavi ugotavljajo, da je visoka ekspresija miR-15b-5p ugoden napovedni dejavnik za lokoregionalno kontrolo (102). Summerer in sod. so pri bolnikih z visoko ekspresijo miR-186-5p in miR-374b-5p pred začetkom zdravljenja ne glede na HPV-status ugotovili pomembno slabšo lokoregionalno kontrolo (103). Wong in sod. so na podlagi ekspresije štirih drugih miRNA (miR-193b-3p in miR-455-5p sta bila pozitivna, miR-92a-3p in miR-497-5p pa negativna napovedna dejavnika za preživetje) uspeli razlikovati med bolniki z ugodno in neugodno prognozo, ne glede na HPV-status njihovih tumorjev (104).

Pomembna se je izkazala tudi metilacija genov. Kostareli in sod. so dokazali, da je kombinacija nizke stopnje metilacije promotorjev genov ALDH1A2 in OSR2 ter hipermetilacije promotorjev genov GATA4, GRIA4 in IRX4 pomemben napovedni dejavnik daljšega preživetja v treh neodvisnih kohortah bolnikov s karcinomom OF, neodvisno od njihovega HPV-statusa (105).

Kot prognostično neugodni sta se pri bolnikih s HPV + OF izkazali tudi mutacija FGFR3 (receptor za fibroblastni rastni dejavnik 3) in nizka ekspresija FGFR3 divjega tipa (106). Lindquist in sod. poročajo tudi o prognostičnem pomenu LRIG-1 (angl. Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains (LRIG)-1, ki je tumorje zavirajoča beljakovina): visoka koncentracija te beljakovine je sovpadala s statistično značilno ugodnejšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF (107).

Da je s kombinacijo kliničnih in molekularnih markerjev mogoče izdelati uporabne prognostične algoritme, so dokazali Tertipis in sod., ki so predlagali in validirali algoritem, ki napoveduje verjetnost smrti ali relapsa po treh letih pri bolnikih s HPV + OF. Njihov algoritem vključuje HLA razred I, CD8+ TIL, starost, stadij in lokalizacijo primarnega tumorja (nebnica ali baza jezika) (108). Prognostično uporabnost podobnega algoritma, ki vključuje CD8+ TIL, starost, T stadij in HPV-16 E2 mRNA, so potrdili tudi Bersani in sod. (109). Na podlagi tega modela so sklenili, da bi lahko v njihovi kohorti varno zmanjšali intenzivnost zdravljenja pri vsaj 35 % bolnikov.

Opisane markerje bo treba optimizirati in nadalje validirati v večjih prospektivnih kohortah. Vsekakor predstavljajo dober temelj za nadaljnjo stratifikacijo bolnikov s HPV + OF v prognostične skupine.

5 DEESKALACIJA V OČEH BOLNIKOV

Vključenost bolnikov v proces odločanja o njihovem zdravljenju vodi v večje zadovoljstvo z zdravljenjem in mogoče celo prispeva k višji kakovosti življenja (110, 111). Osnovni namen poskusov znižanja intenzitete zdravljenja pri HPV + OF je zmanjšati njegovo toksičnost in ohraniti funkcijo organov. Po drugi strani

pa bolniki na prvo mesto vedno postavljajo možnost ozdravitve, ne glede na spremljajočo toksičnost (111). V primerjavi z zdravstvenimi delavci bi se bolniki – laiki z rakom v področju glave in vratu – večkrat odločili za agresivno zdravljenje s posledičnim tveganjem za pomembno okvaro funkcije organov v zdravljemem področju, če bi se s tem izboljšala njihova možnost ozdravitve (112, 113). Zanimivi so izsledki raziskave, v kateri je 51 bolnikov po zdravljenju raka OF z RTKT izrazilo svoje mnenje glede de-intenzifikacije zdravljenja. Navajajo, da če bi se lahko izognili eni izmed obeh terapevtskih modalitet, bi se v 80 % raje izognili KT. Če bi dodatek KT k RT izboljšal dveletno preživetje le za 5 %, bi se kljub temu kar 69 % bolnikov odločilo za agresivnejše zdravljenje. Če bi znašala dobrobit dodatka KT le do 1 %, bi se jih za agresivnejšo terapijo odločilo 35 %. Odgovori so bili med bolniki z rakom HPV+ in bolniki s HPV- OF primerljivi. Najpomembnejši dejavnik, ki je vplival na izbiro zdravljenja, je bil vpliv terapije na preživetje (v 55 %), sledi nasvet zdravnika (v 47 %) (114).

Pri načrtovanju prihodnjih raziskav de-intenzifikacije terapije pri bolnikih s HPV + OF je treba na prvo mesto postaviti želje bolnikov, ki se pogosto ne ujemajo s pričakovanji in z mnenji zdravstvenega osebja. Prav zaradi velikega vpliva zdravnikov na bolnikovo izbiro zdravljenja je odgovornost prvih pri izvedbah tovrstnih raziskav še toliko večja. Stanje je podobno, kot smo mu na primer priča od osemdesetih let preteklega stoletja naprej na področju zdravljenja Hodgkinovega limfoma, pri čemer je bil izveden niz randomiziranih raziskav deeskalacije intenzivnosti zdravljenja. Tekom desetletij se je ta pot izkazala za pravilno. Izrazita sprememba paradigme zdravljenja pri teh bolnikih z dolgim pričakovanim preživetjem, vključujoč manjšanje velikosti obsevalnih polj in odmerkov, je vodila v manj toksično zdravljenje brez negativnega vpliva na izid bolezni (115).

6. ZAKLJUČEK

Bolniki s HPV + OF so v primerjavi z bolniki s HPV – OF navadno mlajši, imajo manj pridruženih bolezni in zato lažje prenašajo zdravljenje. Glavni cilj terapije je ozdravitev, pri čemer se pogosto poslužujemo multimodalnega nekirurškega zdravljenja, na katero ti bolniki v primerjavi s HPV-tumorji bolje odgovorijo. Dobra prognoza pa hkrati pomeni, da bodo ti bolniki s sicer neizbežnimi neželenimi posledicami zdravljenja živeli dolgo, kar ima pomembne negativne psihološke in socialne posledice. De-intenzifikacija zdravljenja se torej zdi smiselni pristop, a le pri izbranih bolnikih. Do 20 % bolnikov s HPV + OF bo namreč kljub temu v treh letih zaradi bolezni umrlo, pri čemer je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov primerljivo tveganju pri bolnikih s HPV-tumorji (približno 10 % v treh letih) (9).

Za zdaj je v tej zgodbi znana le vloga cetuximaba, ki se v kombinaciji z obsevanjem ni izkazal kot enakovredna zamenjava za cisplatin. Rezultati drugih pristopov k de-intenzifikaciji zdravljenja so sicer obetavni, vendar (še) niso ustrezno ovrednoteni. Odprto ostaja tudi vprašanje, na podlagi katerih kliničnih in predvsem molekularnih značilnosti HPV + OF bi lahko naredili izbor bolnikov, pri katerih bo de-intenzifikacija onkološkega zdravljenja (še) dovolj varna.

LITERATURA

1. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607–15.
2. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Aug 24;67(33):918–24.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2018.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294–301.
6. RARECARENet [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://www.rarecaren.net>
7. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983–2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015 Dec 27;272(12):3805–14.
8. Chaturvedi AK. Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers. *Head Neck Pathol.* 2012 Jul 3;6(S1):16–24.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen - Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363(1):24–35.
10. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesia R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2386–98.
11. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007 Oct 15;121(8):1813–20.
12. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho C, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol.* 2010 Dec 29;2(1):15.
13. Amin MB, Edge SB GF. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
14. Prevc A, Kranjc S, Cemazar M, Todorovic V, Zegura B, Novak M, et al. Dose-Modifying Factor of Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin Treatment in HPV-Positive Squamous Cell Carcinoma: A Preclinical Study. *Radiat Res.* 2018 Jun;189(6):644–51.
15. Diaz DA, Reis IM, Weed DT, Elsayyad N, Samuels M, Abramowitz MC. Head and neck second primary cancer rates in the human papillomavirus era: A population-based analysis. *Head Neck.* 2016 Apr;38(S1):E873–83.

16. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer*. 2001 Jan 15;84(2):149–56.
17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):407–20.
18. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second Primary Cancers After an Index Head and Neck Cancer: Subsite-Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):739–46.
19. Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, Torres AD, Martin JA, Yang RZ, et al. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer. *Cancer Res*. 2013 Aug 1;73(15):4791–800.
20. Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, Meyer F, Busch C, Petersen C, et al. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*. 2013 May;107(2):242–6.
21. Hanns E, Job S, Coliat P, Wasyluk C, Ramolu L, Pencreach E, et al. Human Papillomavirus-related tumours of the oropharynx display a lower tumour hypoxia signature. *Oral Oncol*. 2015 Sep;51(9):848–56.
22. Bol V, Grégoire V. Biological Basis for Increased Sensitivity to Radiation Therapy in HPV-Positive Head and Neck Cancers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–6.
23. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):805–13.
24. Spanos WC, Nowicki P, Lee DW, Hoover A, Hostager B, Gupta A, et al. Immune Response During Therapy With Cisplatin or Radiation for Human Papillomavirus–Related Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009 Nov 1;135(11):1137.
25. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1071–7.
26. Jerele C, Šurlan Popovič K. Uporabnost slikovno preiskovalnih metod pri določanju HPV statusa karcinomov glave in vratu. *Onkol A Medical-Scientific J*. 2018;22 (2) (December):12–9.
27. O'Sullivan B, Huang SH, Perez - Ordonez B, Massey C, Siu LL, Weinreb I, et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):49–56.
28. Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, Al-Khudari S, Nwizu T, Greskovich JF, et al. Effect of Human Papillomavirus on Patterns of Distant Metastatic Failure in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2015 May 1;141(5):457.
29. Nguyen - Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Dec;32(34):3858–67.
30. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez - Ordonez B, et al. Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus–Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):543–50.
31. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, et al. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013 Oct 1;119(19):3462–71.
32. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, et al. Tobacco Smoking and Increased Risk of Death and Progression for Patients With p16-Positive and p16-Negative Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2102–11.
33. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le Q, Peters LJ, et al. Prognostic Significance of p16 INK4A and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4142–8.
34. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1088–96.
35. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015 Apr;136(7):1494–503.
36. Sartor MA, Dolinoy DC, Jones TR, Colacino JA, Prince MEP, Carey TE, et al. Genome-wide methylation and expression differences in HPV(+) and HPV(–) squamous cell carcinoma cell lines are consistent with divergent mechanisms of carcinogenesis. *Epigenetics*. 2011 Jun 27;6(6):777–87.
37. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science* (80–). 2011 Aug 26;333(6046):1157–60.
38. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2019) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
39. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937–44.
40. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3582–9.
41. Strojjan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk

- JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2017.
42. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM Stage and Prognostic Groups for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinomas. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):836–45.
 43. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2967–80.
 44. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: A united states multicenter study. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1683–94.
 45. Weinstein GS, Quon H, O'Malley BW, Kim GG, Cohen MA. Selective neck dissection and deintensified postoperative radiation and chemotherapy for oropharyngeal cancer: A subset analysis of the university of pennsylvania transoral robotic surgery trial. *Laryngoscope*. 2010 Sep;120(9):1749–55.
 46. Simon C, Caballero CA, Fortpied C, Evans M, Koivunen P, Stelmes J-J, et al. BEST OF: A phase III study assessing the best of radiotherapy (Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) compared to the best of surgery (Trans-Oral Surgery, TOS) in patients with T1-T2, N0 oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):TPS6098–TPS6098.
 47. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, Fung K, Winquist E, Read N, et al. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy vs. Trans-Oral Robotic Surgery (ORATOR) – study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2013 Dec 20;13(1):133.
 48. Ma DJ, Price K, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Chintakuntlawar AV, et al. Two-Year Results for MC1273, a Phase 2 Evaluation of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiation in HPV+ Oropharynx Squamous Cell Carcinoma (OPSCC). *Int J Radiat Oncol*. 2017 Dec;99(5):1320.
 49. Waddle MR, Ma DJ, Visscher S, May J, Price K, Moore EJ, et al. Cost Savings of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiation in HPV+ Oropharynx Squamous Cell Carcinoma Versus Standard of Care; Cost Analysis of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Nov;102(3):S110–1.
 50. ClinicalTrials.gov. Evaluation of De-escalated Adjuvant Radiation Therapy for Human Papillomavirus (HPV)-Associated Oropharynx Cancer [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908477>
 51. Cramer JD, Ferris RL, Duvvuri U. Treatment deintensification to surgery only for stage I human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):6003–6003.
 52. ClinicalTrials.gov. Transoral Surgery Followed By Low-Dose or Standard-Dose Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With HPV Positive Stage III–IVA Oropharyngeal [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01898494>
 53. Evans M, Knott S, Hurt C, Patterson J, Robinson M, Hutcheson KA, et al. PATHOS: A phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for human papillomavirus (HPV)-positive oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):TPS6097–TPS6097.
 54. ClinicalTrials.gov. Post Operative Adjuvant Therapy De-intensification Trial for Human Papillomavirus-related, p16+ Oropharynx Cancer (ADEPT) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413>
 55. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol*. 2004 Dec;60(5):1425–39.
 56. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy of Head and Neck Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Early Dose-Effect Relationships for the Swallowing Structures. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Aug;68(5):1289–98.
 57. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, Qaqish B, Green R, Aumer SL, et al. Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2015 Dec;93(5):976–85.
 58. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, Tan X, Weiss J, Grilley - Olson JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2347–54.
 59. ClinicalTrials.gov. De-intensification of Radiation and Chemotherapy for Low-Risk HPV-related Oropharyngeal SCC: Follow-up Study [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02281955>
 60. ClinicalTrials.gov. Treatment De-Intensification for Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088802>
 61. ClinicalTrials.gov. Reduced-Dose Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Cisplatin in Treating Patients With Advanced Oropharyngeal Cancer [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02254278>
 62. Lee N, Schoder H, Beattie B, Lanning R, Riaz N, McBride S, et al. Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Sep;96(1):9–17.
 63. Korošec P, Anžič M, Češnjevar M, Plave G, Oblak I. Pomen hipoksije pri obsevanju. *Onkologija*. 2015;(16):4–12.
 64. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol*. 2003 Sep;57(1):246–54.
 65. Bonner JA, Harari PM, Giralto J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-

- induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–8.
66. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 2007 Apr 15;120(8):1731–8.
 67. Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, Khattri A, Pedomallu CS, Stricker T, et al. Integrative and Comparative Genomic Analysis of HPV-Positive and HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015 Feb 1;21(3):632–41.
 68. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;6736(18):1–11.
 69. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;6736(18):5–7.
 70. ClinicalTrials.gov. Weekly Cetuximab/RT Versus Weekly Cisplatin/RT in HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV Oropharynx) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01855451>
 71. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685–90.
 72. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):238–43.
 73. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer.* 1984 Sep 1;54(5):811–4.
 74. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):297–302.
 75. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx—ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):490–7.
 76. Chen AM, Felix C, Wang P-C, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):803–11.
 77. Rainey H, Roy E, Selkridge I, Misiukiewicz K, Gupta V, Bakst RL, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017 May 20;35(15_suppl):6069–6069.
 78. Siegel RS, Rafei H, Joshi A, Taheri R, Fousheé N, Sadeghi N. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):6004–6004.
 79. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4–14.
 80. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):153–9.
 81. Wong KH, Panek R, Welsh L, McQuaid D, Dunlop A, Riddell A, et al. The Predictive Value of Early Assessment After 1 Cycle of Induction Chemotherapy with 18F-FDG PET/CT and Diffusion-Weighted MRI for Response to Radical Chemoradiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med.* 2016 Dec 1;57(12):1843–50.
 82. Kikuchi M, Shinohara S, Nakamoto Y, Usami Y, Fujiwara K, Adachi T, et al. Sequential FDG-PET/CT after Neoadjuvant Chemotherapy is a Predictor of Histopathologic Response in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Mol Imaging Biol.* 2011 Apr 15;13(2):368–77.
 83. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):782.
 84. Albergotti WG, Davis KS, Abberbock S, Bauman JE, Ohr J, Clump DA, et al. Association of pretreatment body mass index and survival in human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016 Sep;60:55–60.
 85. Bhattasali O, Thompson LD, Schumacher A, Iganej S. Nodal Radiographic Prognostic Factors in the New Stage I p16-Positive Oropharyngeal Cancer of the AJCC 8th Edition: Is All N1 Disease the Same? *Int J Radiat Oncol.* 2017 Oct;99(2):S137.
 86. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, Levy A, Nguyen F, Leijenaar RTH, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol.* 2017 Aug;71:150–5.
 87. Altazi BA, Zhang GG, Naghavi AO, Moros EG, Caudell JJ. Radiomic Features Prognostic for Recurrence in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2016 Oct;96(2):S70–1.
 88. Kwan JYY, Su J, Huang SH, Ghorraie LS, Xu W, Chan B, et

- al. Radiomic Biomarkers to Refine Risk Models for Distant Metastasis in HPV-related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Nov;102(4):1107–16.
89. Ostrand - Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev*. 2008 Feb;18(1):11–8.
90. Huang SH, Waldron JN, Milosevic M, Shen X, Ringash J, Su J, et al. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):545–55.
91. Shoultz - Henley S, Garden AS, Mohamed ASR, Sheu T, Kroll MH, Rosenthal DI, et al. Prognostic value of pretherapy platelet elevation in oropharyngeal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Cancer*. 2016 Mar 1;138(5):1290–7.
92. Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, Riley C, Harris S, Suchak K, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 29;110(2):489–500.
93. Nordfors C, Grün N, Tertipis N, Åhrlund - Richter A, Haegglblom L, Sivars L, et al. CD8+ and CD4+ tumour infiltrating lymphocytes in relation to human papillomavirus status and clinical outcome in tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2522–30.
94. Keck MK, Zuo Z, Khattri A, Stricker TP, Brown CD, Imanguli M, et al. Integrative Analysis of Head and Neck Cancer Identifies Two Biologically Distinct HPV and Three Non-HPV Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2015 Feb 15;21(4):870–81.
95. Gleber - Netto FO, Rao X, Guo T, Xi Y, Gao M, Shen L, et al. Variations in HPV function are associated with survival in squamous cell carcinoma. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1).
96. Näsman A, Andersson E, Marklund L, Tertipis N, Hammarstedt - Nordenvall L, Attner P, et al. HLA Class I and II Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Relation to Tumor HPV Status and Clinical Outcome. Calogero RA, editor. *PLoS One*. 2013 Oct 10;8(10):e77025.
97. Tertipis N, Haegglblom L, Nordfors C, Grün N, Näsman A, Vlastos A, et al. Correlation of LMP10 Expression and Clinical Outcome in Human Papillomavirus (HPV) Positive and HPV-Negative Tonsillar and Base of Tongue Cancer. Lo AW, editor. *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4):e95624.
98. Tertipis N, Haegglblom L, Grün N, Nordfors C, Näsman A, Dalianis T, et al. Reduced Expression of the Antigen Processing Machinery Components TAP2, LMP2, and LMP7 in Tonsillar and Base of Tongue Cancer and Implications for Clinical Outcome. *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):10–7.
99. Cojoc M, Mäbert K, Muders MH, Dubrovskaja A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol*. 2015 Apr;31:16–27.
100. Lindquist D, Åhrlund - Richter A, Tarján M, Tot T, Dalianis T. Intense CD44 expression is a negative prognostic factor in tonsillar and base of tongue cancer. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):153–61.
101. Rietbergen MM, Martens - de Kemp SR, Bloemena E, Witte BI, Brink A, Baatenburg de Jong RJ, et al. Cancer stem cell enrichment marker CD98: A prognostic factor for survival in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):765–73.
102. Ahmad P, Sana J, Slavik M, Gurin D, Radova L, Gablo NA, et al. MicroRNA-15b-5p Predicts Locoregional Relapse in Head and Neck Carcinoma Patients Treated With Intensity-modulated Radiotherapy. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(2):139–46.
103. Summerer I, Unger K, Braselmann H, Schuettrumpf L, Maihoefer C, Baumeister P, et al. Circulating microRNAs as prognostic therapy biomarkers in head and neck cancer patients. *Br J Cancer*. 2015;113(1):76–82.
104. Wong N, Khwaja SS, Baker CM, Gay HA, Thorstad WL, Daly MD, et al. Prognostic microRNA signatures derived from The Cancer Genome Atlas for head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Med*. 2016;5(7):1619–28.
105. Kostareli E, Holzinger D, Bogatyrova O, Hielscher T, Wichmann G, Keck M, et al. HPV-related methylation signature predicts survival in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *J Clin Invest*. 2013 Jun 3;123(6):2488–501.
106. Bersani C, Haegglblom L, Ursu RG, Giusca SE, Marklund L, Ramqvist T, et al. Overexpression of FGFR3 in HPV-positive Tonsillar and Base of Tongue Cancer Is Correlated to Outcome. *Anticancer Res*. 2018 Aug 30;38(8):4683–90.
107. Lindquist D, Näsman A, Tarján M, Henriksson R, Tot T, Dalianis T, et al. Expression of LRIG1 is associated with good prognosis and human papillomavirus status in oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1793–800.
108. Tertipis N, Hammar U, Näsman A, Vlastos A, Nordfors C, Grün N, et al. A model for predicting clinical outcome in patients with human papillomavirus-positive tonsillar and base of tongue cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Aug;51(12):1580–7.
109. Bersani C, Mints M, Tertipis N, Haegglblom L, Sivars L, Åhrlund - Richter A, et al. A model using concomitant markers for predicting outcome in human papillomavirus positive oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2017 May;68:53–9.
110. Kashaf MS, McGill E. Does Shared Decision Making in Cancer Treatment Improve Quality of Life? A Systematic Literature Review. *Med Decis Mak*. 2015 Nov 5;35(8):1037–48.
111. Windon MJ, D'Souza G, Fakhry C. Treatment preferences in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Futur Oncol*. 2018 Oct;14(24):2521–30.
112. List MA, Rutherford JL, Stracks J, Pauloski BR, Logemann JA, Lundy D, et al. Prioritizing treatment outcomes: Head and neck cancer patients versus nonpatients. *Head Neck*. 2004 Feb;26(2):163–70.
113. Otto RA, Lawrence V, Dobie RA, Sakai C. Impact of a Laryngectomy on Quality of Life: Perspective of the Patient versus That of the Health Care Provider. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Aug 28;106(8):693–9.
114. Brotherston DC, Poon I, Le T, Leung M, Kiss A, Ringash J, et al. Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):151–9.
115. Yeoh K, Mikhaeel NG. Role of Radiotherapy in Modern Treatment of Hodgkin's Lymphoma. *Adv Hematol*. 2011;2011:1–6.

Pomaga spreminjati pričakovanja o preživetju

- pri metastatskem NSCLC^{*,1,2}
- in napredovalem melanomu³

*NSCLC – non-small cell lung cancer

Reference: 1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; for the KEYNOTE-189 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. 2. Keytruda EU SmPC 3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. 5-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 2019; 30: 582–588.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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 avtologno 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 je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) 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 z 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. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. 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. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditve 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 ne-

želeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 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 mediana 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%), nevtropenija (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 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšanje apetita (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Način in režim izdaje zdravila: H – Predpisovanje in izdaja zdravila je 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:** 26. avgust 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, september 2019; SI-KEY-00035 EXP: 09/2021

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.

Radiološka slikovna diagnostika gliomov pri odraslih

Adult glioma imaging

Leben Ana¹, Šurlan Popovič Katarina¹

¹Klinični inštitut za radiologijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Leben Ana

E-mail: ana.lebnova@gmail.com

Poslano / Received: 3.8.2019

Sprejeto / Accepted: 19.10.2019

doi:10.25670/oi2019-011on

POVZETEK

Gliomi so najpogostejši primarni možganski tumorji. Po novih smernicah jih razlikujemo na podlagi molekularnih označevalnikov, kar daje pomembno podlago za razvoj zdravljenja po meri bolnika. Tipizacija tumorjev je lahko invazivna s pomočjo biopsije in neinvazivna. Zadnja v zadnjem času pridobiva veliko vlogo zaradi razvoja radiogenomike, ki preučuje povezavo med slikovnimi fenotipi tumorjev in genomiko. Magnetnoresonančna ocena tumorjev, pri kateri uporabljamo številne standardne in funkcionalne sekvence, omogoča neinvazivno tipizacijo tumorjev glede na specifične morfološke značilnosti posameznih vrst tumorjev s posameznimi molekularnimi označevalci.

Po pregledu obstoječe literature so avtorji v članku opisali slikovne značilnosti treh tumorskih genotipov, in sicer mutacije izocitratne dehidrogenaze, kodelecije 1p19q in metilacije promotora metilguanin metiltransferaze.

Kljub hitremu razvoju radiogenomike primanjkuje obširnih študij z dovolj velikimi in standardiziranimi vzorci bolnikov, ki bi podale zanesljivejše rezultate.

Ključne besede: gliomi, molekularni markerji, magnetna resonanca, slikovni fenotipi

ABSTRACT

Gliomas are the most commonly occurring primary brain tumours. Since recent introduction of new guidelines we distinguish between different types of primary brain tumours on the basis of molecular markers which can provide important information for personalized treatment. Tumour identification can be either invasive (biopsy based) or non-invasive. The latter has recently been getting more recognition due to development of radiogenomics, which studies the connection between tumour imaging phenotypes and genomics. Magnetic resonance imaging, which uses many standard and nonstandard sequences, can serve as non-invasive identification method for tumour genotypes based on their specific morphological features.

After having overviewed the existing literature about the topic, the authors of the article have assessed the imaging features of three tumour genotypes: isocitrate dehydrogenase mutation, 1p19q codeletion and methylguanine methyltransferase promoter methylation.

Despite the fast development of radiogenomics, there is still lack of comprehensive studies with standardized and sufficient patient samples to present more reliable results.

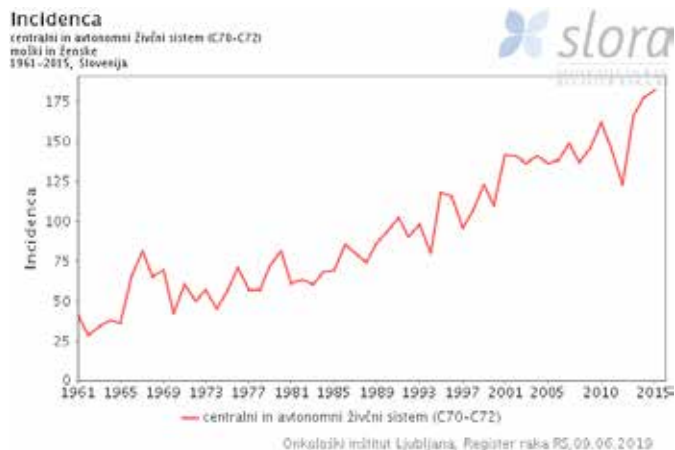
Keywords: gliomas, molecular markers, magnetic resonance imaging, imaging phenotypes

UVOD

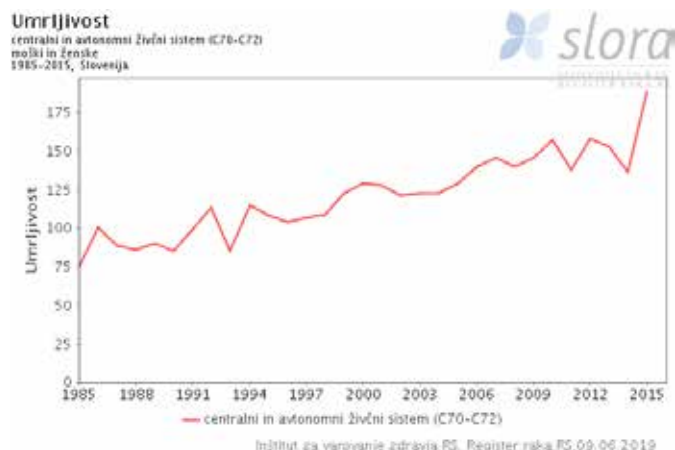
Gliomi so najpogostejši primarni možganski tumorji pri odraslih, med njimi pa največji delež zasedajo glioblastomi (1). Čeprav so možganski tumorji sorazmerno redki, je smrtnost na njihov račun nesorazmerno visoka (1), s čimer sovpadajo tudi slovenski podatki (sliki 1, 2) (Slora, 2). Prognoza bolnikov je slaba, ker je rast gliomov infiltrativna, njihova občutljivost za radioterapijo in kemoterapijo pa omejena (1).

Po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, World Health Organization) delimo primarne možganske tumorje v štiri

razrede (I–IV) glede na naraščajočo malignost (1). V številnih novih raziskavah, ki so temeljile na molekularni analizi gliomov, so ugotovili, da lahko tumorje istega SZO-razreda in morfološkega tipa razlikujemo na podlagi molekularnih označevalcev, kar daje pomembno podlago za razvoj tako imenovanega personaliziranega zdravljenja oz. zdravljenja po meri posameznega bolnika (1, 3). Zato je SZO v letu 2016 ponovno klasificiral tumorje centralnega živčnega sistema (CŽS), in sicer na difuzne astrocitne tumorje, oligodendroglialne tumorje, ependimalne tumorje, tumorje horoidnega pleteža, nevronske in mešane nevronske-glialne tumorje, tumorje pinealnega področja, embrionalne



Slika 1: Incidenca možganskih tumorjev



Slika 2: Umrljivost zaradi možganskih tumorjev

tumorje, tumorje kranialnih in paraspinalnih živcev ter druge (3, 4). Nova SZO-klasifikacija vključuje štiri molekularne markerje, in sicer kodelecijo kromosomskih rok 1p in 19q (1p19q), mutacijo izocitratne dehidrogenaze (IDH ter IDHwt – wild type oziroma divjega tipa), metilacijo metilgvanin metiltansferaznega promotorskega gena (MGMT) ter mutacijo histona H3-K27M (1, 3, 4).

Pomembni so še geni za telomerazno reverzno transkriptazo (TERT), tumorski protein p53 (TP53) ter α talasemijo/ X-vezan sindrom intelektualne nezmožnosti (ATRX) (1).

Tipizacije gliomov glede na molekularne označevalce zmore le peščica laboratorijev; zaradi finančnih in kadrovskih vzrokov ni pričakovati bistvenega porasta teh postopkov (1). Obenem je za tipizacijo potrebna biopsija, ki pa zaradi lokacije tumorjev in tudi invazivnosti posega ni vedno mogoča (2). Neinvazivna magnetno-rezonančna (MR) morfološka ocena tumorjev s številnimi funkcionalnimi sekvencami lahko predstavlja potencialno zamenjavo in dopolnilno informacijo, s katero bi ločevali med posameznimi tipi tumorjev in s tem pridobili pomembne informacije o diagnozi, prognozi in o potencialnem personaliziranem zdravljenju (1, 3).

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI GLIOMOV

Radiološka metoda izbora za morfološko in funkcionalno oceno gliomov je magnetna resonanca (MR). Za morfološko oceno tumorja in preostalega možganskega tkiva uporabljamo sekvence, kot so T1 – poudarjena, T2 – poudarjena, T1 – poudarjena z gadolinijevim kontrastnim sredstvom (Gd-KS) in FLAIR-poudarjena sekvenca (sekvenca, ki izniči signal tekočin, angl. »T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery«) (3).

Danes so tako imenovane funkcionalne sekvence obvezni del MR-protokola pri oceni možganskih tumorjev. Z difuzijskim poudarjenim slikanjem (DWI, diffusion weighted imaging) lahko ocenjujemo gostoto tumorskih celic in razločujemo možganske abscese od cističnih tumorjev (5). Slikanje difuzijskih tenzorjev (DTI, diffusion tensor imaging), ki je podvrsta DWI, prikazuje 3D-obliko difuzije vode v možganih in tako lahko omogoča prikaz prekinitev oz. poškodbe živčnih snopov bele substance, ki jo povzročajo gliomi in tumorska angiogeneza (6). Magnetno-rezonančna spektroskopija podaja informacije o presnovi v možganih. Susceptibilno poudarjeno slikanje (SWI, susceptible-weighted imaging) prikaže vensko žilje, kalcinacije, krvne komponente itn. in bi lahko ločevalo med gliomi nizke in visoke stopnje (3), z MR-perfuzijskim slikanjem pa si prikazemo relativni cerebralni

krvni volumen (rCBV, relative cerebral blood volume), ki bi bil lahko uporaben za neinvazivno razvrščanje gliomov v razrede (7).

Pri preučevanju raka je zadnja leta pomembna radiogenomika, ki preučuje povezavo med slikovnimi fenotipi tumorjev in genomiko (8). Postavljena je bila namreč hipoteza, da imajo molekularno različni tumorji vsak svoje radiološke značilnosti (1, 9). To pomeni, da glede na radiološki fenotip tumorjev, pridobljen z neinvazivnimi MR-sekvencami, posredno sklepamo o genotipu teh tumorjev. Radiogenomika je še posebej uporabna pri bolnikih z gliomi razredov II in III, saj nam podaja bistvene informacije za njihovo obravnavo (1).

KODELECIIJA 1P19Q

Kratka ročica kromosoma 1 (1p) in dolga ročica kromosoma 19 (19q) nosita zapise za tumor-supresorske gene (1). Delecija 1p z delecijo 19q ali brez nje je značilna za oligodendrogliome (1, 10). Histopatološko dokazan oligodendrogliom brez kodelecije 1p19q je po novem klasificiran kot difuzni gliom oligodendroglialnega tipa (11). Mutacija ima diagnostično, prognostično in napovedno vrednost – prisotnost kodelecije potrди oligodendrogliom, ima boljšo prognozo (ne glede na zdravljenje) in boljše preživetje po zdravljenju s kombinirano kemoradioterapijo v primerjavi z le radioterapijo (1).

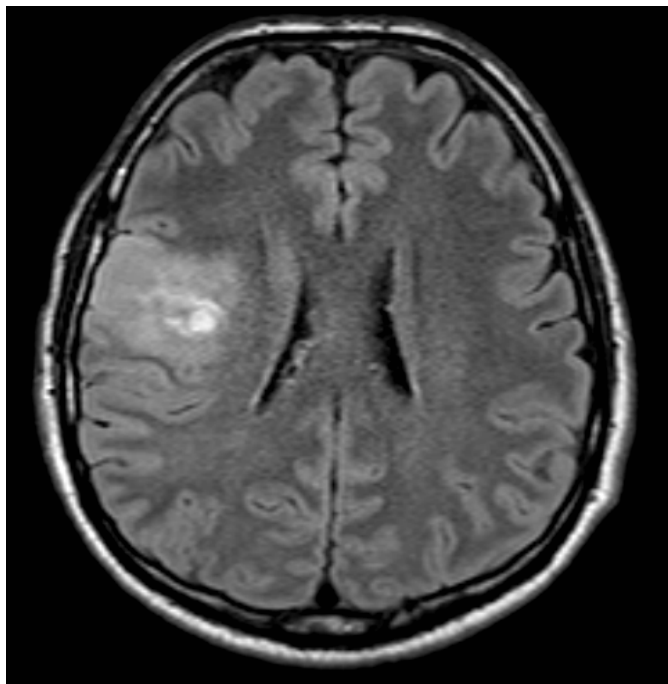
• RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Strukturne radiološke značilnosti tumorjev s kodelecijo 1p19q niso dosledno opredeljene. V raziskavah so opazili pogostejše pojavljanje v frontalnem, parietalnem ali v okcipitalnem režnju (sliki 3, 4) (12, 13).

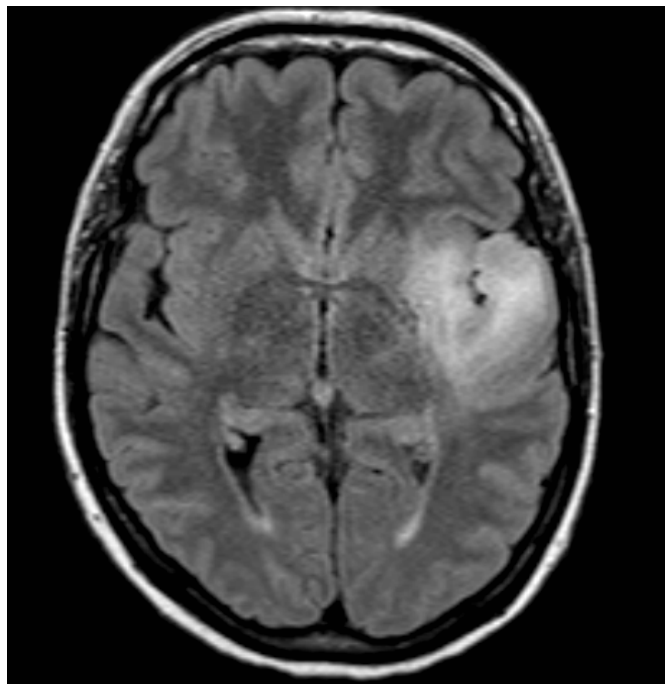
Na T1- in T2-poudarjenem MR-slikanju imajo heterogen signal,

pogoste so kalcinacije, zamejitev proti okolni zdravi možganovini je neostra (sliki 5, 6) (1, 13).

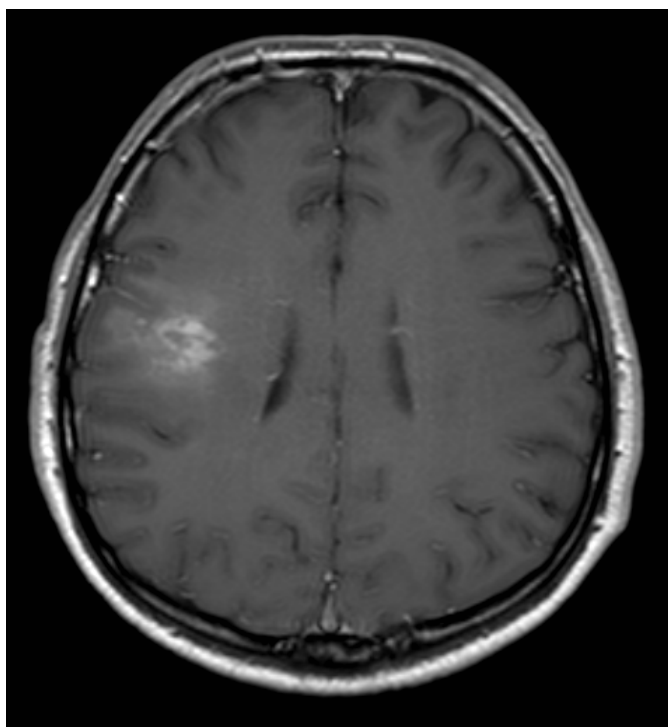
Brown s sod. (14) je s 93% zanesljivostjo, 93% senzitivnostjo in 92% specifičnostjo pri 55 bolnikih z oligodendrogliomi nizkega gradusa na podlagi intenzivnosti signala ločil med tumorji s kodelecijo 1p19q in tistimi brez nje.



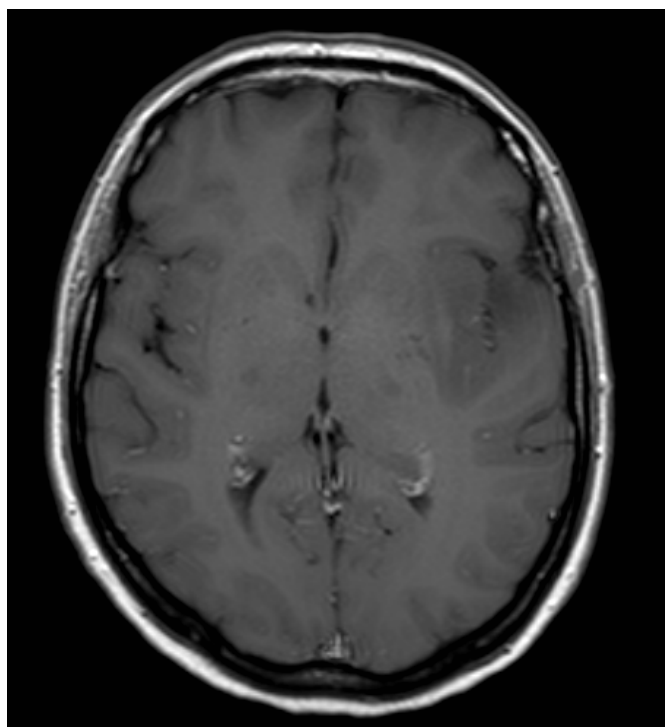
Slika 3: Kodelecija 1p19q – tumor v frontalnem režnju desno (MR, aksialno, FLAIR)



Slika 4: Brez kodelecije 1p19q – tumor v temporoinzularnem področju (MR, aksialno, FLAIR)



Slika 5: Kodelecija 1p19q – heterogen signal tumorja in neostra zamejitev proti okolni možganovini (MR, aksialno, T1 z Gd KS)



Slika 6: Brez kodelecije 1p19q – homogen signal tumorja v temporoinzularnem področju (MR, aksialno, T1 z Gd KS)

Z dinamično kontrastno dozvetno MR-preiskavo (DSC-MRI) ocenimo relativno prostornino krvi v tumorju (rCBV). Če jo združimo z MR-spektroskopijo, nam omogoča, da pridobimo razmerja metabolitov v delu tumorja z različnimi vrednostmi rCBV. Tako so Chawla in sod. ugotovili, da ima v delu tumorja z najvišjo vrednostjo rCBV največjo napovedno vrednost razmerje holin – kreatinin. Na tak način bi lahko ločevali med oligodendrogliomi razredov II in III (1, 15). Jenkinson in drugi so ugotovili, da razmerje rCBV, večje od 1,6, z 92% občutljivostjo in 76% specifičnostjo kaže, da gre za tumor s kodelecijo (16). Povečano razmerje je posledica proliferacije tumorskega žilja na mikrovaskularni ravni tudi v oligodendrogliomih nižjega gradusa.

V študijah, v katerih so preučevali vpliv DWI, so dobili nasprotno si rezultate vrednosti koeficienta ADC (navidezni difuzijski koeficient, apparent diffusion coefficient) med tumorji s kodelecijo in brez nje (1).

S pomočjo PET (pozitronska emisijska tomografija) ali SPECT (single photon emission computer tomography) so pri gliomih razreda II s kodelecijo ugotovili povišan privzem fluorodeoksi-glukoze (FDG) (17).

Tabela 1: značilnosti gliomov z in brez kodelecije 1p19q (1)

ZNAČILNOST	KODELEC IJA 1p19q	BREZ KODELEC IJE
Lokacija	Predvsem frontalni, parietalni in okcipitalni lobus	Predvsem temporalno, inzularno in temporoinzularno področje
Rob tumorja	Neoster	Lahko je oster
Jakost signala	Heterogen	Homogen
Kalcinacije	Pogoste (> 40 %)	Redko (20 %)
ADC	Ni razlike	Ni razlike
rCBV	Blago povišan pri razredu II	Ni povišan pri razredu II
Fluorodeoksiglu-koza	Blago povišan privzem FDG	Privzem ni povišan

MUTAC IJA IDH

Izocitratna dehidrogenaza (IDH) je pomemben encim Krebsovega cikla in naj bi imel antioksidativno vlogo (18).

Mutacija IDH je zgodnji dogodek v razvoju difuznih gliomov. Prisotna je pri večini gliomov razredov II in III ter sekundarnih glioblastomih (19). Tumorji z mutacijo IDH se delijo na dve med seboj izključujoči se skupini, in sicer na astrocitne tumorje z mutacijo TP53 ter oligodendroglialne tumorje s kodelecijo 1p19q (18, 20). Večina tumorjev nosi mutacijo IDH1, medtem ko pride do mutacije IDH2 le pri 3 % glialnih tumorjev. Gen IDH1 kodira citosolno IDH1, gen IDH2 pa mitohondrijsko IDH2 (21). Posledica obeh mutacij je nastanek 2-hidroksiglutarata (2-HG), ki velja za t. i. onkometabolit in bi lahko služil kot bioznačevalec za spremljanje napredovanja tumorja in odziva na zdravljenje (18). Onkometabolit je majhna molekulska komponenta, ki nastaja pri normalnem metabolizmu, njeno kopičenje pa povzroči motnjo v metabolizmu in posledično povzroči nastanek rakavih celic (22).

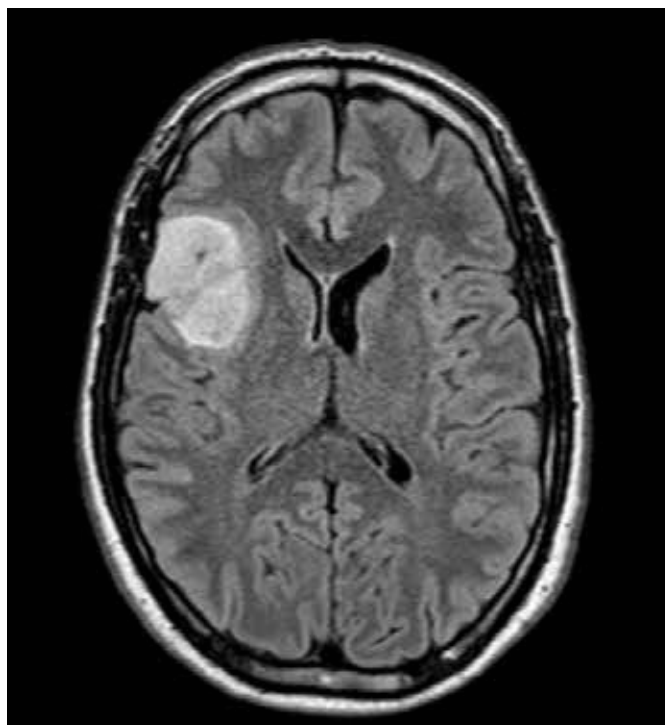
Mutacija ima diagnostično, prognostično in mogoče napovedno vrednost – mutacija pomaga ločiti sekundarne od primarnih glioblastomov (pri zadnjih je mutacija prisotna v manj kot 3 %), gliomi razredov II in III z mutacijo IDH imajo boljšo prognozo, gliomi razreda III z mutacijo IDH in brez kodelecije 1p19q pa bi lahko imeli boljše preživetje po kombinirani radiokemoterapiji (1, 20).

IDH-gen divjega tipa (IDHwt, IDH wild type) se pojavlja pri primarnih glioblastomih in je povezan z zelo slabo prognozo (1, 23).

• RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Tumorji razredov II–III z mutacijo IDH se pogosteje pojavljajo v enem samem možganskem režnju v nasprotju s tistimi z mutacijo IDHwt, ki se pojavljajo v več režnjih (1, 24). Wang s sod. je opazil, da se tumorji nizkega gradusa z mutacijo IDH pojavljajo največkrat v frontalnem režnju, natančneje v predelu okrog rostralnih

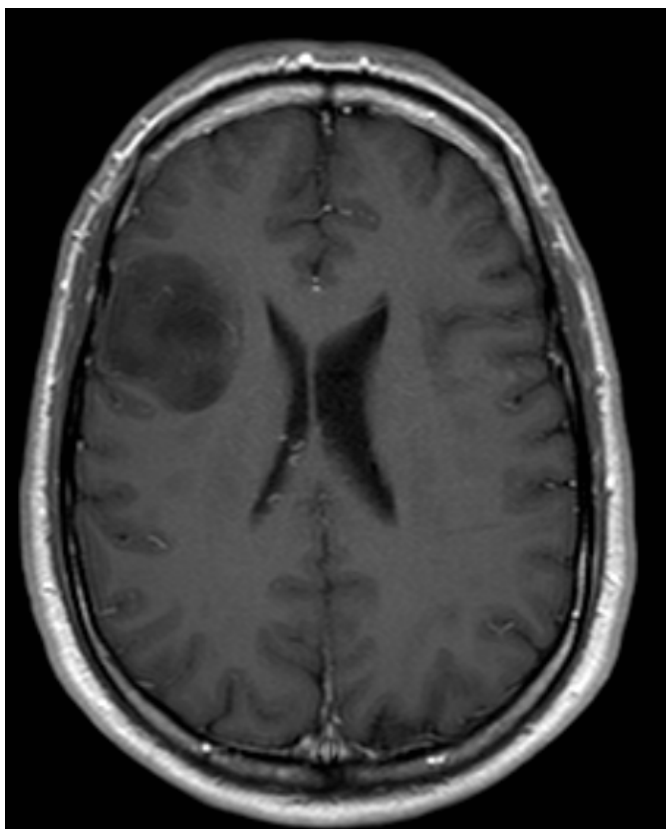
podaljškov stranskih ventriklov in okrog levega hipokampusa (slika 7) (20). To sovпада s hipotezo, da gliomi z mutacijo IDH izhajajo iz značilnih prekursorjskih celic v subventrikularni coni, ki obkroža stranska ventrikla in hipokampus (1). Tumorje z mutacijo IDHwt so pogosteje opazili v frontotemporalno-inzularnem področju (25).



Slika 7: Mutacija IDH - tumor v frontalnem režnju (MR, Aksialno, FLAIR)

Tumorji razredov II in III z mutacijo IDH kopičijo malo Gd-KS, so ostro omejeni od okolne zdrave možganovine, imajo homogen signal in so manj nodularnega videza (slika 8) (24, 26). Nasprotno so tumorji z mutacijo IDHwt slabše omejeni od okolne zdrave možganovine, bolj nodularni in večji, rastejo manj difuzno in imajo višje t. i. razmerje biološke agresivnosti (25, 26). Zadnje kvantificira naravo tumorjev in napoveduje prognozo ter stopnjo hipoksije, ki je pomemben kazalnik agresivnosti tumorja (27).

Na podlagi izgleda pri MR preiskavi so v študiji z 202 bolnikoma ločili tumorje z mutacijo IDH (14 bolnikov) od tumorjev z mutacijo IDHwt (188 bolnikov) z 98% zanesljivostjo, 99% specifičnostjo in 73% senzitivnostjo (28).

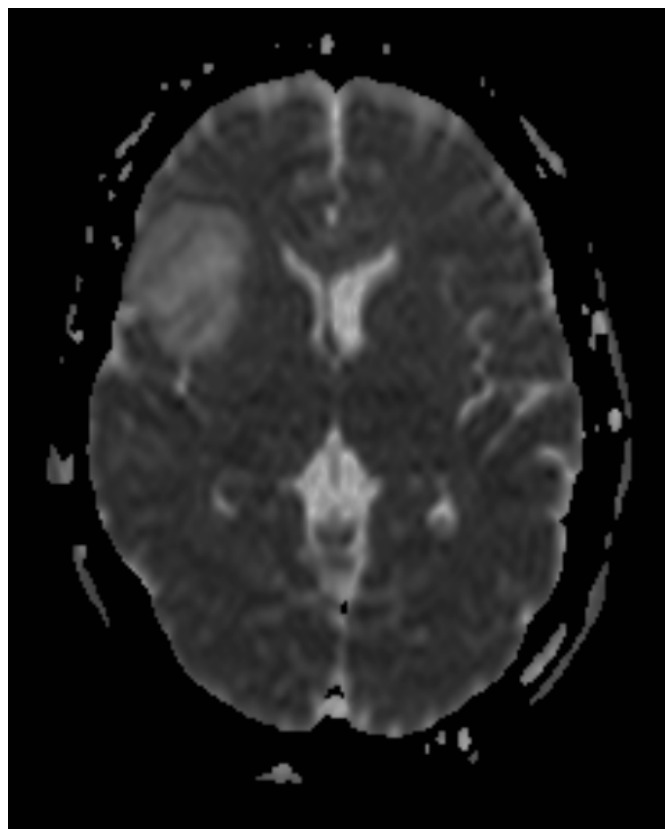


Slika 8: Mutacija IDH – tumor privzema malo Gd KS, je homogen in dobro omejen od okolne možganovine (MR, aksialno, T1 z Gd KS)

Yu s sod. (29) je z MR FLAIR preiskavo preučil značilnosti gliomov gradusa II in ugotovil, da je možno predvideti IDH1 mutacijo z 80% zanesljivostjo, 83% senzitivnostjo in 74% specifičnostjo.

Rezultati raziskav o uporabi DWI za ločevanje med mutacijo IDH in IDHwt so omejeni; ADC bi bil lahko povišan pri tumorjih z mutacijo IDH (slika 9). MR-spektroskopija lahko s pomočjo t. i. high-resolution magic-angle spinning tehnike detektira visoke koncentracije 2-HG, ki se pojavljajo v tumorjih z IDH-mutacijo (30).

S pomočjo PET in SPECT ni bilo opaziti razlike v privzemu fluorodeoksiglukoze med tumorji z mutacijo IDH in IDHwt (1).



Slika 9: Mutacija IDH – povišan signal frontalno desno na ADC-mapi (MR, aksialno, ADC)

Tabela 2: značilnosti gliomov z mutacijo IDH in mutacijo IDHwt (1).

ZNAČILNOST	MUTACIJE IDH	MUTACIJE IDGwt
Lokacija	Frontalni reženj	Frontotemporalno-inzularno področje
Rob tumorja	Oster	Neoster
Jakost signala	Homogen	Heterogen
Kalcinacije	Ni podatka	Ni podatka
ADC	Lahko povišan	Ni podatka
rCBV	Ni podatka	Ni podatka
Fluorodeoksiglukoza	Ni razlike v privzemu	Ni razlike v privzemu

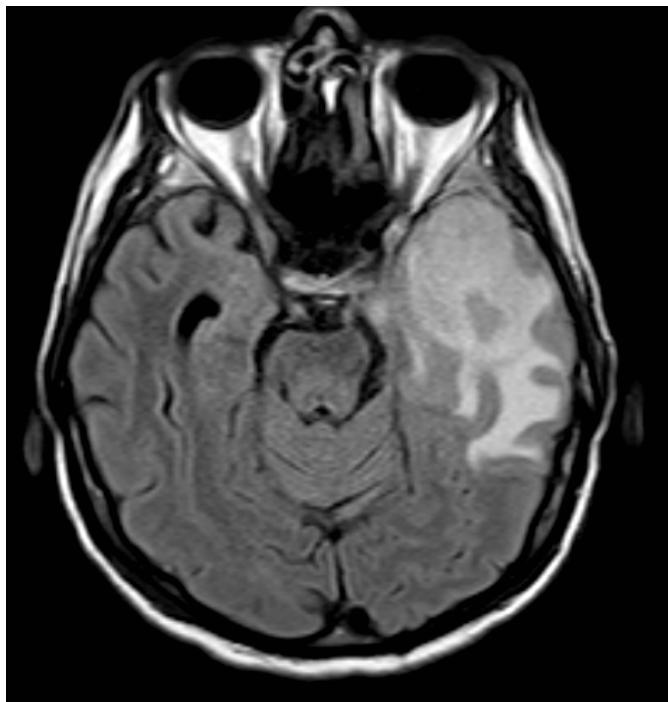
METILACIJA PROMOTORJA MGMT

Metilgvanin metilttransferaza (MGMT) je encim, ki popravlja poškodbe DNK (31). Njegove visoke koncentracije zmanjšujejo terapevtski učinek alkilizirajočih kemoterapevtikov. Zaradi metilacije MGMT-gena pride do njegovega utišanja, kar zmanjša možnost popravljanja DNK in posledično pripelje do celične smrti, to pa poveča občutljivost tumorjev s to mutacijo na alkilizirajoče agense (32-34). Metilacijo MGMT najdemo pri približno polovici na novo odkritih glioblastomov (31).

Metilacija promotorja MGMT ima ugodno prognostično in napovedno vrednost (1).

• RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Najpogostejša lokacija pojavljanja tumorjev z metiliranim promotorjem MGMT se med raziskavami razlikuje, predvidoma zaradi neenotne izbire vzorcev populacije bolnikov (1). V večji raziskavi, ki so jo opravili Ellingson in sod., so ugotovili pogostejše pojavljanje metiliranih tumorjev v levi hemisferi, predvsem v temporalnem režnju, in nemetiliranih tumorjev v desni hemisferi (slika 10) (35). Eoli s sodelavci je največ metiliranih tumorjev odkril v parietalnih in okcipitalnih režnjih ter nemetiliranih tumorjev v temporalnih režnjih (36).



Slika 10: Metilacija promotorja MGMT – tumor v temporalnem režnju levo (MR, aksialno, FLAIR)

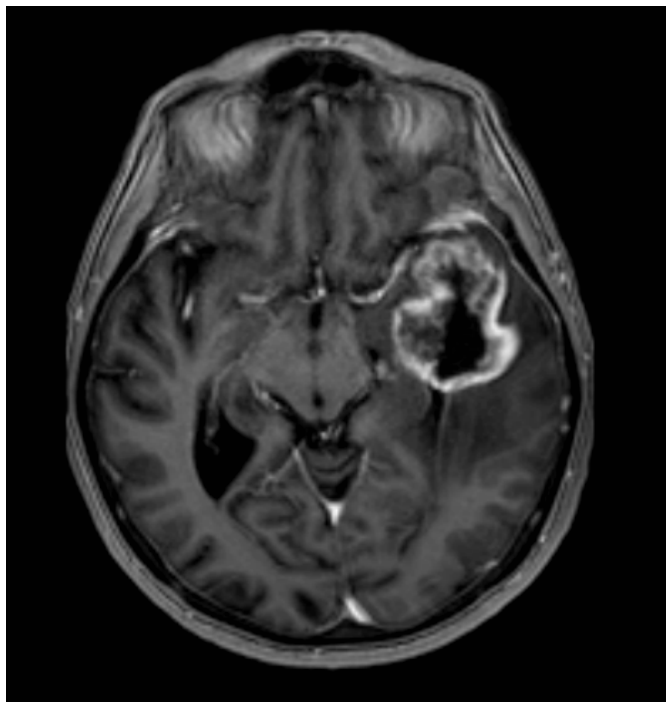
Prav tako ni enotnih rezultatov glede radiološkega videza metiliranih in nemetiliranih tumorjev (1). V nekaj raziskavah so ugotovili mešano nodularno ojačanje metiliranih glioblastomov in robno ojačanje nemetiliranih tumorjev (28, 36, 37) (slika 11).

Med metiliranimi in nemetiliranimi tumorji ni bistvenih razlik v obsegu tumorskega edema, nekatere raziskave pa so pokazale, da imajo metilirani tumorji edema nekoliko manj (1, 35).

V študijah so preučevali razlike v MR-difuzijskih lastnostih med obema tipoma tumorjev (1). Pope s sod. (38) je v študijo vključil le novoodkrite glioblastome in ugotovil, da so imeli metilirani tumorji nižji povprečni ADC v primerjavi z nemetiliranimi, ki so imeli višji povprečni ADC.

Z DSC-MRI ni bilo ugotovljene klinično pomembne razlike v rCBV med metiliranimi in nemetiliranimi tumorji (1).

Ktrans oz. konstanta volumskega prenosa predstavlja označevalec visoke prepustnosti žilnih sten ob nizkem pretoku skozi možgane, kar bi lahko pomenilo povečan prenos zdravil prek krvno-možganske pregrade. V metiliranih tumorjih je bila Ktrans povečana v primerjavi z nemetiliranimi (39).



Slika 11: Metilacija promotorja MGMT (MR, aksialno, T1 z Gd KS)

Tabela 3: Značilnosti metiliranih in nemetiliranih gliomov visokega razreda (1).

ZNAČILNOST	METILIRAN MGMT	NEMETILIRAN MGMT
Lokacija	Morebitno leva hemisfera: temporalni, parietalni ali okcipitalni reženj	Morebitno desna hemisfera: temporalni reženj, bazalni gangliji, subventrikularna cona
Ojačanje	Ni razlike/mešano nodularno	Ni razlike/obrobno
Edem	Ni razlike/manj edema	Ni razlike/več edema
ADC	Nižji ADC	Višji ADC
rCBV	Ni razlike/nnižji	Ni razlike/višji
K ^{trans}	Višja	Nižja

KAJ LAHKO PRIČAKUJEMO V PRIHODNOSTI?

Razvoj radiogenomike se nadaljuje in s tem odkritja novih slikovnih fenotipov gliomov. Poleg že naštetih – kodelecije 1p19q, IDH mutacije in metilacije MGMT – obstajajo tudi drugi označevalci, ki bi lahko imeli pomembno vlogo pri obravnavi gliomov, npr. receptor epidermalnega ravnega faktorja in žilni endoteljski rastni faktor (1).

Pričakovati je tudi dodaten razvoj že odkritih slikovnih parametrov, hkrati pa vpeljavo še novih funkcionalnih radioloških metod (1).

ZAKLJUČEK

Osnovne morfološke MR-sekvenca velikokrat ne podajo dovolj informacij o tumorju, histopatološki pregled tumorja pa zaradi nedostopnosti tkiva v možganih in/ali invazivnosti biopsije ni vedno mogoč. Funkcionalna MR-slikanja, ki so dandanes obvezni del MR-protokola pri oceni možganskih tumorjev, nam podajo pomembne dodatne informacije. Z razvojem radiogenomike, ki spaja slikovne značilnosti tumorjev z njihovimi genskimi profili, se je izboljšalo ne samo razumevanje gliomov, ampak tudi zdravljenje teh bolnikov. Na tem področju je še veliko prostora za napredek. Potrebne so razširjene raziskave s standardiziranimi in dovolj velikimi vzorci bolnikov za jasnejše rezultate (1, 3).

Bistveno je, da bi lahko s pomočjo radiogenomike neinvazivno pristopali k bolniku, s čimer bi pridobili pomembne informacije o naravi določenega tumorja, s tem pa bi omogočili zdravljenje po meri bolnika (1, 3).

LITERATURA

- Smits M, van den Bent MJ. Imaging correlates of adult glioma genotypes. *Radiology* 2017;284:316-31.
- 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.
- Wang RJ, Shen GQ, Shiroishi MS, Gao B. Current concepts of imaging genomics in glioma. *Glioma* 2018;1:9-15.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20
- Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361:323-31.
- Davanian F, Faeghi F, Shahzadi S, Farshifar Z. Diffusion tensor imaging for glioma grading: Analysis of fiber density index. *Basic Clin Neurosci* 2017;8:13-8.
- Aydin O, Buyukkaya R, Hakyemez B. Susceptibility imaging in glial tumor grading; using 3 tesla magnetic resonance (MR) system and 32 channel head coil. *Pol J Radiol* 2017;82:179-87.
- Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important. *J Am Coll Radiol* 2015;12(8):862-6.
- Zinn PO, Colen RR. Imaging genomic mapping in glioblastoma. *Neurosurgery* 2013;60(Suppl 1):126-130.
- Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006;66(20):9852-9861.
- Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014;24(5):429-435.
- Sherman JH, Prevedello DM, Shah L, et al. MR imaging characteristics of oligodendroglioma tumors with assessment of 1p/19q deletion status. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152(11):1827-1834.
- Kim JW, Park CK, Park SH, et al. Relationship between radiological characteristics and combined 1p and 19q deletion in World Health Organization grade III oligodendroglioma tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(2):224-227. 48. Fella S, Caudal D, De Paula AM, et al.
- Brown R, Zlatescu M, Sijben A, et al. The use of magnetic resonance imaging to noninvasively detect genetic signatures in oligodendroglioma. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2357-2362.
- Chawla S, Krejza J, Vossough A, et al. Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(8):1542-1549.
- Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglioma tumors. *Neuroradiology* 2006;48(10):703-713.
- Walker C, du Plessis DG, Fildes D, et al. Correlation of molecular genetics with molecular and morphological imaging in gliomas with an oligodendroglioma component. *Clin Cancer Res* 2004;10(21):7182-7191.
- Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):345.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-773.
- Wang Y, Zhang T, Li S, et al. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas. *Eur J Neurol* 2015;22(2):348-354.
- Esmaili M, Vettukattil R, Bathen TF. 2-hydroxyglutarate as a magnetic resonance biomarker for glioma subtyping. *Transl Oncol* 2013;6(2):92-98.
- Yang M, Soga T, Pollard PJ and Adam J. The emerging role of fumarate as an oncometabolite. *Front Oncol* 2012;2:85.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372(26):2481-2498.
- Qi S, Yu L, Li H, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncol Lett* 2014;7(6):1895-1902.
- Metellus P, Coulibaly B, Colin C, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2010;120(6):719-729.
- Baldock AL, Yagle K, Born DE, et al. Invasion and proliferation kinetics in enhancing gliomas predict IDH1 mutation status. *Neuro-oncol* 2014;16(6):779-786.
- La Porta CAM, Zapperi S. Explaining the dynamics of tumor

aggressiveness: At the crossroads between biology, artificial intelligence and complex systems. *Seminars in Cancer Biology*. 2018;53:42-47.

28. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(7):1349-1355.
29. Yu J, Shi Z, Lian Y, Li Z, Liu T, Gao Y, et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma. *Eur Radiol* 2017;27:3509-22.
30. Elkhaled A, Jalbert LE, Phillips JJ, et al. Magnetic resonance of 2-hydroxyglutarate in IDH1-mutated low-grade gliomas. *Sci Transl Med* 2012;4(116):116ra5.
31. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
32. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010;17(5):510-522.
33. Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012;483(7390):479-483.
34. van den Bent MJ, Erdem-Eraslan L, Idbaih A, et al. MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5513-5522.
35. Ellingson BM, Cloughesy TF, Pope WB, et al. Anatomic localization of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors: a radiographic study in 358 de novo human glioblastomas. *Neuroimage* 2012;59(2):908-916.
36. Eoli M, Menghi F, Bruzzone MG, et al. Methylation of O6-methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival. *Clin Cancer Res* 2007;13(9):2606-2613.
37. Wang Y, Fan X, Zhang C, et al. Anatomical specificity of O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression in glioblastomas. *J Neurooncol* 2014;120(2):331-337.
38. Pope WB, Lai A, Mehta R, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(5):882-889.
39. Ahn SS, Shin NY, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neurosurg* 2014;121(2):367-373.

OPENeP

by **better**

Okolje, kjer
je varnost
pacientov na
prvem mestu.



Integrativna onkologija

Integrative oncology

Reberšek Martina¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

E-mail: mrebersek@onko-i.si

Poslano / Received: 24.7.2019

Sprejeto / Accepted: 26.8.2019

doi:10.25670/oi2019-012on

IZVLEČEK

Integrativna onkologija je orientirana na bolnika ob standardnem onkološkem zdravljenju; vključuje z dokazi podprta različna komplementarna zdravljenja in tehnike za um in telo, naravna zdravila in modifikacijo življenjskega sloga bolnika.

Gljučne besede: integrativna medicina, integrativna onkologija, komplementarne metode, rak

ABSTRACT

Integrative oncology is patient oriented and centered, evidence based medicine, including mind-body practices, natural products, lifestyle modifications in conjunction with conventional cancer treatments.

Keywords: integrative medicine, integrative oncology, complementary methods, cancer

UVOD

Integrativna medicina temelji na definiciji zdravja Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki opredeljuje zdravje kot stanje popolnega telesnega, duševnega in socialnega dobrega počutja in ne le odsotnost bolezni ali hibe (1).

S pomočjo osebne oskrbe integrativna medicina presega zdravljenje simptomov in obravnava vse vzroke bolezni. Pri tem se upoštevajo takojšnje zdravstvene potrebe bolnika ter učinki dolgoročnega in kompleksnega medsebojnega delovanja bioloških, vedenjskih, psihosocialnih in okoljskih vplivov. Temeljni princip v integrativni medicini je tako kot v uradni medicini, da sta bolnik in zdravnik partnerja v procesu zdravljenja. Upoštevati je treba vse dejavnike, ki vplivajo na zdravje, dobro počutje in bolezni, na fizično telo, um, duhovni vidik in okolje (2).

Integrativna onkologija kot veja integrativne medicine združuje uradno medicino s področja onkologije in komplementarno oziroma alternativno medicino kot integrativno z namenom dopolnitve standardnega onkološkega zdravljenja.

INTEGRATIVNA ONKOLOGIJA

Tudi na področju onkologije se je uveljavil termin integrativne onkologije, in sicer v zadnjih dveh desetletjih; pred tem je bilo to poznano pod imenom komplementarna in alternativna medicina (CAM) (3, 4).

Kako poenotiti in v definicijo integrativne onkologije vključiti obe, uradno onkologijo in komplementarne metode, je opredelila Wittova s sodelavci z analizo literature s tega področja ter vprašalnikom za onkologe in druge strokovnjake s področja alternativne in komplementarne medicine (5). Delovna skupina, ki so jo sestavljali strokovnjaki različnih področij, internisti onkologi, radioterapevti, kirurgi, strokovnjaki s področja zdravstvene nege, psihoonkologije, epidemiologije, integrativne medicine, predstavniku pacientov in zavarovalnice, je strnila definicijo integrativne onkologije v 62 besed dolg odstavek v angleščini. Tako je integrativna onko-

logija opredeljena kot področje, ki je osredinjeno na bolnika in je utemeljeno na dokazih pri zdravljenju raka in poleg standardnega onkološkega zdravljenja raka vključuje različne prakse za zdravje duha in telesa, naravne proizvode in modifikacije življenjskega sloga iz različnih tradicij. Cilj integrativne onkologije je optimizirati zdravje, kakovost življenja in klinične rezultate neprekinjeno oskrbo z rakom in da ljudem omogočijo, da postanejo aktivni udeleženci pred zdravljenjem raka, med njim in po njem.

Po podatkih iz literature se je 48–88 odstotkov bolnikov med onkološkim zdravljenjem posluževalo CAM (6). Ena tretjina ozdravljenih bolnikov verjame, da bi se lahko pozdravila samo s CAM brez uradne medicine in samo 15 % bolnikov se je med onkološkim zdravljenjem o CAM pogovarjalo s svojim onkologom.

Johnson je s sodelavci analiziral, kakšno je celokupno preživetje bolnikov z najpogostejšimi raki v ZDA, kot so: rak debelega črevesa in danke, rak dojke, pljuč in prostate, med januarjem 2004 in decembrom 2013, ki so se zdravili s standardno onkološko terapijo ali s CAM (6, 7). Iz podatkovne baze so zajeli 238 bolnikov, ki so se zdravili samo s CAM, in 1.032 bolnikov, ki so se zdravili s standardno onkološko terapijo in s CAM. Tisti bolniki, ki so se zdravili samo s CAM, so bili v povprečju mlajši, ženskega spola, z rakom dojke, debelega črevesa in danke, z višjim socioekonomskim statusom, zasebnim zavarovanjem in višjo stopnjo izobrazbe. Bolniki, ki so zavrnili standardno zdravljenje in se zdravili samo s CAM, so imeli večje tveganje za smrt. Avtorji so glede na rezultate v zaključku poudarili pomembnost komunikacije med bolnikom in onkologom, predvsem pri visokoozdravljivih rakih, ter časovno usklajenost onkološkega zdravljenja s CAM.

Glede na velik odstotek bolnikov, ki uporabljajo CAM, in glede na to, da se samo ena četrtnina bolnikov pogovori o CAM s svojim onkologom, je leta 2003 ustanovljeno Združenje za integrativno onkologijo (SIO) v ZDA (Society of Integrative Oncology) v sodelovanju z Ameriškim združenjem za klinično onkologijo (ASCO) izdalo priporočila za integrativne terapije med specifičnim onkološkim zdravljenjem za bolnice z rakom dojke (8, 9). Komplementarne in in-

tegrativne metode so opredelili s stopnjami A, B, C, D in H glede na z dokazi podprto učinkovitost v zdravljenju; stopnja A pomeni najvišjo učinkovitost, stopnja H pa opozorilo o škodljivosti in proti uporabi.

V letu 2018 so bila v septembrski izdaji revije Journal of Clinical Oncology objavljena priporočila SIO in ASCO za posamezne integrativne terapije glede na stopnjo z dokazi podprte učinkovitosti v zdravljenju neželenih učinkov kemoterapije (slabosti in bruhanja, nevrotoksičnosti), kožne toksičnosti pri obsevanju, pri depresiji, anksioznosti, motnjah razpoloženja, motnjah spanja, utrudljivosti, limfedemu, bolečini in kakovosti življenja pri bolnicah z rakom dojke (8). Kot najučinkovitejša s stopnjo A je bila opredeljena meditacija ob anksioznosti, depresiji in ob drugih motnjah razpoloženja, stresa in izboljšanju kakovosti življenja.

Združenje za integrativno onkologijo je v letu 2017 objavilo posodobljena obsežna priporočila za klinično uporabo z dokazi podprtih različnih integrativnih terapij med zdravljenjem in po zdravljenju bolnic z rakom dojke (9). Prva priporočila so bila objavljena v letu 2014 na podlagi pregleda randomiziranih kliničnih raziskav, objavljenih med letoma 1990 in 2013, ki so vključevala specifična klinična stanja, kot so: depresija, stres, utrudljivost med onkološkim zdravljenjem. V posodobljenih priporočilih so natančno opredelili in definirali komplementarne in integrativne terapije, naredili dodatni sistematski pregled literature še za obdobje od januarja 2014 do konca decembra 2015 (skupno od leta 1990 do decembra 2015), natančno opredelili metode zbiranja podatkov iz podatkovnih baz iz MEDLINE, CINAHL, Embase in PsychINFO. Analizirali so klinične raziskave, ki so bile objavljene z recenzijo, v angleškem jeziku, ki so vključile vsaj polovico bolnikov z rakom dojke in rezultate poročale ločeno za raka dojke ter integrativne terapije v zdravljenje neželenih učinkov kirurgije, sistemske kemoterapije, hormonske terapije in obsevanja ter pomembnost teh terapij pri zdravljenju bolnikov z rakom dojke. V analizo so zajeli prehranska dopolnila, kot so: ginseng, ingver, guarana, glutamin, aloje vera, belo omelo, tudi sojo, kreme s hialuronsko kislino, lasersko terapijo, masaže, ročno limfno drenažo, glasbeno terapijo, relaksacijske tehnike, čuječnost (>mindfulness-based stress reduction<), akupunkturo in akupresuro, či gong, meditacijo in sistem joge. Pri vsaki izmed analiziranih integrativnih zdravljenj in tehnik so določili stopnjo glede na podatke iz analiziranih kliničnih raziskav, velikost in števila raziskav, števila vključenih bolnikov, statistične analize, izhoda zdravljenja. Najvišji stopnji A in B pomenita, da se specifična integrativna terapija priporoča za določeno klinično indikacijo. Stopnja A pomeni visoko stopnjo gotovosti, da je korist integrativne terapije znatna, stopnja B, da je korist integrativne terapije zmerna do znatna, stopnja C pa, da je korist integrativne terapije majhna. Stopnje D, H in I pa pomenijo, da koristi integrativne terapije ni, da lahko škoduje bolniku ali da ni dovolj podatkov za ugotavljanje dobrobiti za bolnika (tabela 1).

Tabela 1: Definicija posameznih stopenj koristi integrativne terapije v komplementarnem zdravljenju.

Stopnja koristi integrativne terapije	Opis stopnje
Stopnja A	Visoka stopnja gotovosti, da je korist integrativne terapije znatna.
Stopnja B	Korist integrativne terapije je zmerna do znatna.
Stopnja C	Korist integrativne terapije je majhna.
Stopnja D	Ni koristi integrativne terapije.
Stopnja H	Integrativna terapija je lahko škodljiva.
Stopnja I	Ni dovolj podatkov za korist integrativne terapije.

V priporočilih so poudarili pomembnost implementacije komplementarnih in integrativnih terapij pri standardnem onkološkem zdravljenju, pogovor bolnika z onkologom o možnostih komplementarnega zdravljenja med standardnim onkološkim zdravljenjem, pomembnost visoke strokovne usposobljenosti strokovnjakov s področja integrativnih terapij in individualni pristop k vsakemu bolniku za odločitev, katero integrativno terapijo potrebuje. V prihodnjih kliničnih raziskavah je treba vključiti sistematsko analizo neželenih učinkov standardnega onkološkega zdravljenja in integrativnih terapij. V tabeli 2 so navedene stopnje koristi integrativnih terapij pri bolnicah z rakom dojke glede na klinične znake in simptome.

Tabela 2: Stopnje koristi integrativnih terapij pri bolnicah z rakom dojke glede na klinične znake in simptome.

Klinični znaki in simptomi	Priporočena terapija	Stopnja koristi
Akutna kožna reakcija po obsevanju	Aloje vera, kreme s hialuronsko kislino	D
tesnoba/zmanjšanje stresa	Meditacija Zvočna terapija Obvladovanje stresa Joga asane Akupunktura, masaža, relaksacija	A B B B C
S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje	Akupresura Elektro-akupunktura Ingver, relaksacija Glutamin	B B C D
Depresija/motnje razpoloženja	Meditacija Relaksacija Joga asane Masaža Zvočna terapija Akupunktura, zdravljenje z dotikom, obvladovanje stresa	A A B B B C
Utrujenost	Hipnoza, ginseng Akupunktura, joga asane Acetyl-L karnitin, gvarana	C C D
Limfedem	Laserska terapija, ročna limfna drenaža, kompresijsko povijanje	C
Nevropatija	Acetyl-L karnitin	H
Bolečina	Akupunktura, zdravljenje z dotikom, hipnoza, zvočna terapija	C
Kvaliteta življenja	Meditacija Joga asane Akupunktura, bela omela, či gong, refleksoterapija, obvladovanje stresa	A B C
Motnje spanja	Nežna joga asane	C
Vročinski oblivi	Akupunktura Soja	C D

ZAKLJUČEK

Integrativna onkologija povezuje standardno z dokazi podprto onkološko zdravljenje s komplementarnimi metodami za psihofizično, mentalno in za čustveno dobro počutje in duhovni razvoj. Tako je naravnana v individualno obravnavo posameznika in v ospredje postavi bolnika z rakom in ne več zdravljenja raka pri bolniku. Opredelitev področja integrativne onkologije je pomembna za nadaljnje raziskave, klinično prakso in za izobraževanje bolnikov. V Združenih državah Amerike je integrativna onkologija že uvedena v nekaterih najbolj priznanih ameriških onkoloških centrih, kot sta MD Anderson in Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že več let v okviru Protibolečinske ambulante, ki jo vodijo anesteziologi, nudimo akupunkturo kot komplementarno metodo lajšanja bolečin in postmenopavzalnih težav ob onkološkem zdravljenju bolnic z rakom dojke. Združenja onkoloških bolnikov imajo pomembno vlogo pri ozaveščanju ljudi o preventivi kot tudi celostni rehabilitaciji bolnikov že med onkološkim zdravljenjem in po njem. Celostna rehabilitacija pa poleg fizioterapije, delovne terapije, prehranskega svetovanja vključuje tudi metode komplementarne medicine.

V Sloveniji je bilo leta 2012 ustanovljeno Združenje za integrativno medicino Slovenije (ZIMS), ki združuje strokovnjake različnih specialnosti, ki imajo znanja in veščine s področja komplementarnih metod zdravljenja. Ustanovljena je bila tudi delovna skupina zdravnikov s temi znanji pri Zdravniški zbornici Slovenije za ureditev strokovne podlage za integracijo znanj s področja kitajske tradicionalne medicine, ajurvedske medicine, homeopatije in komplementarnih metod zdravljenja v klinično prakso in tako omogočiti dostop do z dokazi podprtega komplementarnega zdravljenja ljudem tudi v Sloveniji.

LITERATURA:

1. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, and 19–22 June 1946; signed on 22 July 1947 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100); and entered into force on 7 April 1948. Constitution of the World Health Organization- Basic documents, Forty-fifth edition, Supplement, October 2006.
2. Weisfeld W. Summit on Integrative Medicine & the Health of the Public: Issue Background and Overview. Washington, DC: Institute of Medicine. Retrieval 2011-1-18.
3. Gorski DH. Integrative oncology: really the best of both worlds? *Nat Rev Cancer* 2014;14 (10):692–700.
4. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenle H, Johnstone P, et al. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr* (2017) 2017(52): lxx012.
5. Deng G, Cassileth B. Integrative oncology: An overview. *Am Soc Clin Oncol Edu Book*. 2014:233–242.
6. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1375-1381.
7. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of Alternative Medicine for Cancer and Its Impact on Survival *JNCI J Natl Cancer Inst* (2018) 110(1): dx145.
8. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:2647–2655.
9. Greenlee H, DuPont - Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical Practice Guidelines on the Evidence Based Use of Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment. *CA Cancer J Clin* 2017;67:194–232.

NOVO

CABOMETRYX®

(kabozantinib) tablete

60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETRYX® pomembno izboljša PFS, OS in ORR v drugi liniji zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic¹

RAZŠIRITEV INDIKACIJE:

Sedaj tudi za zdravljenje napredovalega 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 Cabometryx.

Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

CABOMETRYX 20 mg filmsko obložene tablete
CABOMETRYX 40 mg filmsko obložene tablete
CABOMETRYX 60 mg filmsko obložene tablete
(kabozantinib)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (KLC) pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom ter pri odraslih bolnikih po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF). V monoterapiji zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Pri bolnikih s KLC in HCC 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 pojava 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 pojava neželenih učinkov 2. stopnje, ki jih bolnik ne prenaša in jih ni mogoče obravnavati z zmanjšanjem odmerka ali podporno oskrbo, je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izvenijo do s 1. stopnje, uvesti podporno oskrbo in razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja z zmanjšanim odmerkom. V primeru pojava neželenih učinkov 3. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izvenijo do s 1. stopnje, uvesti podporno oskrbo in ponovno uvesti zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. V primeru pojava neželenih učinkov 4. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, uvesti ustrezno zdravniško oskrbo, in če neželeni učinki izvenijo do s 1. stopnje, ponovno uvesti zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če neželeni učinki ne izvenijo, je treba trajno prenehati z uporabo zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) pripravilo za odmerjanje ni možno podati. Pri teh bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) uporaba kabozantiniba ni priporočljiva. **Način uporabe:** Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno drobiti. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila in 1 uro po tem niso 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, tromboticopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodesezestezije (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 prebavilih zaplete (zlasti v povezavi z zapoznelimi ali nepopolnim celjenjem), je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov perforacij in fistul, vključno z abscesi in sepsa. Trajna ali

▼ 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 najpogostejše 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 prekinitev 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 zobozdravstvenimi, 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 vsje bolnike spremljati za pojav hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. V primeru trodnevne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerke kabozantiniba zmanjšati. Z uporabo je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali trodnevna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanjem odmerka kabozantiniba. V primeru hipertenzijske krize je treba zdravljenje prekiniti. Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitev 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 podaljšanim intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike, in pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pojavnostjo elektrolitskih nepravilnosti (vključno s hipokalemijo, hiperkalemijo, hipomagnezijo, hipokalcemijo in hiponatremijo), zato je priporočljivo spremljati biokemijske parametre in po potrebi uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje v skladu s standardno klinično prakso. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laporsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 6 mesece po končanju terapije morajo tako bolniki in bolnice kot tudi njihovi partnerji uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Kabozantiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Matere med zdravljenjem s kabozantinibom in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti. Zdravljenje s kabozantinibom lahko predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah. **INTERAKCIJE** Kabozantinib je substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, 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, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometryx. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s KLC so bili driska, hipertenzija, dehidracija, hiponatremija, navzea, zmanjšanje apetita, embolija, utrujenost, hipomagnezija in PPES. Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s KLC so bili driska, hipertenzija, utrujenost, zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti ALT, navzea, zmanjšanje apetita, PPES, paragevzija, zmanjšanje števila trombocitov, stomatitis, anemija, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, dispneja in konstipacija. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s HCC 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 HCC so bili driska, PPES, utrujenost, zmanjšanje apetita, hipertenzija in navzea. **Zelo pogosti** ($\geq 1/10$): anemija, hipotroidizem, zmanjšani apetit, hipomagnezija, hipokalcemija, paragevzija, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitve, disonija, 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, periferni edem, zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT v serumu, zvišanje vrednosti AST. **Pogosti** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): absces, tromboticopenija, netropenija, dehidracija, hipobaolbuminemia, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, hiperkalemija, hiperbilirubinemija, hiperpigmentacija, hipoglikemija, periferna senzorčna nevropatija, tinitus, venska tromboza, arterijska tromboza, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija, fistula, gastrocefalopagnia, rinitis, bolezen, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, jetrna encefalopatija, pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak, mišični krči, artralgija, proteinurija, zvišanje vrednosti ALP v krvi, GGT, kreatinina v krvi, amilaze, lipaze, holesterola v krvi, zmanjšanje števila belih krvnih celic. **Občasni** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): limfopenija, konvulzije, pankreatitis, glossidija, 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 ovajine in vsebina:** Plastena vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. **Režim izdaje:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Ipsen Pharma, 65 000 Gournay-le-Raincy, France. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!** CAB-12118

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
CAB0219-01, april 2019

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Obsevanje bolnikov z vstavljenim srčnim spodbujevalnikom ali defibrilatorjem

Radiotherapy for patients with an implanted pacemaker or defibrillator

Oblak Irena¹, Peterlin Primož¹, Žižek David²

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Univerzitetni klinični center, Zaloška 2, Ljubljana

Korespondenca: Izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije

E-mail: ioblak@onko-i.si

Poslano / Received: 16.10.2019

Sprejeto / Accepted: 17.11.2019

doi:10.25670/oi2019-016on

IZVLEČEK

Znano je, da ionizirajoče sevanje lahko okvari vstavljeno elektronsko napravo, kot je srčni spodbujevalnik (angl. pacemaker, PM) ali kardioverter defibrilator (angl. implantable cardioverter defibrillator, ICD), če leži v obsevalnem polju. Nedavna odkritja pa navajajo tudi mogočo okvaro elektronske naprave, ki leži zunaj obsevalnega polja, zaradi sipanega sevanja oz. nastanka sekundarnih nevtronov, predvsem pri uporabi višjih energij fotonkega snopa. Zaradi tega razloga so bila izdelana nova priporočila obsevanja bolnikov z vstavljenimi srčnimi spodbujevalniki ali s kardioverterji defibrilatorji.

Ključne besede: radioterapija, okvara elektronske naprave, srčni spodbujevalnik, defibrilator

ABSTRACT

Ionizing radiation can damage an inserted electronic device, such as a pacemaker (PM) or implantable cardioverter defibrillator (ICD), if it is located within the irradiation field. Recent findings have also reported the possible failure of an electronic device located outside the irradiation field due to scattered radiation or the production of secondary neutrons, especially when using high-energy photon beams. For this reason, new recommendations regarding the irradiation of patients with inserted pacemakers or cardioverter-defibrillators have been proposed.

Keywords: radiotherapy, electronic device damage, pacemaker, defibrillator

UVOD

Pri obsevanju bolnikov z vstavljeno elektronsko napravo (EN), kot je srčni spodbujevalnik (angl. pacemaker, PM) ali kardioverter defibrilator (angl. implantable cardioverter defibrillator, ICD), lahko pride do njihove okvare, kar lahko ogrozi varnost ali celo življenje bolnika (1, 2). Poznamo mehanske okvare naprav (angl. hardware) ali okvare programskih nastavitev (angl. software) (1). Nastale okvare so lahko prehodne narave (pogostejše) ali pa trajne (redkejš), lahko se pojavijo med obsevanjem ali z zamikom. Na splošno lahko mehanizme okvar razdelimo v tri skupine:

- prehodne, ki se izrazijo med obsevanjem;
- resetiranje nastavitev naprave, ki jih je mogoče nastaviti pri ponovnem programiranju;
- trajne mehanske poškodbe naprave (3).

Zaremba in sodelavci poročajo, da so EN občutljivejši na obsevanje s fotoni in z nevtroni kot z elektroni. Pri obsevanju s fotoni opisujejo 3-odstotno verjetnost nastanka okvare EN, s tem da so PM na obsevanje manj občutljivi kot ICD (2,5 % proti 6,8 %) (1, 3, 4). Okvare so zaznavali že pri zelo nizkih odmerkih (0,15–0,5 Gy), vendar se verjetnost njihovega nastanka povečuje z višjim odmerkom (1, 5, 6). Poleg tega so ugotovili, da zaradi kontaminacije z nevtroni uporaba višjih energij fotonkega snopa povzroči več okvar kot uporaba nižjih energij (1–4, 6–9). Prispevek nevtronov k skupnemu odmerku pri uporabi fotonov 18 MV je namreč lahko od 10- do 20-krat višji kot pri uporabi fotonov 10 MV (10).

Okvara EN lahko torej nastane zaradi neposrednega obsevalnega snopa pa tudi zaradi sipanega sevanja oz. nastanka sekundarnih nevtronov pri uporabi višjih energij fotonkega snopa (3, 11). Manifestirajo se lahko celo z zamikom in izrazijo s popolno okvaro šele tedne ali mesece po koncu obsevanja.

Z uporabo komplementarnih metaloksidnih polprevodnikov (angl. complementary metal-oxide semiconductor, CMOS) so lahko pomanjšali naprave, zmanjšali porabo energije in povečali zanesljivost naprave, vendar pa so vezja CMOS v primerjavi s starejšimi modeli (bipolarni tranzistorji) občutljivejša na obsevanje (1, 6, 7).

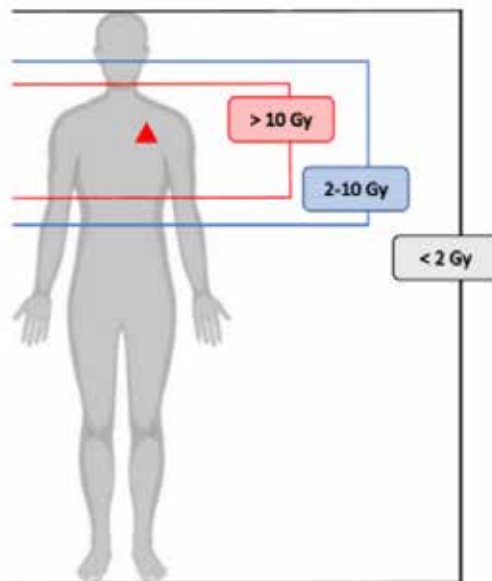
Do zdaj proizvajalci EN niso izdali univerzalnih priporočil glede varnega odmerka in spremljanja (1, 12). Razlogi so najverjetneje v stalnih izboljšavah naprav in tem, da vsi tehnični podatki niso razpoložljivi javnosti. Medtronic® navaja, da so njihove naprave zmožne prenesti 1–5 Gy, odvisno od modela (13). Po drugi strani pa St. Jude Medical®/Abbott® in Boston Scientific® ne navajata varnega doznega praga, ampak vztrajata, da noben odmerek ni varen pri nastanku okvar EN (14, 15). Poleg tega Medtronic® in Biotronik® poudarjata pomen višje energije za okvaro s strani sekundarnih nevtronov ter priporočata omejitve fotonske energije na < 10 MV (13, 16). Vsi proizvajalci so si edini, da EN ne sme biti v obsevalnem polju (13–16).

Vrste potencialnih okvar EN so prikazane v tabeli 1.

Ocena odmerka obsevanja na EN je odvisna od lokalizacije obsevalnega polja in je prikazana na sliki 1. Glede na ocenjeni odmerek lahko predvidimo tveganje za bolnike in okvaro EN:

- visoko tveganje (odmerek na EN > 10 Gy);
- srednje tveganje (odmerek na EN 2-10 Gy);
- nizko tveganje (odmerek na EN < 2 Gy).

Slika 1: Ocena obsevalnih odmerkov glede na lokalizacijo obsevalnega polja (povzeto po Salerno s sod.) (11)



Ob upoštevanju še kardiološkega tveganja ob mogoči okvari elektronske naprave lahko ocenimo tveganje za bolnika kot nizko, srednje ali visoko (tabela 2).

Tabela 1: Mogoče okvare EN, povzročene zaradi ionizirajočega sevanja ali vpliva EMV (elektromagnetno valovanje) (prilagojeno po smernicah DEGRO/DGK, 2015) (7)

Ionizirajoče sevanje	Okvara	PM	ICD
	Spremenjena stimulacija (amplitude, frekvence)	x	x
	Spremenjena občutljivost (preveč/premalo)	x	x
	Inhibicija stimulacije (pavze, asistolije)	x	x
	Sprememba načina delovanja (vključno z asinhrono stimulacijo)	x	x
	Pospešeno izrabljanje baterije	x	x
	Spremenjena občutljivost elektrode	x	x
	Inhibicija protitahikardnega zdravljenja (šoka pri ICD)		x
	Sprememba energije šoka		x
	Nepotrebna šok terapija		x
	Izguba telemetrije x	x	x
	Izpad funkcije	x	x
Motnje EMV*	Motnje EMV*Spremenjena občutljivost (preveč/premalo)	x	x
	Inhibicija stimulacije (pavze, asistolije)	x	x
	Asinhrona stimulacija	x	x
	Inhibicija protitahikardnega zdravljenja (šoka pri ICD)		x
	Neustrezna šok terapija		x
	Resetiranje/Reprogramiranje naprave	x	x

* Klinično manj pomembne pri obsevanju.

Tabela 2: Ocena tveganja glede na vrsto EN in absorbirani odmerki

Bolniki/Odmerek	< 2 Gy	2–10 Gy	> 10 Gy
Bolniki, neodvisni od stimulacije	nizko	srednje	visoko
Bolniki, odvisni od stimulacije	srednje	visoko	visoko
Bolniki z ICD brez zgodovine malignih motenj ritma	nizko	srednje	visoko
Bolniki z ICD z malignimi motnjami ritma (pred implantacijo in po njej)	srednje	visoko	visoko

Glede na ocenjeno tveganje za okvaro elektronske naprave in posledično ogroženost bolnika smo izdelali priporočila za obravnavo bolnikov in nadzor njihovih elektronskih naprav. V sklopu priporočil posebno pozornost posvečamo prepoznavi bolnikov z vstavljenjo elektronsko napravo in njihovem ozaveščanju glede mogočih okvar ter prepoznavi simptomov in znakov, ki so lahko s tem povezani. Vse bolnike napotimo v ambulanto za srčne spodbujevalnike na klinični pregled bolnika in kontrolo elektronske naprave ter oceno kardiološkega tveganja oziroma odvisnosti od naprave.

V sklopu načrtovanja obsevanja je pomembno izbrati optimalno obsevalno tehniko, ki bo omogočila čim manjšo dozno obremenitev EN. Če bi se EN-naprava nahajala v predvidenem obsevalnem polju, je treba oceniti možnost premestitve EN na drugo, varnejše mesto. Posebna pozornost je posvečena bolnikom s srednjim in z visokim tveganjem, pri čemer je potreben monitoring bolnika in naprave med obsevanjem.

Tabela 3: Ukrepi med obsevanjem glede na oceno tveganja

Ukrepi med obsevanjem glede na oceno tveganja		
nizko	srednje	visoko
<p>stalni avdiovizualni nadzor</p> <p>meritve srčne frekvence po vsaki obsevalni frakciji</p>	<p>stalni avdiovizualni nadzor</p> <p>na voljo zunanji defibrilator/PM</p> <p>uporaba magneta po navodilu kardiologa</p> <p>EKG in spO2 monitoring</p>	<p>razmislek o kontralateralni implantaciji EN</p> <p>stalni avdiovizualni nadzor</p> <p>na voljo zunanji defibrilator/PM</p> <p>uporaba magneta po navodilu kardiologa</p> <p>EKG in spO2 monitoring</p> <p>reanimacijska ekipa in ekipa kardiolog v pripravljenosti</p>

Po koncu obsevanja svetujemo kontrolo EN za vse bolnike v dveh tednih, pri srednje- ali visokorizičnih pa poleg tega še tedenske kontrole med obsevanjem in kontrola 3. in 6. mesec po obsevanju (17).

ZAKLJUČEK

Pri obsevanju bolnikov, ki imajo vstavljen srčni spodbujevalnik ali defibrilator, lahko pride do njihove okvare zaradi ionizirajočega sevanja, vpliva elektromagnetnega valovanja ali celo sipanega sevanja. Za varno obravnavo omenjenih bolnikov je nujno tesno sodelovanje med kardiologi in onkologi, upoštevanje uvedenih priporočil s kontrolo elektronskih naprav pred končanim obsevanjem in po njem ali celo vmes ter tudi seznanitev bolnika o mogoči okvari elektronske naprave in potrebnem ukrepanju ob morebitni okvari.

LITERATURA

- Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Tøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016; 18: 479–91.
- Zecchin M, Morea G, Severgnini M, Sergi E, Roldan AB, Bianco E, et al. Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanism and experimental data. *Europace* 2015; 18 (2): 288–93.
- Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy. A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018; 255: 175–83.
- Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 343–56.
- Mouton J, Haug R, Bridier A, Dodinot B, Eschwege F. Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Biol* 2002; 47: 2879–93.
- Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Mass AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guidelines in the Netherland. *Radiat Oncol* 2012; 7: 198.
- Gauter - Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, Dunst J, Roser M, Scimpf R, et al. DEGRO/DGK guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 393–404.

8. Gelblum DY, Amols H. Implanted Cardiac Defibrillator Care in Radiation Oncology Patient Population *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (5): 1525–31.
9. Elders J, Kunze - Busch M, Smeenk RJ, Smeets JLRM. High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace* 2013; 15: 60–5.
10. Uiterwaal H, Springorum BG, Scheepers E, et al. Interference detection in implantable defibrilators induced by therapeutic radiation therapy. *Neth Heart* 2006; 14: 30–4.
11. Salerno F, Gomellini S, Caruso C, Barbara R, Musio D, Coppi T, et al. Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med* 2016; 121: 515–20.
12. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G, Goodkin MB. Treatment of Patients with Cardiac Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators during Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59 (3): 897–904.
13. Medtronic. Therapeutic radiation Revision 1.0, 21. jan. 2013. Mounds View, MN: CRDM Technical Services; 2013.
14. Boston Scientific. Therapeutic radiation and implantable device systems Revision 002-1675; Rev.B.US.Marlbrough, MA: Technical Services; 2012.
15. St Jude Medical Effects of therapeutic radiation on St. Jude Medical implantable cardiac rhythm devices revision 10/13. Sylmar, CA: Technical Services; 2013.
16. Biotronik. Radiation therapy and BIOTRONIK CRM devices- pacemakers (IPG), defibrillators (ICD) and CRT-devices. Berlin, Germany: Global Technical Service CRM; 2011.
17. Yeung C, Chacko S, Glover B, Cambell D, Crystal E, Ben-Dov N, et al. Radiotherapy for Patients with Cardiovascular Implantable Electronic Devices: A Review. *Can J Cardiol* 2018; 34(3): 244–51.

Intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

Brecelj Erik¹, Kopriva Pirtovšek Katja¹, Izlakar Jani¹, Boc Nina¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: dr. Erik Brecelj, dr. med., spec. splošne in abdominalne kirurgije
E-mail: ebrecelj@onko-i.si
Poslano / Received: 14.10.2019
Sprejeto / Accepted: 17.11.2019
doi:10.25670/oi2019-017on

IZVLEČEK

Bolniki s peritonealnimi metastazami imajo kljub multimodalnemu zdravljenju s kirurgijo in kemoterapijo slabo prognozo. Samo citoreduktivna kirurgija je lahko kurativna pri zdravljenju peritonealne karcinoze, toda le manjši delež bolnikov je primeren za kirurško zdravljenje. Pri neresektabilni peritonealni karcinozi je kemoterapija edina mogoča terapija z omejenim učinkom na peritonealne metastaze zaradi slabe vaskularizacije in nizke penetracije zdravila. Intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod pritiskom (PIPAC) je nova minimalno invazivna metoda, ki s pomočjo laparoskopije omogoča aplikacijo citostatika v abdomen v obliki aerosolov pod povišanim pritiskom, kar omogoča boljšo razporeditev zdravila v abdominalni votlini in globljo penetracijo zdravila. PIPAC je tehnično varen postopek, ki omogoča zdravljenje izolirane peritonealne karcinoze različnih vrst tumorjev. Objavljeni rezultati zdravljenja peritonealnih metastaz različnih vrst tumorjev s PIPAC so obetavni. Trenutno potekajo številne prospektivne raziskave, ki analizirajo terapevtsko učinkovitost PIPAC pri različnih indikacijah z različnimi zdravili.

Ključne besede: PIPAC, karcinoza peritoneja, intraperitonealna kemoterapija

ABSTRACT

Patients with peritoneal carcinomatosis have a poor prognosis despite multimodal treatment with surgery and chemotherapy. Cytoreductive surgery is the only curative option for the treatment of carcinomatosis but only a minority of patients are eligible for surgical treatment. For non-resectable peritoneal carcinomatosis, chemotherapy is the only possible option with limited effect on the peritoneal metastases due to poor vascularization and low penetration of the drug. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) is a new, minimally invasive method using a laparoscopy to deliver chemotherapy in the form of pressurized aerosol into the abdomen, allowing for better distribution of the drug in the abdominal cavity and deeper penetration of the drug. PIPAC is a technically feasible and safe procedure useful as a treatment option for isolated peritoneal carcinomatosis of various origins. Promising results have been published regarding the treatment of peritoneal metastases of all origin with PIPAC. There are many ongoing prospective clinical trials evaluating the oncological efficacy of PIPAC in multiple indications with various drugs.

Key words: PIPAC, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy

UVOD

Karcinoza peritoneja predstavlja diagnostično in terapevtsko velik izziv, saj je zdravljenje zelo zahtevno, prognoza pa pogosto slaba (1). V zadnji TNM-klasifikaciji je npr. pri kolorektalnem raku karcinoza peritoneja uvrščena v skupino M1c, kar pomeni slabšo prognozo kot npr. pri metastazah v jetrih (M1a) ali metastazah v dva in več organov (M1b) (2). Kirurško zdravljenje karcinoze peritoneja, ki je edino potencialno kurabilno, je smiselno le pri majhnem deležu bolnikov s karcinozo. V večini primerov pri

bolnikih s karcinozo peritoneja pride v poštev samo sistemska terapija. Ta je pri karcinozi peritoneja manj uspešna kot pri metastazah v posamezne organe tudi zaradi farmakokinetičnih omejitev. Slabša vaskularizacija peritoneja namreč onemogoča zadovoljivo distribucijo citostatika v peritonealne metastaze.

Regionalna intraperitonealna kemoterapija nam nasprotno omogoča, da z aplikacijo citostatika v abdominalno votlino dosežemo lokalno višjo koncentracijo zdravila kot pri sistemski aplikaciji. Pri intraperitonealni aplikaciji naj bi se citostatik

počasneje izločal iz peritonealne votline kot iz sistemske cirkulacije, kar podaljša izpostavljanje tumorja citostatiku (3); sistemska toksičnost zdravila pa je še vedno nižja (4).

Ima pa intraperitonealna kemoterapija vsaj dve pomanjkljivosti. Citostatik ima omejeno penetracijo v globino tumorskega tkiva, kar ima lahko za posledico prenizko koncentracijo zdravila za učinkovito delovanje (5). Druga omejitev intraperitonealne kemoterapije je izpostavljenost tkiva citostatiku, saj je lahko zaradi npr. zarastlin v abdomnu ta zelo omejena.

Aplikacije intraperitonealne kemoterapije so različne. Najbolj uporabljena je HIPEC (ang. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, hipertermična intraperitonealna kemoterapija). Pri HIPEC je v abdominalno votlino apliciran citostatik, raztopljen v tekočini z višjo temperaturo. Navadno HIPEC izvedemo ob koncu kirurškega posega s peritonektomijo – z odstranitvijo prizadetega peritoneja. Zadnja leta se uveljavlja nova minimalno invazivna metoda, pri kateri apliciramo citostatik v abdomen v obliki aerosola pod povišanim pritiskom – PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy). Aerosol, če je v obliki majhnih kapljic, se v abdomnu obnaša kot plin (6). Nebulizator ali razpršilec, s pomočjo katerega iz citostatika v tekoči obliki naredimo aerosol, je bil za terapevtsko aplikacijo oz. PIPAC prvič opisan leta 2000 (7), tehnično izpopolnjen pa leta 2014 (8).

Več predkliničnih raziskav je potrdilo uspešnost terapevtskega kapnoperitoneja. V raziskavi *ex vivo* so dokazali boljše biodistribucije molekul v tumorskih celicah z metodo PIPAC v primerjavi z lavožo pri HIPEC (9). Raziskava *ex vivo* je pokazala sicer neenakomerno distribucijo citostatika po abdominalni votlini pri PIPAC. V bližini nebulizatorja, prek katerega apliciramo citostatik v aerosolu, je koncentracija zdravila pričakovano višja kot na bolj oddaljenih mestih (10).

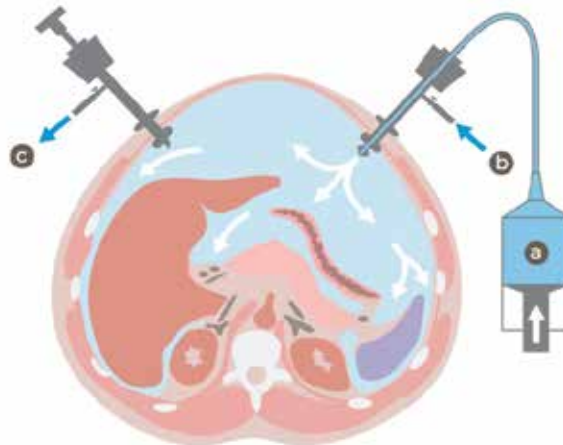
NAČIN IZVEDBE

Tehnika PIPAC je precej standardizirana s strani skupine, ki je metodo uvedla v klinično prakso (8). Zaradi varnosti se med izvedbo uporablja posebne varnostne protokole (check lists), pri katerih mora sodelovati celotna ekipa.

V abdomnu uvedemo dva laparoskopjska troakarja premera 5 in 12 mm. Na troakarju je balon, ki napihnjem še dodatno preprečuje retrogradno iztekanje plina na mestu vstavitve troakarja skozi trebušno steno. Prek troakarja se v abdomnu ustvari z dovajanjem plina CO₂ pnevmoperitonej s pritiskom 12 mmHg. Sledi laparoskopjska ocena obsega bolezni z aspiracijo morebitnega ascitesa za citološki pregled. Ob laparoskopjski eksploraciji se lahko opravi tudi ekscizijska biopsija karcinoma. Sledi vstavev nebulizatorja s posebno šobo skozi 12 mm troakar, ki ga priključimo na avtomatski injektor, npr. na takšnega, kot ga uporabljamo za injiciranje intravenskega kontrasta pri rentgenskih preiskavah. Raztopina citostatika se aplicira s pretokom 0,7 ml/s in pritiskom, ne večjim od 300 PSI (ang. Pounds per square inch, enota za pritisk). Po testiranju tesnosti abdominalne votline se osebe umakne iz operacijske dvorane. Sledi aplikacija citostatika prek avtomatskega injektorja. Po aplikaciji citostatika počakamo 30 minut in nato plin iz abdomna evakuiramo prek posebnih filtrov v sistem za odpadne pline (11, 12).

Uporablja se različne citostatike v različnih shemah; Cisplatin 7,5 mg/m² telesne površine v 150 ml 0,9 % NaCl, ki mu sledi Doxorubicin 1,5 mg/m² v 50 ml 0,9 % NaCl ali samo Oxaliplatin 92 mg/m² v 150 ml 0,9 % NaCl. Pri bolnikih, ki razvijejo alergijo na derivate platine, se pri kolorektalnem raku lahko uporablja Mitomycin C 1,5 mg/m² v 50 ml 0,9 % NaCl (13–15).

Slika 1: Shematski prikaz izvajanja intraperitonealne aerosolne kemoterapije (PIPAC): citostatik (a) z injektorjem prek nebulizatorja, vstavljenega v troakar (b), apliciramo v abdominalno votlino. Prek drugega troakarja z optiko (c) plin evakuiramo skozi filtre v odvod za odpadne pline (16).



VARNOST METODE

Varnostni ukrepi zaradi nevarnosti iztekanja aerosola v okolico v operacijski dvorani so natančno definirani. V nemški skupini so pred začetkom zdravljenja bolnikov opravili raziskavo o varnosti aplikacije citostatika z metodo PIPAC. Pri pnevmoperitoneju plin ne sme uhajati iz abdominalne votline. V ta namen uporabljajo troakarje z napihljivim balonom. Testirati je potrebno tesnost abdominalne votline brez dotekanja plina t. i. zero flow. Zaželeno je, da je operacijska dvorana opremljena po posebnem standardu. Plin s citostatikom se mora iz abdomna prek zaščitnih filtrov evakuirati v sistem za odpadne pline. V raziskavi so dokazali, da je, če upoštevamo vsa varnostna priporočila, metoda varna (6). Z ustreznim treningom in upoštevanjem varnostnih ukrepov je uvajanje metode po njihovem mnenju varno brez učne krivulje (17). Nasprotno so v francoski raziskavi imeli večji delež zapletov na začetku uvajanja metode. To so pripisovali tudi pomanjkljivi selekciji bolnikov za ta poseg (12). Kljub jasnim smernicam pa se PIPAC v različnih centrih izvaja nekoliko modificirano (15).

UČINKOVITOST METODE

Prvič je bila metoda PIPAC uporabljena pri ljudeh leta 2011 (6). PIPAC se lahko izvaja pri vseh malignomih s karcinoma peritoneja.

Mortaliteto po posegu v raziskavah opisujejo od 0 do 8,3 % (18), morbiditeto od 0 do 37 % (11). Visoka mortaliteta je pogosto povezana s progresom bolezni in ne z neposrednim vplivom PIPAC, saj se ta večinoma izvaja pri paliativnih bolnikih. Zato PIPAC verjetno ni smiselno pri bolnikih z zelo slabo prognozo; s plevralno karcinoma, z obstrukcijo prebavil, ekstrapitonealnimi metastazami ali pri bolnikih s slabo splošno kondicijo (18). Visoko morbiditeto (37 %) so opisali v raziskavi, v kateri so uporabili PIPAC in citoreduktivno kirurgijo (peritonektomijo), zato verjetno PIPAC ni primerna metoda za sinhrono uporabo s kirurgijo (19).

Intraoperativni zapleti so lahko povezani z adhezijami zaradi karcinoma in predhodnih posegov. V raziskavi z 71 bolniki, zdravljenimi z metodo PIPAC, so imeli pri enem bolniku zaplet z laceracijo tankega črevesja zaradi adhezij, pri drugem punkcijo črevesja z Veresovo iglo pri vzpostavitvi pnevmoperitoneja in pri enem krvavitev, ki je zahtevala reoperacijo (14). V isti raziskavi

je pri enem bolniku zaradi iztekanja aerosola v steno v postoperativnem poteku prišlo do poškodbe trebušne stene, pri enem do zmerne levkopenije in pri enem bolniku na antikoagulantni terapiji do hematoma v trebušni steni. Bolnik z ocenjenim tveganjem za operativni poseg ASA 4 (klasifikacija Ameriškega združenja anesteziologov – American Society of Anesthesiology), z obilnim ascitesom, je umrl 12. pooperativni dan zaradi srčne dekompenzacije. Zaradi tega odsvetujejo opravljanje PIPAC pri bolnikih z obilnim ascitesom (14).

Opisane so tudi alergične reakcije pri manjšem številu bolnikov (3 %), ki so nastale 15–50 minut po začetku aplikacije. Po ustrezni terapiji zapletov zaradi alergične reakcije ni bilo (20).

Neuspešna izvedba PIPAC zaradi adhezij je opisana v literaturi v 0 do 17 % (11). Največkrat dostop ni mogoč pri bolnikih po poprejšnji citoreduktivni kirurgiji s HIPEC. Vendar pa HIPEC kljub temu ni absolutna kontraindikacija za PIPAC. Zdravljenje s PIPAC se lahko ponavlja na 6–8 tednov. Ležalna doba po posegu je sorazmerno kratka, v raziskavi Robella s sod. povprečno 3 dni (21), pri izbranih bolnikih se lahko izvaja tudi v okviru t. i. dnevnega hospitala (22).

V raziskavi Odendahl s sod. so analizirali kakovost življenja 91 bolnikov s terapijo PIPAC. 48 bolnikov je prejelo vsaj 2 terapiji PIPAC vsakih 6 tednov. Ob terapiji ni prišlo do bistvenega poslabšanja kakovosti življenja. Prehodno je prišlo le do zmerne povečanja merjene bolečine. Gastrointestinalni simptomi (slabost, bruhanje, obstipacija, diareja, anoreksija) se med terapijo niso poslabšali (23). V francoski raziskavi je v skupini 57 bolnikov, zdravljenih s PIPAC in predoperativnimi simptomi zaradi karcinoze, pri 63,5 % bolnikov prišlo do popolnega izginotja simptomov po terapiji (12).

PIPAC ne izključuje sistemskega zdravljenja. V raziskavi Alyamija s sod. je kar 87 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s sistemsko kemo-terapijo in PIPAC, nadaljevalo zdravljenje s sistemsko terapijo. Bolniki so lahko zdravljeni z obema vrstama terapije zaporedoma (12). Girshally s sod. je prvi opisal PIPAC kot neoadjuvantno zdravljenje pred peritonektomijo s HIPEC. Pri 21 od 406 bolnikov je prišlo do znižanja PC-indeksa do te mere, da so bili nato radikalno zdravljeni s peritonektomijo (24).

Ocena učinka uspešnosti zdravljenja peritonealne karcinomatose s PIPAC ni preprosta. CT kaže nizko senzitivnost pri oceni učinka, še posebej pri majhnem obsegu karcinoze. Nekoliko boljši je PET-CT (25). Najbolj natančna radiološka preiskava za oceno obsega karcinoze je magnetna resonanca po protokolu za karcinozo peritoneja. Še posebno senzitivna sekvenca MRI-slikanja pa je DWI (Diffusion Weighted Imaging, difuzijsko obteženo slikanje) (26). Laparoskopija skupaj s histološko biopsijo tumorja je pomembna ne samo pri oceni obsega bolezni, ampak tudi pri oceni učinka zdravljenja (27). Za oceno učinka terapije s PIPAC je uporaben t. i. PRGS (Peritoneal Regression Grading Score), ki se je izkazal za precej ponovljivo patohistološko metodo (28). V raziskavah ocenjujejo histološki odgovor po PIPAC pri ovarijskem karcinomu v 62–88 %, kolorektalnem 71–86 % in karcinomu želodca v 70–100 % (11), kar kaže na to, da je PIPAC dobra metoda paliativnega zdravljenja. Dober učinek ima tudi na zmanjšanje malignega ascitesa ne glede na histološki tip tumorja, kar pozitivno vpliva na kakovost življenja (14, 29, 30).

ZAKLJUČEK

PIPAC je nova metoda, ki se uveljavlja v onkologiji. Raziskave so pokazale, da je varna in da jo bolniki dobro prenašajo. Učinki terapije na zmanjšanje obsega peritonealne karcinoze so dobri, kar vpliva tudi na zmanjšanje simptomov. Kakšen je vpliv na preživetje, zaenkrat ni popolnoma jasno; trenutno potekajo številne prospektivne raziskave.

LITERATURA

- Cocolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013 Nov 7; 19(41): 6979–94.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
- Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978 Jan; 62(1): 1–11.
- Balthasar JP, Fung HL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic optimization of intraperitoneal chemotherapy. *Life Sci* 1996; 58(7): 535–43.
- Tredan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007 Oct 3; 99(19): 1441–54.
- Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013 Oct; 20(11): 3504–11.
- Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Kockerling F, Hess J, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc* 2000 Jan; 14(1): 51–5.
- Solass W, Kerb R, Murdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014 Feb; 21(2): 553–9.
- Solass W, Herbet A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc* 2012 Mar; 26(3): 847–52.
- Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Forster E, Osma A, et al. Evaluating the Effect of Micropump(c) Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. *Anticancer Res* 2016 Sep; 36(9): 4595–600.
- Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hubner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2017 May; 104(6): 669–78.
- Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2017 Nov; 43(11): 2178–83.
- Alyami M, Mercier F, Siebert M, Bonnot PE, Laplace N, Villeneuve L, et al. Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2019 Jun 21.
- Kurtz F, Struller F, Horvath P, Solass W, Bosmuller H, Konigrainer A, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 2743985.

15. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol* 2018 Jul; 44(7): 991–6.
16. Kuchen N, Cereser T, Hailemariam S, Schoeb O. Safety and efficacy of pressurized intraperitoneal/intrathoracic aerosol chemotherapy (PIPAC/PITAC) in patients with peritoneal and/or pleural carcinomatosis: A preliminary experience. *J Med Therap* 2018.
17. Hubner M, Grass F, Teixeira - Farinha H, Pache B, Mathevet P, Demartines N. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy – Practical aspects. *Eur J Surg Oncol* 2017 Jun; 43(6): 1102–9.
18. Nadiradze G, Giger - Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J Gastrointest Surg* 2016 Feb; 20(2): 367–73.
19. Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Pabst UG, Zieren J, et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol* 2014 Feb; 132(2): 307–11.
20. Siebert M, Alyami M, Mercier F, Gallice C, Villeneuve L, Berard F, et al. Severe hypersensitivity reactions to platinum compounds post-pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): first literature report. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018 Dec 3.
21. Robella M, Vaira M, De SM. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol* 2016 Apr 29; 14: 128.
22. Graversen M, Lundell L, Frstrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum* 2018 Dec 1; 3(4): 20180128.
23. Odendahl K, Solass W, Demtroder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol* 2015 Oct; 41(10): 1379–85.
24. Girshally R, Demtroder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2016 Sep 27; 14(1): 253.
25. Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, Kimura K, Sou H, Sano K, et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Feb; 196(2): 447–53.
26. Dresen RC, De VS, De KF, Van CE, Prenen H, Vanslembrouck R, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging* 2019 Jan 7; 19(1): 1.
27. Ceelen WP. Scoring histological regression in peritoneal carcinomatosis. *Pleura and Peritoneum* 2016; 1(2): 65–6.
28. Solass W, Sempoux C, Carr N, Bibeau F, Neureiter D, Jager T, et al. Reproducibility of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) for assessment of response to therapy in peritoneal metastasis. *Histopathology* 2019 Jan 27.
29. Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Frstrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918777036.
30. Tempfer CB, Rezniczek GA, Ende P, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study. *Anticancer Res* 2015 Dec; 35(12): 6723–9.

Postiradiacijska morfea – redek pozni zaplet obsevanja po ohranitveni operaciji raka dojk

Radiation-induced morphea – a rare late effect of adjuvant radiation therapy following breast conserving surgery

Ratoša Ivica¹, Blatnik Olga¹, Koren Kranjc Metka²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: dr. Ivica Ratoša, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije

E-mail: iratos@onko-i.si

Poslano / Received: 11.11.2019

Sprejeto / Accepted: 12.11.2019

doi:10.25670/oi2019-018on

IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer bolnice z lokalizirano morfeo ali sklerodermo (angl. post-irradiation morphea, PIM), ki je redek in slabo prepoznan pozni zaplet obsevanja. Najpogosteje se pojavi po obsevanju dojke. PIM se pojavi po obdobju brez težav, ki lahko traja od nekaj mesecev do več let. Etiopatogeneza ni pojasnjena. Diagnozo lahko postavimo šele, ko smo izključili druge bolezni, ki jo lahko posnemajo. Diferencialno diagnostično v poštev prihaja vnetni rak dojk, okužbe (predvsem v zgodnji fazi PIM), limfedem, druge dermatološke ali avtoimune bolezni ter postiradiacijska fibroza. Za izključitev preostalih bolezni so potrebni: natančna anamneza, ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave ter biopsija prizadetega mesta, s katero lahko ob ustreznih kliničnih sliki diagnozo morfee tudi potrdimo. Zdravljenje PIM je najuspešnejše, če bolezen pravočasno prepoznamo še v akutni fazi, ko lahko upočasnimo ali ustavimo prehod v fibrozo in tako preprečimo slab kozmetični rezultat lokalnega zdravljenja dojke.

Ključne besede: rak dojk, z obsevanjem povzročena morfea, obsevanje

ABSTRACT

We present a case report of radiation-induced morphea (PIM) or circumscribed localized scleroderma that most often occurs following radiation therapy of the breast. PIM is a rare and underrecognized local side-effect of radiation therapy. Typically, the symptoms of PIM manifest following a variable period of asymptomatic latency, lasting from a few months to a few years. The etiopathogenesis is unclear. PIM is a clinical diagnosis of exclusion. Differential diagnoses include inflammatory breast cancer, cellulitis or mastitis, breast lymphedema, other dermatological or autoimmune disorders and post-irradiation fibrosis. Careful patient assessment with a thorough examination of their medical history, a physical examination, laboratory tests and a surgical biopsy of the affected area is needed to confirm PIM. Early detection of the acute inflammatory phase is crucial to subsequent disease management in order to prevent late irreversible fibrosis and a poor cosmetic outcome of the treated breast.

Key words: breast cancer, radiation-induced morphea, radiotherapy

UVOD

Zgodnji kožni sopojavi pooperativnega obsevanja raka dojk so sorazmerno pogosti, saj se pojavijo pri več kot 75 % bolnicah (1, 2). Najpogostejši so neželeni učinki stopnje 1 ali 2 po točkovni lestvici CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), kot so: blago pordela koža, suho luščenje kože, epilacija in/ali zmanjšano potenje. Zmeren edem kože in močnejše pordela koža s področnim vlažnim luščenjem povrhnjice sta redkejša in se z uporabo modernih tehnik obsevanja izrazita le pri okoli 20 % obsevanih bolnic (3). Teleangiektazije, fibroza tkiva in maščobna

nekroza so ireverzibilni neželeni učinki obsevanja in so sorazmerno redki. Navadno velja, da hujša kot je zgodnja reakcija na koži, večja je verjetnost, da se bodo razvili tudi pozni neželeni učinki. Pojav vlažnega luščenja kože je povezan z večjo verjetnostjo poznejšega razvoja teleangiektazij in fibroze tkiva (4). Pojavnost običajnih neželenih učinkov obsevanja variira v odvisnosti od individualnih dejavnikov bolnice, sistemskega zdravljenja, operacije in dejavnikov, povezanih z obsevalnim načrtom (5, 6).

Postiradiacijska morfea (PIM) ali skleroderma je zelo redka in manj prepoznana z obsevanjem povzročena avtoimunska reakcija.

Incidenca morfee katere koli etiologije med bolniki, ki niso bili zdravljeni z obsevanjem, je 2,7 na 100.000 prebivalcev, ocenjena incidenca PIM pa znaša 0,3–2 na 1.000 obsevanih bolnic z rakom dojke (7, 8). Posamezne primere PIM opisujejo tudi po obsevanju zaradi raka glave in vratu, raka endometrija, vulve, možganskih tumorjev ali limfomov (7). PIM je večinoma omejena na obsevano področje in se lahko pojavi po latentnem obdobju brez težav, ki traja od nekaj mesecev do več let. Tipični simptomi PIM so: omejeno vnetje, edem, bolečina in skleroza kože. Jasna povezava s celokupno predpisano dozo in dnevnim odmerkom obsevalnega zdravljenja, neoadjuvantnim ali s sočasnim sistemskim zdravljenjem, starostjo bolnika ter s pridruženimi avtoimunimi boleznimi s pojavom PIM ni dokazana (7, 9).

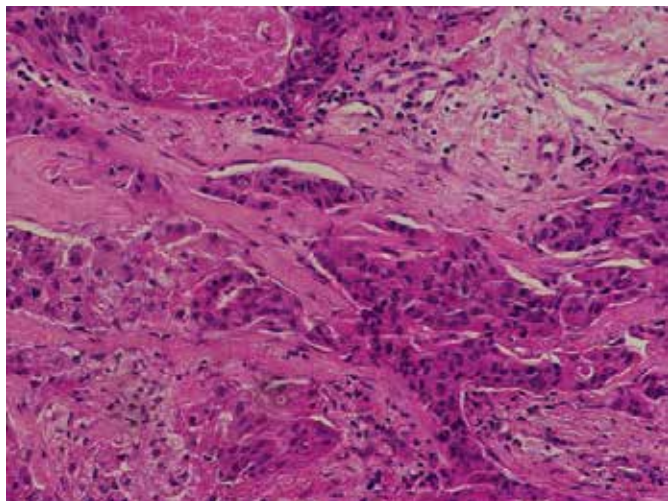
PRIKAZ PRIMERA

Pri 52-letni bolnici je bil aprila 2016 odkrit rak leve dojke. V osebni anamnezi je navajala večletno sladkorno bolezen, zdravljeno s peroralnimi antidiabetiki (metformin), povišan krvni tlak in možganski infarkt, ki ga je doživela v starosti 40 let. Leta 2015 je prenehala kaditi; pred tem je kadila 30 let do 20 cigaret dnevno. Navajala je tudi alergijo na nesteroidne analgetike.

Maja 2016 je bila narejena ohranitvena operacija z biopsijo varovalnih bezgavk. Ob histološkem pregledu je bil ugotovljen slabo diferenciran invazivni duktalni karcinom velikosti 11 mm, brez perinevralne ali limfovaskularne invazije (slika 1).

Estrogenski in progesteronski receptorji so bili negativni; gen, ki kodira humani epidermalni receptor 2 za rastni faktor (HER 2), je bil pomnožen. Vse tri odstranjene varovalne bezgavke so bile negativne (0/3). Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bila bolnica dopolnilno zdravljena s štirimi krogi kemoterapije po shemi epirubicin in ciklofosamid ter trastuzumabom v trajanju enega leta ter z dopolnilnim obsevanjem v oktobru 2016. Obsevana je bila s tridimenzionalno konformno tehniko, s skupno dozo obsevanja na levo dojko 16 x 2,67 grayev (Gy) ter dodatno 10 Gy na ležišče tumorja z elektronskim obsevalnim snopom (4 x 2,5 Gy). Slika 2 prikazuje izhodiščno stanje leve dojke pred obsevanjem. Obsevanje je zaključila z ocenjeno stopnjo 1 akutne kožne reakcije (angl. radiodermatitis) po lestvici CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, v5.0).

Slika 1: Primarni tumor tvorijo celice z izrazitim jedrnim pleomorfizmom, zmerno obilno citoplazmo in s povišano mitotsko aktivnostjo, ki tvorijo infiltrativno rastoče, žlezam podobne strukture. V zgornjem kotu levo je fokus nekroze (hematoksilin in eozin, 20-krat)



Slika 2: Izhodiščno stanje leve dojke pred začetkom dopolnilnega obsevanja (september 2016)



Približno tri mesece po končanem obsevanju so se v področju obsevane dojke pojavile rdečina in hiperpigmentacija kože ter hujša bolečina. Zaradi vztrajanja težav in z namenom izključitve ponovitve bolezni je devet mesecev po koncu obsevanja opravila ultrazvočni pregled leve dojke. Pri pregledu opisujejo sonografsko pregledno in maščobno performirano dojko, brez znakov za ponovitev bolezni. Zaradi suma na bakterijsko vnetje je prejela amoksicilin z zaviralcem laktamaz beta, in ker se stanje ni izboljšalo, čez dva tedna še azitromicin.

Deset mesecev po koncu obsevanja je prišla ponovno na pregled v radioterapevtsko ambulanto. Ugotavljali smo izrazito asimetrijo dojke. V področju leve dojke smo opažali hiperpigmentacijo, edem kože in podkožja ter aktivno omejeno vnetje (slika 3). Ponovno smo preverili dokumentacijo njenega zdravljenja z obsevanjem in obsevalni načrt, vendar posebnosti nismo našli.

Slika 3: Lokalna reakcija v področju leve dojke z robnim vnetjem, s hiperpigmentacijo kože in z izrazito oteklino podkožja deset mesecev po zaključenem dopolnilnem obsevanju (avgust 2017)



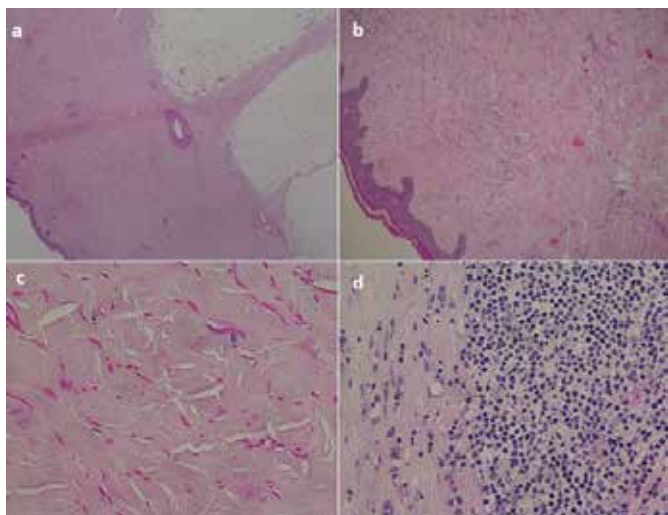
Po dveh tednih neuspešnega lokalnega zdravljenja s kortikosteroidnimi mazili smo se odločili za sistemsko zdravljenje. Ob prvotnem odmerku deksametazona 4 mg/12 ur je bolnica navajala takojšnje izboljšanje z manj bolečinami v dojki in manj rdečine kože. Odmerek je bil po dveh tednih znižan na 4 mg/24 ur, nato pa je novembra 2017 dvomesečno zdravljenje prekinila. Ponovni poskus zdravljenja z deksametazonom je sledil med januarjem 2018 in marcem 2018 ter bil ponovno prekinjen zaradi povišanja krvnega tlaka, iztirjene sladkorne bolezni in nespečnosti. Slika 4 prikazuje lokalno stanje po zaključeni sistemski terapiji s kortikosteroidi.

Slika 4: Delno izboljšanje omejenega vnetja leve dojke po sistemski terapiji s kortikosteroidi (april 2018)



Zaradi kliničnega suma na PIM je bila januarja 2018 narejena kirurška biopsija kože. Histološko je bil pod epidermisom primernege videza viden zadebeljen dermis z izravnano mejo med dermisom in subkutisom, širokimi kolagenskimi vlakni, ki so iz dermisa segala v subkutis, in z žariščnim limfoplazmatičnim vnetnim infiltratom (Slika 5). Malignnih celic v preparatu ni bilo najti.

Slika 5: a – Zadebeljen dermis z izravnano mejo med dermisom in subkutisom ter močno razredčenimi kožnimi adneksi; snop kolagenskih vlaken sega globoko v podkožje (hematoksilin in eozin, 2-krat); b – Epidermis je primernege videza; c – V dermisu so zadebeljena, blede eozinofilna kolagenska vlakna (hematoksilin in eozin, b – 10-krat, c – 40-krat); d – V globokem dermisu je fokus vnetnega infiltrata, ki ga tvorijo pretežno drobni limfociti in plazmatke (hematoksilin in eozin, 40-krat).



Maja 2018 je opravila pregled pri revmatologu; uvedena je bila terapija z metotreksatom. Rdečina in edem kože sta se postopoma zmanjšala. Bolnica je bila brez bolečin v levi dojki. Navajala je dobro splošno počutje in izboljšano kakovost življenja. S končnim kozmetičkim rezultatom lokalnega zdravljenja leve dojke je deloma zadovoljna (slika 6).

Slika 6: Nadaljnje izboljšanje stanja leve dojke po 15-mesečni terapiji z metotreksatom (julij 2019)



DISKUSIJA

Postiradiacijska morfea, oblika lokalizirane skleroderme, je redek zaplet zdravljenja z obsevanjem, najpogosteje raka dojke. Etiopatogeneza ni pojasnjena. V literaturi najpogosteje domnevajo, da obsevanje pri dovezetnih posameznikih povzroči nastanek neoantigenov (10) in vnetno reakcijo, zaradi katere se poruši ravnovesje med nastajanjem nekaterih citokinov (11), predvsem interleukinov 4 in 5 (IL-4, IL-5). Procesa privedeta do indukcije transformirajočega rastnega faktorja β (angl. transforming growth factor β , TGF- β), ki ga izločajo tudi aktivirane T-celice pomagalk (12) in ki spodbudi transformacijo fibroblastov in njihovih prekursorjev v miofibroblaste. Miofibroblasti so ključni za celjenje ran in nastajanje brazgotin (11). Tako TGF- β stimulira sintezo kolagena in drugih komponent ekstracelularnega matriksa ter sodeluje pri nastanku skleroze.

Mogoče je tudi, da obsevanje poveča tveganje za predstavitev lastnih antigenov imunskemu sistemu (13) in tako kot »second hit« pri genetsko predisponiranih bolnikih pripelje do okvare endotela, kar povzroči regulacijo navzgor celičnih adhezijskih molekul in kemokinov, to pa privabi mononuklearne vnetnice, predvsem celice pomagalk. Te izločajo različne citokine, ki sprožijo vnetno dogajanje ter pozneje rekrutirajo fibroblaste in miofibroblaste, kar končno privede do skleroze [13].

DIAGNOZA

Histološka slika PIM je odvisna od stadija bolezni (12), ki se običajno začne z vnetno fazo in prek vmesne, inflamatorne in sklerozirajoče napreduje v sklerozirajočo fazo. Vnetni infiltrat je povrhnji in globok, perivaskularen in intersticijski. Več kot 90 % vnetnic je limfocitov T, ki so po večini CD4-pozitivne T-celice pomagalk (12). V infiltratu so lahko še limfociti B in poliklonske plazmatke. Inflamatorna faza klinično navadno sovпада z rdečino, bolečino in z edemom, kar lahko povzroči klinični vtis, da gre za vnetje. V sklerozirajoči fazi prevladujejo zadebeljena kolagenska vlakna, predvsem v retikularnem dermisu, ki lahko segajo v podkožje v obliki zadebeljenih

vezivnih septumov. Adneksalne strukture delujejo atrofično in razredčeno zaradi pomnoženega kolagena (10). Tudi v sklerozirajoči fazi lahko najdemo fokuse kronične vnetne infiltracije. Napredovala bolezen se kaže z induracijo in vijoličnim razbarvanjem kože, ki dajeta včasih vtis »pomarančne kože«. Prizadeto je po navadi le obsevano področje, včasih pa tudi neobsevani ali oddaljeni predeli (12). Opisani so tudi posamezni primeri generalizirane prizadetosti po obsevanju (14, 15).

PREPOZNAVA

Diagnozo PIM lahko postavimo, šele ko smo izključili nekatere najpogostejše procese, ki jo lahko posnemajo (16). Najpomembnejše je izključiti možnost ponovitve raka (npr. vnetnega raka dojke). Diferencialno diagnostično prihajajo v poštev še okužbe (predvsem v zgodnji fazi), limfedem, druge dermatološke ali avtoimune bolezni in postiradiacijska fibroza (kronični radiacijski radiodermatitis). Za izključitev preostalih bolezni so potrebni natančna anamneza, ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave in biopsija prizadetega mesta, s katero lahko ob ustrezni klinični sliki diagnozo morfee tudi potrdimo.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PIM je najuspešnejše, če bolezen pravočasno prepoznamo že v akutni fazi, ko lahko upočasnimo ali ustavimo prehod v fibrozo in dosežemo zadovoljiv kozmetični rezultat. Priporočajo se steroidi v različnih oblikah (topični, intralezijski, sistemski) in druga zdravila, kot so npr.: vitamin E, kolhicin, D-penicilamin, imunosupresivi, citotoksični agensi in lokalna fotokemoterapija (PUVA) (16). V posameznih hujših primerih je bila za lajšanje bolečine potrebna celo mastektomija (12). Glede na objavljeno literaturo je priporočeno sprva lokalno zdravljenje, ki pa pri naši bolnici ni bilo uspešno. V takem primeru svetujejo sistemsko terapijo z glukokortikoidi in metotreksatom. Opisujejo, da je zdravljenje z metotreksatom učinkovito kar pri 80–94 % bolnikov (17). Po dveh letih je svetovana ukinitiv in pozneje redno spremljanje ter po potrebi ponovna uvedba terapije, saj se bolezen ponovi kar v 28–44 % (17).

ZAKLJUČKI

Prepoznavna PIM predstavlja izziv in zahteva multidisciplinaren pristop. Hitra prepoznavna in ustrezno zdravljenje v akutni fazi lahko preprečita prehod v kronično fibrozo in atrofijo obsevanega področja, kar vodi v slabši kozmetični izgled zdravljenega dojke in slabšo kakovost življenja bolnice.

LITERATURA

1. Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CC-M, Anderson PR. Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy Reduces Time Spent With Acute Dermatitis for Women of All Breast Sizes During Radiation. *Int J Radiat Oncol* 2009; 74: 689–94.
2. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, Speleers B, Sadeghi S, Berwouts D, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013; 108: 203–8.
3. Borm KJ, Loos M, Oechsner M, Mayinger MC, Paepke D, Kiechle MB, et al. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer – the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiat Oncol* 2018; 13: 218.
4. Pignol JP, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivetto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2016; 121: 414–9.
5. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 24: 52–62.
6. Wazer E, Arthur DW. Breast Cancer. Cosmetic Outcomes and Sequelae. In: Halperin C, Edward, Wazer E, David, Perez A, Carlos BWL (editors) *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*, 6th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1126–38.
7. Partl R, Regitnig P, Tauber G, Pötscher M, Bjelic - Radisic V, Kapp KS. Radiation-induced morphea – a rare but severe late effect of adjuvant breast irradiation: Case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 1060–5.
8. Friedman O, Barnea Y, Hafner A. Underdiagnosed and disfiguring – Radiation-induced morphea following breast cancer treatment. *Breast* 2018; 39: 97–100.
9. Spalek M, Jonska - Gmyrek J, Galecki J. Radiation-induced morphea – a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 197–202.
10. Gonzalez - Ericsson PI, Estrada MV, Al Rohil R, Sanders ME. Post-irradiation morphoea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology* 2018; 72(2): 342–350.
11. Herrmann T, Günther C, Csere P. Localized morphea – a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 603–7.
12. Walsh N, Rheume D, Barnes P, Tremaine R, Reardon M. Postirradiation morphea: an underrecognized complication of treatment for breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1680–8.
13. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clinics in Dermatol* 2013; 31: 432–7.
14. Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. A case of radiation-induced generalized morphea with prominent mucin deposition and tenderness. *Am J Case Rep* 2015; 16: 279–82.
15. Balegar S, Mishra DK, Chatterjee S, Kumari S, Tiwary AK. Generalized morphea following radiotherapy for an intracranial tumor. *Indian J Dermatol* 2016; 61(5): 581.
16. Dyer BA, Hodges MC, Mayadev JS. Radiation-induced morphea: an underrecognized complication of breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2016; 16(4): e141–3.
17. Martens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: Un update. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 491–512.

Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (2. del)

Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer (part 2)

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

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med

E-mail: jzgajnar@onko-i.si

Poslano / Received: 10.11.2018

Sprejeto / Accepted: 15.03.2019

doi:10.25670/oi2019-013on

KIRURGIJA RAKA DOJK

NAMEN

- Ozdravitev,
- lokalni nadzor nad boleznijo ob najmanjši možni nakazi bolnice,
- dokončna histopatološka diagnoza boleznij dojk,
- potrditev raka pri sumljivih tumorjih.

EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA

- Indikacije
 - tipen tumor za določitev histopatološke diagnoze, če s trojno diagnostiko nismo postavili diagnoze.
- Tehnika
 - izrez tumorja v celoti.

EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE

- **Indikacije**
 - o dolgotrajen monoduktalen izcedek.
- **Tehnika**
 - vbrizg metilenskega modrila ali vstavitve kovinske sonde v prizadeti vod;
 - periareolarni rez;
 - ekscizija označenega voda in lobusa;
 - ekscizija vseh mlečnih vodov.

EKSCIZIJA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK

- **Indikacije**
 - mamografsko in/ali ultrazvočno in/ali magnetnoresonantno sumljiva lezija dojke, ki je brez kirurškega posega ni mogoče histološko opredeliti;
 - histološko potrjen netipljivi neinvazivni rak dojk.

- **Tehnika**

Resekcija zaznamovanega dela dojke:

- **z žico**
 - radiolog vstavi pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo žico v netipljivo lezijo;
 - radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ-vodena;
 - mamografska kontrola lege žice;
 - če je konica žice več kot 1 cm oddaljena od lezije, je treba markacijo ponoviti;
 - kirurg odstrani markirani del dojke in ga označi s kovinskimi sponkami po naslednjem vrstnem redu MAS:
 - M – medialno - ena sponka,
 - A – anteriorno - dve sponki,
 - S – superiorno - tri sponke;
 - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata;
- **z radioizotopom (ROLL)**
 - radiolog pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo vbrizga v netipno lezijo:
 - humani serumski albumin (velikost koloida 10 - 150 µm)

označen s približno 3,7 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini (volumen 0,04 ml), če je operacija isti dan, in 37 MBq, če je naslednji dan,

- 0,1 ml rentgenskega kontrasta za kontrolo;
- radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ-vodena;
- mamografska in scintigrafska kontrola lege izotopa;
- če je kontrast zašel v vode ali če leži > 1 cm stran od lezije, je potrebna ponovitev lokalizacije z žico;
- kirurg odstrani z izotopom markirani del dojke s pomočjo sonde in ga označi s kovinskimi sponkami po vrstnem redu MAS;
- radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata.

OHRANITVENA OPERACIJA DOJKE

- **Indikacije**
 - ugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke za zadovoljiv videz po operaciji;
 - unicentrična ali multifokalna bolezen; izjemoma multicentrična bolezen, če lahko zagotovimo negativne robove in zadovoljiv estetski rezultat;
 - ni kontraindikacij za pooperativno obsevanje.
- **Tehnika**
 - rez nad tipnim tumorjem, izrez tumorja z ustreznim varnostnim plaščem zdravega tkiva
 - invazivni karcinom: mikroskopsko v zdravo;
 - neinvazivni karcinom: 2 mm sta zanesljivo dovolj v vseh okoliščinah (pri robovih večjih od 0 mm in manjših od 2 mm je potrebna individualna klinična presoja na multidisciplinarnem konziliju glede na priča kovano življenjsko dobo, prisotnost invazivnega raka, obsežnost neinvazivnega raka, ki je blizu roba, učinek reekscizije na estetski rezultat, prisotnost rezidualnih mikrokalifikacij na pooperativni mamografiji);
 - dodaten izrez tkiv glede na lego tumorja
 - ko tumor leži blizu kože, dodan izrez kože nad tumorjem,
 - ko tumor leži blizu pektoralne ovojnice, izrez pektoralne ovojnice pod tumorjem;
 - orientacija preparata
 - zgoraj – kratka ligatura,
 - medialno – dolga ligatura;
 - intraoperativna makroskopska ocena patologa glede radikalnosti resekcije.

ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA¹

- **Indikacije**
 - neugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke,
 - praviloma multicentričnost (ne multifokalnost) bolezni,
 - vnetni rak dojke po predoperativnem sistemskem zdravljenju,
 - nosečnost v prvem trimesečju,
 - kontraindikacije za pooperativno obsevanje,
 - metastatski rak dojke (po sklepu multidisciplinarnega konzilija).

- **Tehnika**
 - prečni vretenasti rez kože,
 - odstranitev dojke skupaj z ovojnico velike prsne mišice,
 - zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja,
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE

- **Indikacije**
 - za mastektomijo z ohranitvijo kože se odločimo, če opravimo istočasno še rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo;
 - kontraindicirana je pri vnetnem raku dojke.
- **Tehnika**
 - periareolarni rez, ki zaobjame kompleks kolobarja in bradavice;
 - dodatno lahko napravimo rez od lateralnega dela kolobarja proti pazduhi;
 - odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice, če je to onkološko sprejemljivo;
 - zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja,
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE

- **Indikacije**
 - za mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice se odločimo, če opravimo istočasno rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo;
 - kontraindicirana je pri:
 - vnetnem raku dojke;
 - klinično prizadetem kompleksu kolobarja in bradavice;
 - oddaljenosti mamografsko, UZ ali MRI vidnih sprememb manj kot 1 cm od kompleksa kolobarja in bradavice;
 - krvavem izcedku iz bradavice.
- **Tehnika**
 - rez dojke glede na dogovor z rekonstruktivnim kirurgom;
 - odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice vsaj v spodnjem in medialnem delu, če je to onkološko sprejemljivo;
 - tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice ločeno pošljemo na histološko preiskavo;
 - zaznamovanje obeh preparatov (tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice in tkivo dojke)
 - šiv dojke pod kolobarjem na 12. uri in označitev preparata s še dvema ligaturama (zgoraj – kratka ligatura, medialno – dolga ligatura);
 - šiv tkiva pod kompleksom kolobarja in bradavice proti bradavici;
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

¹ Bolnica mora biti seznanjena z možnostjo takojšnje ali odložene rekonstrukcije.

REKONSTRUKCIJA DOJKE

- ponudimo jo vsem bolnicam, pri katerih načrtujemo mastektomijo;
- bolnice, ki si rekonstrukcije želijo, morajo biti napotene na plastično-onkološki konzilij; pred tem morajo biti seznanjene z osnovnimi principi rekonstrukcije;
- previdnost in individualna presoja glede primarne rekonstrukcije je potrebna:
 - ko je predvideno pooperativno obsevanje,
 - pri lokalno ali regionalno napredovali boleznih,
 - pri vnetnem raku dojke;
- predhodno obsevanje ali pooperativno obsevanje ni kontraindikacija za takojšnjo rekonstrukcijo:
 - če sta predvideni pooperativno obsevanje in rekonstrukcija z lastnim tkivom, lahko rekonstrukcijo bodisi odložimo na čas po končanem obsevanju ali pa v času mastektomije vstavimo tkivni razširjevalec, ki ga po obsevanju odstranimo in dojko rekonstruiramo z lastnim tkivom;
 - če sta predvideni pooperativno obsevanje in rekonstrukcija z vsadkom, vstavimo v času mastektomije tkivni razširjevalec, ki ga zamenjamo za dokončno protezo po končanem obsevanju;
- rekonstrukcija z avtolognim tkivom je kontraindicirana:
 - pri bolnicah, ki kadijo in ne prekinajo s kajenjem vsaj 4 tedne pred operativnim posegom;
 - **pri bolnicah z BMI > 35 (bolnice z BMI med 30 in 35 obravnavamo individualno);**
- Pri bolnicah z metastatsko boleznijo je rekonstrukcija dojke praviloma kontraindicirana. Pri bolnicah s stabilno metastatsko boleznijo in razumno dolgo pričakovano življenjsko dobo je odločitev o smiselnosti rekonstrukcije individualna.

ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK

- **Indikacije pri primarnem kirurškem zdravljenju**
 - predoperativno citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah;
 - pozitivna imprint citologija, ki jo opravimo pri tipnih (ali multicentričnih) tumorjih, če opravimo mastektomijo;
 - imprint citologije ne delamo med ohranitveno operacijo dojke;
 - imprint citologije ne priporočamo pri netipnih solitarnih ali multifokalnih rakih med mastektomijo;
 - makrozasevek v sentinel bezgavki pri bolnicah, pri katerih pooperativno obsevanje celotne dojke ni načrtovano;
 - preraščanje zasevka v sentinel bezgavki v perinodalno maščevje (pri fokalnem vraščanju zasevka v perinodalno maščevje lahko v primeru ohranitvene operacije dojke odstranitev pazdušnih bezgavk opustimo);
 - 3 ali več pozitivnih sentinel bezgavk;
 - pri tumorjih T3 in T4 po ohranitveni operaciji dojke in pri tumorjih T1–T4 po mastektomiji priporočamo odstranitev pazdušnih bezgavk ne glede na število sentinel bezgavk z makrozasevkom.

Odstranitev pazdušni bezgavk lahko opustimo:

- mikrozasvek (-i) ali izolirane tumorske celice v sentinel bezgavki;
- do dva makrozasevka v sentinel bezgavki brez preraščanja

kapsule po ohranitveni operaciji dojke pri tumorjih T1 in T2, če bo celotna dojka po operaciji obsevana.

- **Indikacije po neoadjuvantni kemoterapiji:**
 - citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
 - pozitivna imprint citologija, ki jo opravimo pri vseh bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji, ne glede na tip operacije in tipnost tumorja;
 - makrozasevek v sentinel bezgavki ne glede na tip operacije;
 - če nismo odstranili vsaj treh sentinel bezgavk;
 - pri mikrozasveku ali ITC v sentinel bezgavki se odločamo individualno na multidisciplinarnem konziliju.
- **Tehnika**
 - odstranitev pazdušnega maščevja z ohranitvijo dolgega torakalnega živca in torakodorsalnega snopa; pri klinično neprizadetih bezgavkah v prvem nivoju lahko ohranimo tudi interkostobrahialne živce;
 - obseg odstranitve pazdušnega maščevja je odvisen od prizadetosti bezgavk v drugem nivoju:
 - bezgavke v drugem nivoju niso klinično prizadete: odstranitev do medialnega roba male prsne mišice (prvi in drugi nivo pazdušnih bezgavk),
 - bezgavke v drugem nivoju so klinično prizadete: odstranitev do kostoklavikularne vezi (prvi, drugi in tretji nivo pazdušnih bezgavk).

BIOPSIJA PRVE BEZGAVKE (SENTINEL NODE)

- **Indikacije**
 - nevetnetni rak dojke s klinično neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami;¹
 - neinvazivni rak dojke, če je indicirana ablacija dojke;
 - profilaktična mastektomija pri visoki ogroženosti za rak dojke (pri profilaktični mastektomiji je biopsija sentinel bezgavke možna, a ni nujna);
 - bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije klinično neprizadete pazdušne bezgavke in so ostale klinično neprizadete tudi po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
 - bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po neoadjuvantni kemoterapiji pa klinično in ultrazvočno neprizadete pazdušne bezgavke (klinično kompletni odgovor v pazduhi); v tem primeru sta potrebni dvojna metoda (radioizotop in modriilo) in biopsija vsaj treh sentinel bezgavk (nesentinel bezgavke niso nadomestilo za sentinel bezgavke; če treh sentinel bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk).
- **Tehnika**
 - kirurg vbrizga peritumorsko (na dveh mestih) 0,2 ml nanokoloida (velikost koloida do 100 nm), označenega s približno 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini, če je operaciji isti dan in 74 MBq, če je operacija naslednji dan (16–20 ur pred operacijo);
 - statična limfoscintigrafija;
 - po 30. minutah;
 - kasni statični posnetki po najmanj dveh urah in označitev na gama kameri vidno radioaktivno bezgavko (ali več bezgavk) na kožo;

¹ Razen, če so zasevki v bezgavkah potrjeni z ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo.

- kirurg praviloma vbrizga 1 ml modrila (Patent blue) peritumorsko (na dveh mestih), 3–10 minut pred operacijo, mesto vbrizga masiramo;
- kirurška odstranitev modre in/ali radioaktivne bezgavke (lahko jih je več), ki prva drenira limfo iz tumorja:
 - bezgavke so lahko v pazduhi in/ali ob arteriji mamariji interni,
 - poseg opravimo s pomočjo intraoperativnega gama detektorja – sonde;
- intraoperativna ocena zasevkov v bezgavkah z imprint citologijo (bolnice s tipnimi ali multicentričnimi tumorji, pri katerih smo opravili mastektomijo, bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji).

EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SNOLL

- **Tehnika**
 - radiolog pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo vbrizga v histološko verificiran invazivni karcinom:
 - nanokoloid, označen z 30 MBq 99mTc v fiziološki raztopini (volumen 0,1 - 0,2 ml),
 - 0,1 ml rentgenskega kontrasta za kontrolo;
 - mamografska in scintigrafska kontrola lege izotopa ter statična limfoscintigrafija;
 - če je kontrast zašel v vode ali če leži > 1 cm stran od lezije, je potrebna ponovitev lokalizacije z žico;
 - kirurg vbrizga 1 ml modrila (Patent blue) peritumorsko 3–10 minut pred operacijo, mesto vbrizga masiramo;
 - kirurg odstrani z izotopom markirani del dojke (oznaka po MAS) in opravi biopsijo sentinel bezgavke;
 - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata;
 - sentinel bezgavke pošljemo na definitivno histološko preiskavo (imprint citologijo opravimo le, če so bezgavke klinično sumljive in pri bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji).

Pri vseh ohranitvenih operacijah dojke zaradi raka (lokalizacija z žičko, ROLL, kvadrantektomija, tumorektomija, SNOLL) priporočamo vstavitve 4–6 klipov na ležišče tumorja (npr. v primeru, da je tumor ležal ob prsni steni, se lahko 4 klipove postavi na medialno, lateralno, kranialno in kavalno ploskev ter morda še na sprednjo ploskev, če je kožna brazgotina na drugem mestu kot ležišče tumorja oziroma še dodaten klip na zadnjo ploskev v primeru, če je tumor ležal dlje od prsne stene) kot pomoč pri vizualizaciji resekcijskih ploskev v vseh smereh pri načrtovanju pooperativnega obsevanja.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Sistemsko zdravljenje raka dojke delimo na:

- hormonsko terapijo (HT),
- kemoterapijo (KT) – zdravljenje s citotoksičnimi zdravili (citostatiki),
- tarčno zdravljenje: biološka zdravila in male molekule,
- zdravljenje z antiresorbtivnimi zdravili za kosti.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Učinkovitost HT je odvisna od hormonske odvisnosti tumorja, katere merilo je navzočnost hormonskih receptorjev (HR) v tumorju. Hormonsko odvisni tumorji dojke so tumorji, pri katerih je vsaj 1 % tumorskih celic pozitivnih na prisotnost estrogenskih

(ER) in/ali progesteronskih receptorjev (PR) po imunohistokemični metodi določanja.

- **Indikacije za zdravljenje s HT**
 - s HT zdravimo hormonsko odvisne tumorje;
- **Vrste hormonskega zdravljenja**
 - zavora delovanja jajčnikov
 - kirurška ablacija jajčnikov;
 - medikamentozna zavora delovanja jajčnikov z agonisti LHRH (reverzibilna kastracija)

Indikacije za LHRH-agoniste:

- adjuvantno zdravljenje: mlajše predmenopavzne bolnice, v kombinaciji z drugo HT, tamoksifenom ali zaviralcem aromataze (ZA),

- metastatski rak dojke: predmenopavzne bolnice;

- **tamoksifen**

Indikacije za zdravljenje s tamoksifenom:

- adjuvantno zdravljenje: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice;

- metastatski rak dojke: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice;

- **zaviralci aromataze (ZA)**

Vrste ZA:

- nesteroidni: anastrozol, letrozol;

- steroidni: eksemestan.

Indikacije za zdravljenje z ZA:

- adjuvantno zdravljenje pri pomenopavznih bolnicah (kot prva HT ali kot nadaljevanje HT po 2- do 3-letnem oz. po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom);

- adjuvantno zdravljenje predmenopavznih bolnic v kombinaciji z agonisti LHRH pri izbranih bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni;

- metastatski rak dojke (pri pomenopavznih bolnicah in pri predmenopavznih bolnicah po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH):

- v monoterapiji;

- v kombinaciji s tarčnimi zdravili:

- letrozol v kombinaciji z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (ZCDK4/6),

- eksemestan v kombinaciji z everoli musom;

- **fulvestrant**

Indikacije za zdravljenje s fulvestrantom:

- metastatski rak dojke pri pomenopavznih bolnicah

- v monoterapiji,

- v kombinaciji z ZCDK4/6;

- **progestini**

- megestrol acetat;

Indikacije za zdravljenje s progestini:

- metastatski rak dojke pri pred- in po-menopavznih bolnicah kot HT ≥ 3. reda

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)

Rak dojke je občutljiv na zdravljenje s številnimi citostatiki. Uporabljamo jih v kombinaciji več citostatikov ali kot monoterapijo.

• Vrste citostatikov

- antraciklini
 - doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin;
- taksani
 - docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel;
- drugi
 - ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, cisplatin, karboplatin, gemcitabin, etopozid in drugi.

• Izbira sistemskega zdravljenja

Ovisna je od stadija bolezni, bioloških značilnosti primarnega tumorja in/ali metastaz, starosti bolnice, stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni, pri metastatskem raku tudi od mesta metastaz.

• Indikacije

- adjuvantno zdravljenje,
- neoadjuvantno zdravljenje,
- zdravljenje metastatskega raka dojke.

ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

• Vrste tarčnih zdravil

• Monoklonsko protitelo trastuzumab

Indikacije: samo za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+):

- dopolnilno zdravljenje,
- metastatski rak dojke.

Uporaba:

- v kombinaciji s taksani in drugimi nekardiotoksičnimi citostatiki;
- v kombinaciji s HT;
- v kombinaciji s pertuzumabom in taksani;
- v kombinaciji z lapatinibom;
- kot vzdrževalno zdravljenje (po zaključenem citostatiskem zdravljenju).

• Pertuzumab

Indikacije: samo v kombinaciji s trastuzumabom in taksani za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+).

Uporaba:

- v neoadjuvantnem zdravljenju v kombinaciji s taksani in trastuzumabom (3–4 ciklusi) po predhodnem zdravljenju z antraciklinsko shemo (3–4 ciklusi);
- v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka (primarni razsoj ali interval več kot 1 leto od zaključka trastuzumaba).

• Trastuzumab emtanzin (TDM1)

Indikacije: za zdravljenje bolnic z razsejanim rakom, ki imajo prekomerno izražen receptor HER2 ali pomnožen gen za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+).

Uporaba:

- v drugi in naslednjih linijah zdravljenja metastatske bolezni po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s trastuzumabom + pertuzumabom + taksani;
- v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka, če je interval brez bolezni manj kot 1 leto od zaključka trastuzumaba.

• Mala molekula lapatinib

Indikacije:

- metastatski rak dojke s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+) po/ob zdravljenju s trastuzumabom.

Uporaba:

- v kombinaciji s kapecitabinom,
- v kombinaciji s HT,
- v kombinaciji s trastuzumabom.

• Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (ZCDK4/6)

Indikacije:

- metastatski rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Uporaba:

- v kombinaciji z nesteroidnim ZA v prvi liniji zdravljenja metastatske bolezni (primarni razsoj, razsoj ob ali po zdravljenju s tamoksifinom v dopolnilnem zdravljenju, po zdravljenju z ZA, če je prosti interval bolezni več kot eno leto);
- v kombinaciji s fulvestrantom v drugi ali nadaljnjih linijah metastatske bolezni.

• Zaviralec m-TOR (everolimus)

Indikacije:

- metastatski rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Uporaba:

- v kombinaciji z eksemestanom v drugi ali višjih linijah zdravljenja metastatske bolezni, po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi ZA.

ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Sistemsko zdravljenje uporabljamo kot:

- dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje,
- predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje,
- zdravljenje metastatskega raka dojke.

DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Napovedni dejavniki izida bolezni in odgovora na zdravljenje, ki jih upoštevamo pri izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja

- velikost tumorja, histološki tip tumorja, stopnja malignosti oz. gradus (G), prizadetost pazdušnih bezgavk, invazija v krvne ali limfne žile (IKL), navzočnost ER in PR v tumorju, prekomerna izraženost receptorja ali gena HER2 v tumorju, proliferacijski dejavnik Ki67, genski podpis, menopavzni status in starost.

PODTIPI RAKA DOJK

Skupina	Lastnosti
Trojno negativni	<ul style="list-style-type: none"> • ER in PR negativni • HER2 negativen
HR- HER2+	<ul style="list-style-type: none"> • ER in PR negativni • HER2 pozitiven
HR+ HER2+	<ul style="list-style-type: none"> • ER in PR pozitivni • HER2 pozitiven
HR+ HER2-	<ul style="list-style-type: none"> • ER in PR pozitivni • HER2 negativen
Luminalni A	<ul style="list-style-type: none"> • Visok odstotek pozitivnih ER/PR • Nizka proliferacija glede na Ki67 • Nizek gradus (I) ali <ul style="list-style-type: none"> • Ugoden genski podpis
Inrtermediarni HR+	<ul style="list-style-type: none"> • Ne ustreza kriterijem za luminalni A ali B (npr. GII in srednji Ki67) ali <ul style="list-style-type: none"> • Intermediaren genski podpis
Luminalni B	<ul style="list-style-type: none"> • Nizek odstotek ER/PR • Visoka proliferacija glede na Ki67 • Visok gradus (III) ali <ul style="list-style-type: none"> • Neugoden genski podpis

TROJNO NEGATIVEN

- KT pri vseh, razen pri duktalnih, T1aNO
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane.
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT).

HR- HER2+

- KT in trastuzumab pri vseh, razen pri duktalnih, T1aNO
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane; možen, vendar ne prednostni izbor je kombinacija brez antraciklinov TCH (docetaksel + karboplatin + trastuzumab);
 - Pri pT1b,c N0 zadostuje paklitaksel tedensko x 12;
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT).
- Trastuzumab
 - v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne;
 - trajanje: 1 leto.

HR+ HER2+

- KT in trastuzumab enako kot pri HR- HER2+;
- HT po zaključeni KT, izbor glede na starost in menopavzni status.

LUMINALNI A IN/ALI MAJHEN OBSEG BOLEZNI (PT1A, PT1B, N0)

- Samo HT (pri tumorjih pT1aNO je odločitev o zdravljenju s HT individualna)
 - Predmenopavzne: tamoksifen 5 let;
 - Pomenopavzne: tamoksifen ali ZA 15 let.

INTERMEDIARNI IN/ALI SREDNJI OBSEG BOLEZNI (PT1C, PT2, NO ALI PN1 (1-3))

- HT, pred tem pri večini KT
 - Predmenopavzne:
 - Tamoksifen ± MOS ali ZA + MOS pri N0 in intermediarnih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis);
 - KT in nato ZA + MOS ali tamoksifen ± MOS pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis); podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke.
 - Pomenopavzne:
 - ZA pri N0 in intermediarnih značilnosti (gradus, proliferacija, genski podpis) ± bisfosfonati;
 - KT in ZA1 pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis) ± bisfosfonati;² podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke.

LUMINALNI B IN/ALI VELIK OBSEG BOLEZNI (PT3 ALI N2-3)

- KT, nato HT pri vseh
 - Predmenopavzne: KT in nato ZA¹ + MOS ali tamoksifen ± MOS; podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke;
 - Pomenopavzne: KT in nato ZA¹ ± bisfosfonati²; podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke.

PREDOPERATIVNA (NEOADJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA**NEOADJUVANTNA KT**

- **Indikacije**
 - vsi trojno negativni ali pozitivni HER2, stadijev II in III;
 - luminalni B pri T4 ali ostalih z namenom deeskalacije kirurškega zdravljenja.
- **Diagnostični postopek**
 - obvezna histološka biopsija tumorja za določitev napovednih dejavnikov izida bolezni in odgovora na zdravljenje;
 - ocena razširjenosti bolezni (CT prsnega vratu, prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta);
 - vstavitve označevalnega klipa v tumor pred začetkom neoadjuvantne KT;
 - MR dojke pred in po neoadjuvantni KT.

¹ Potrebna meritev mineralne kostne gostote ob uvedbi in nato 1-krat letno, po potrebi, uvedba bisfosfonatov ali denosumaba v odmerkih, ki so priporočeni za zdravljenje osteoporoze.

² Zoledronska kislina 4 mg i. v. na 6 mesecev 3 do 5 let ali klodronat p. o. 1600 md/dan, 2 do 3 leta.

- **Izbira zdravljenja**
 - sistemska polikemoterapija: kombinacija, ki vključuje antracikline in taksane, pri pozitivnih bolnicah za HER2 tudi trastuzumab ± pertuzumab;
 - pri bolnicah s trojno negativnim rakom, kjer po neoadjuvantni KT ne dosežemo popolnega odgovora, razmislek o adjuvantni KT s kapecitabinom.

Neoadjuvantna HT

- **Indikacije**
 - pri starejših bolnicah s hormonsko odvisnim rakom in/ali kontraindikacijami za KT.
- **Diagnostični postopek**
 - enak kot pri neoadjuvantni KT.
- **Trajanje zdravljenja**
 - 5–8 mesecev ali do najboljšega odgovora.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Namen sistemskega zdravljenja metastatske bolezni je zmanjšati simptome bolezni, izboljšati kakovost življenja in podaljšati preživetje.

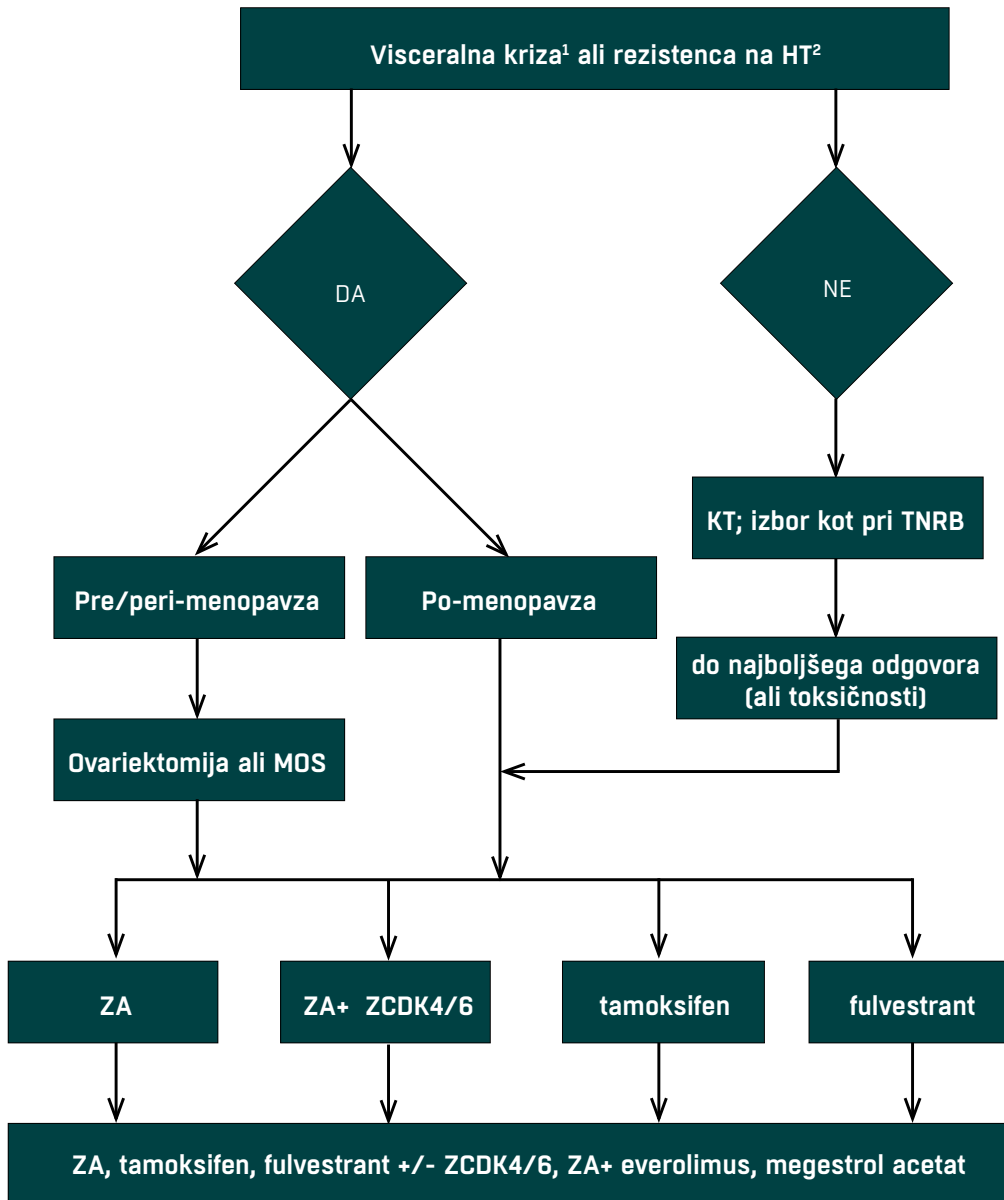
Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja je priporočljivo določiti ER, PR in HER2 v metastazah, če so te dostopne biopsiji.

IZBIRA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Odvisna je od bioloških značilnosti tumorja, hitrosti napredovanja bolezni, razširjenosti bolezni in simptomov bolezni, stanja zmogljivosti, starosti bolnice, predhodnega sistemskega zdravljenja in spremljajočih bolezni.

- **Indikacije za citostatsko zdravljenje**
 - hormonsko neodvisen tumor;
 - hormonsko odvisen tumor, če gre za obsežne hitro napredujoče visceralne zasevke ali po izčrpanosti HT.
- **Indikacije za hormonsko zdravljenje**
 - hormonsko odvisen tumor, ne glede na mesto metastatske prizadetosti, razen hitro napredujoči visceralni zasevki.
- **Indikacije za tarčno zdravljenje s trastuzumabom ± pertuzumabom, lapatinibom, trastuzumab emtanzinom (TDMI)**
 - pozitiven tumor HER2.
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (samo v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom)**
 - pozitivni HR.
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralcem m-TOR everolimusom (v kombinaciji z eksemestanom)**
 - pozitivni HR; po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi ZA.

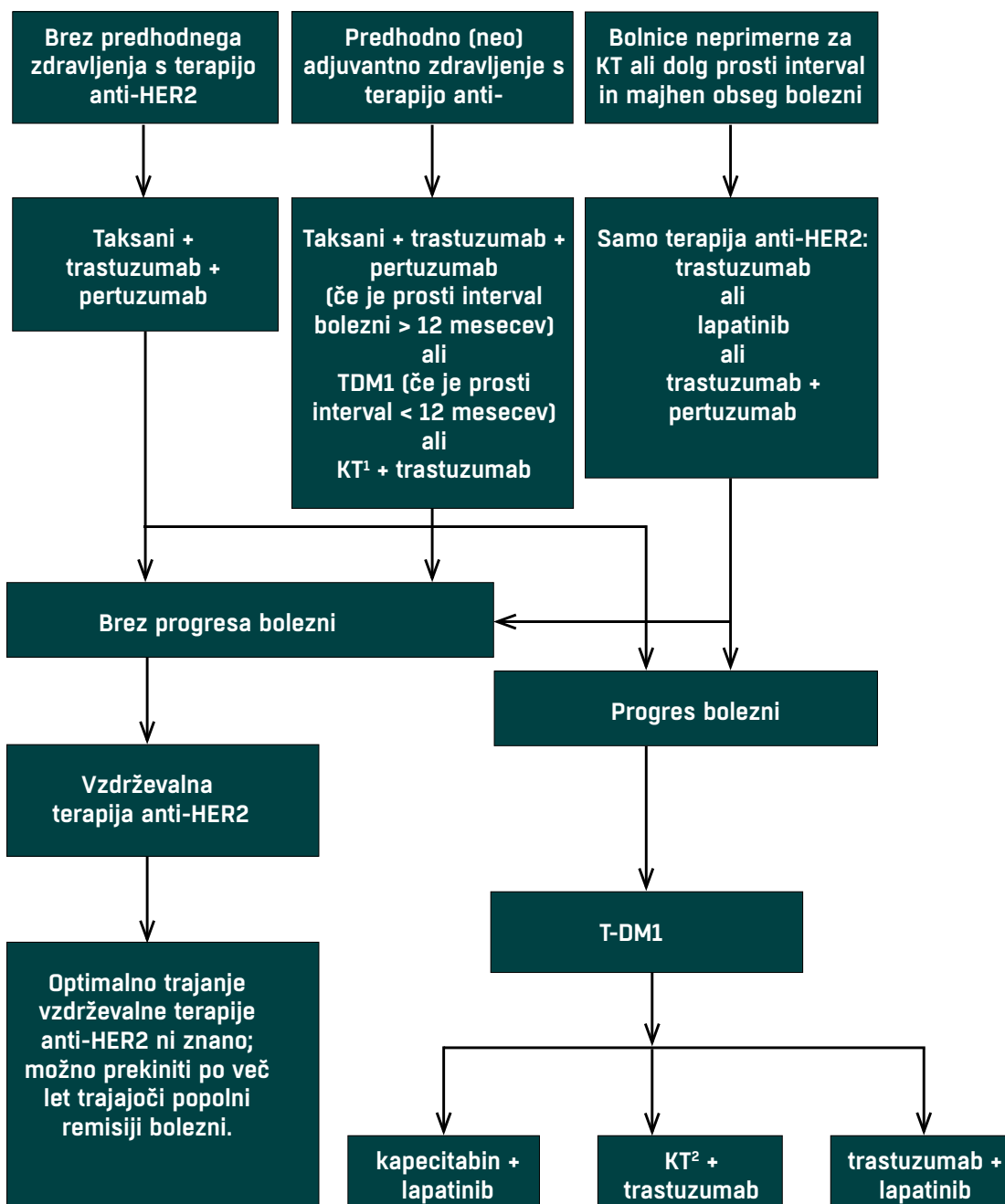
ZDRAVLJENJE HR+/HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ VISCERALNA KRIZA: karcinoma mening; obsežni jetrni zasevki: naraščajoča vrednost bilirubina brez obstrukcije žolčnih vodov, zvišane vrednosti transaminaz ob difuznih jetrnih zasevkih; limfangiokarcinoma pljuč; obsežni pljučni zasevki, ki povzročajo respiracijsko insuficienco.

² PRIMARNA REZISTENCA: relaps znotraj 2 let adjuvantne HT ali progres bolezni znotraj 6 mesecev prve linije HT.

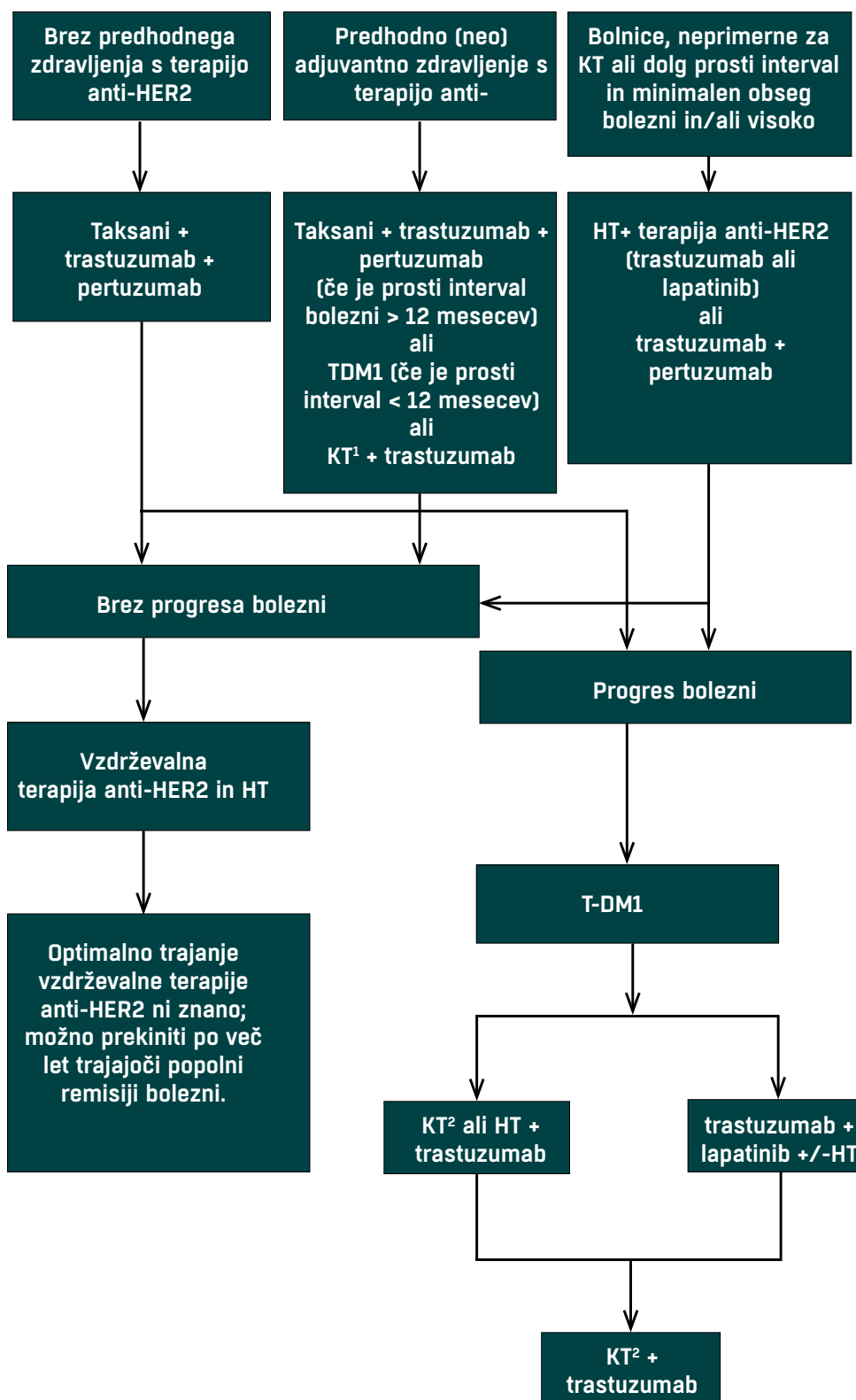
ZDRAVLJENJE HER2+/HR- METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ Nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin).

² Nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena.

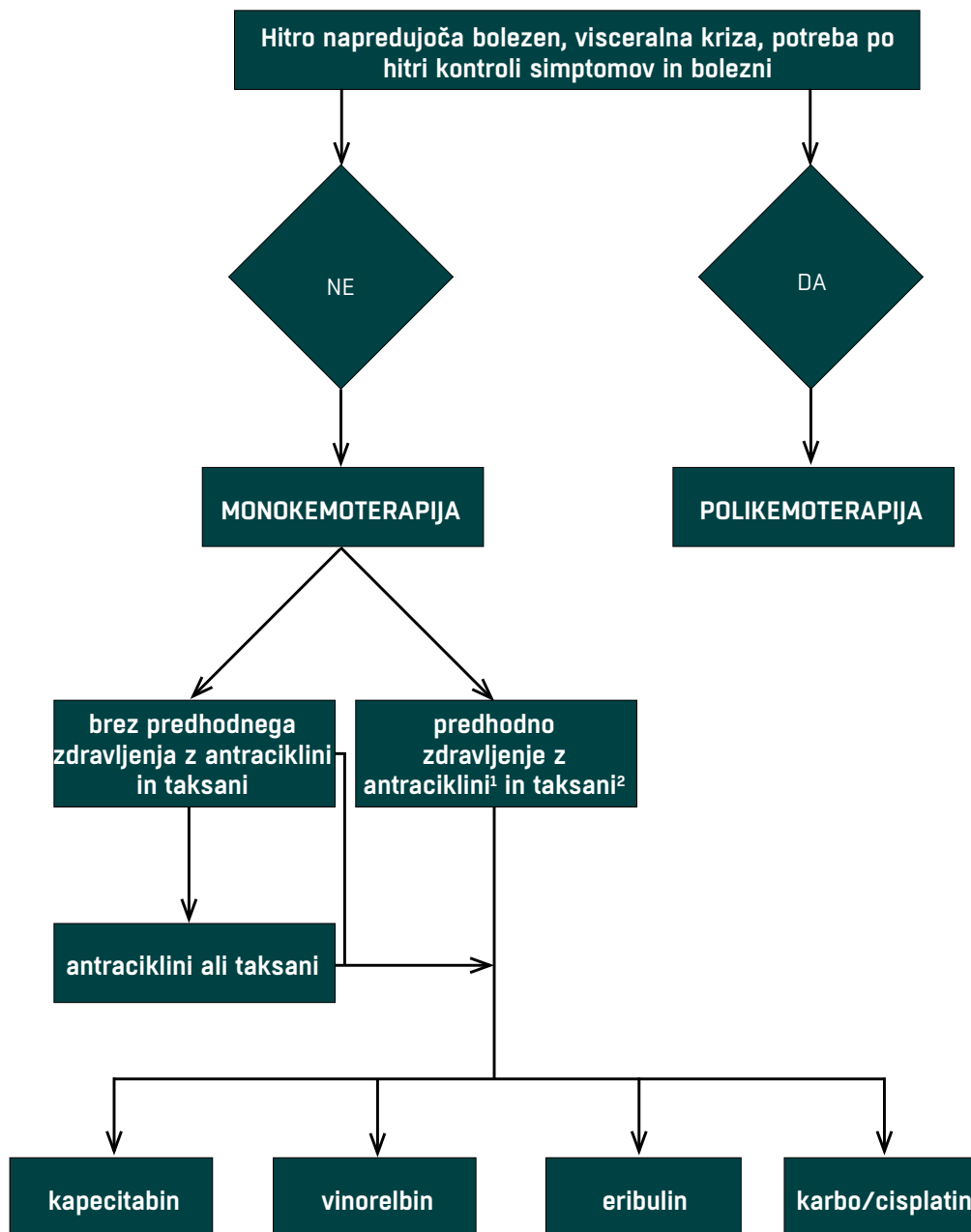
ZDRAVLJENJE HER2+/HR+ METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ Nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin).

² Nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena.

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)



¹ Z antraciklini lahko zdravimo do maksimalnega skupnega odmerka.

² Taksane lahko ponovno uporabimo, če je prosti interval bolezni po (neo)adjuvantnem zdravljenju > 12 mesecev.

PODPORNO ZDRAVLJENJE ZASEVKOV V KOSTEH: BISFOSFONATI IN DENOSUMAB

- **Indikacije**
 - pretežno osteolitične metastaze v kosteh in/ali hiperkalcemija.
- **Način uporabe**
 - ob KT ali HT.
- **Vrsta**
 - denosumab podkožno na 4 tedne;¹
 - parenteralno aminobisfosfonat (zoledronska kislina, pamiodronat, ibandronat) na 3–4 tedne;
 - intervale med aplikacijami zoledronske kisline lahko podaljšamo na 3 mesece;
 - bisfosfonat vsakodnevno v obliki tablet (klodronat, ibandronat) izjemoma, pri zelo izbranih bolnicah, kjer gre za počasno rast tumorja, majhen obseg metastaz, dobro splošno stanje zmogljivosti in so brez hiperkalcemije.

TRAJANJE POSAMEZNEGA REDA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

- **Sistemska KT**
 - pri doseženem odgovoru do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov.
- **HT (kot monoterapija ali v kombinaciji s tarčnimi zdravili)**
 - do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov.
- **Trastuzumab ± pertuzumab ali lapatinib**
 - ves čas zdravljenja metastatske bolezni v kombinaciji z nekardiotoksičnimi citostatiki ali HT, dokler s tem ohranjamo vsaj stagnacijo bolezni in dokler je bolnik v zadovoljivem stanju zmogljivosti.
- **Denosumab in bisfosfonati**
 - do izčrpanega specifičnega zdravljenja in izrazitega poslabšanja stanja zmogljivosti (PS nad 2) ali pojava hujših neželenih učinkov (osteonekroza čeljustnice, huda simptomatska hipokalcemija).

SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

- med zdravljenjem s tamoksifenom odsvetujemo zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin, tiklopidin, terbinafin, cinakalcet);
- med zdravljenjem z lapatinibom odsvetujemo učinkovine, ki so ali močni zaviralci (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol, nefazodon) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka) encima CYP3A4;
- med zdravljenjem z ZCDK4/6 se je treba izogniti uporabi močnih zaviralcev (klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka), ali močnih induktorjev (karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) CYP3A;
- med zdravljenjem z ZA je potrebno sočasno jemanje vitamina D;
- med podporno terapijo kostnih metastaz je potrebno sočasno jemanje kalcija in vitamina D.

OBSEVANJE RAKA DOJK

Namen

- **po operaciji** – uničenje morebitnih preostalih malignih celic v dojki oz. mamarni regiji in s tem preprečitev lokalne ponovitve bolezni;
- **pri inoperabilnem raku** – zmanjšanje oz. popolno uničenje tumorske mase v dojki in/ali v regionalnih bezgavkah;
- **pri metastatski bolezni** – kot simptomatska terapija.

SLEDENJE BOLNIC Z METASTATSKIM RAKOM DOJK

Tabela 1: Priporočen način sledenja bolnic z metastatskim rakom:²

	Na začetku pred novim SZ	Med KT	Med HT	Ob sumu na progres
Ocena simptomov	da	pred vsakim ciklusom	na 1–3 mesece	da
Klinični pregled	da	pred vsakim ciklusom	na 1–3 mesece	da
Stanje zmogljivosti	da	pred vsakim ciklusom	na 1–3 mesece	da
Krvna slika, biokemija	da	pred vsakim ciklusom	na 1–3 mesece	da
CT prsnega koša, trebuha, medenice s KS	da	na 2–4 cikle	na 2–6 mesecev	da
Scintigrafija skeleta	da	na 4 cikle	na 4–6 mesecev	da
PET/CT	neobvezno	neobvezno	neobvezno	neobvezno
Tumorski marker	neobvezno	neobvezno	neobvezno	neobvezno

¹ Ni indiciran za zdravljenje hiperkalcemije.

² Pri bolnikih, ki imajo dolgo trajajočo remisijo, se intervali med pregledi in preiskavami lahko podaljšajo.

NEINVAZIVNI RAK

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob dovolj širok. Pri odločitvi upoštevamo tudi značilnosti tumorja in starost bolnice.
- **Obsevano področje**
 - Cela dojka +/- dodatek na ležišče tumorja glede na starost bolnice in širino varnostnega roba.

INVAZIVNI RAK, STADIJA I IN II**Po ohranitveni operaciji dojke**

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice. Obsevanje lahko opustimo pri bolnicah starejših od 70 let, če je varnostni rob dovolj širok, tumor manjši od 2 cm, malignostna stopnja I do II, tumor hormonsko odvisen.
- **Obsevano področje**
 - **Cela dojka +/- dodatno obsevanje ležišča tumorja** glede na starost bolnice, malignostno stopnjo, prisotnost LVI in širino varnostnega roba.
 - Pri skrbno izbranih bolnicah z nizkim tveganjem za ponovitev se lahko odločimo za delno obsevanje dojke.
 - Področje regionalnih bezgavk:
 - Periklavikularne bezgavke obsevamo:
 - pri bolnicah z več kot 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami po odstranitvi pazdušnih bezgavk;
 - pri bolnicah z 1 do 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in večjim tveganjem za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, slabo diferencirani tumorji, negativni HR).
 - Pazduho obsevamo:
 - po opuščeni disekciji pazdušnih bezgavk in klinično prizadetih pazdušnih bezgavkah;
 - pri rezidualni bolezni po disekciji pazduhe;
 - pri 1–2 pozitivnih varovalnih bezgavkah po ohranitveni operaciji dojke, če ni bila narejena disekcija pazdušnih bezgavk.
 - Parasternalne bezgavke obsevamo:
 - pri histološko potrjenih zasevkih v parasternalnih bezgavkah;
 - pri pN+ in tumorju v notranjih in centralnem kvadrantu ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR).
- **Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem**
 - **pri bolnicah brez dopolnilne KT**
 - 4–8 tednov po operaciji;
 - **dopolnilna KT z antraciklini ali taksani**
 - praviloma 3 tedne po končani KT (največ 6 mesecev po operaciji);
 - **dopolnilna KT po shemi CMF**
 - po končani KT ali 16 tednov po operaciji.

Po mastektomiji

- **Indikacije**
 1. Itumor večji od 5 cm;
 2. prizadete več kot 3 pazdušne bezgavke;
 3. tumor sega v kirurški rob;
 4. prizadete 1 do 3 pazdušne bezgavke in/ali tumor < 5 cm ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (spol, starost, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR).
- **Obsevano področje**
 - prsna stena pri vseh bolnicah z/brez področja regionalnih bezgavk.
- **Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem**
 - enak kot po ohranitveni operaciji dojke.

OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNjem ALI S SILIKONSKO PROTEZO

- Indikacije za obsevanje so enake kot po mastektomiji, enako se odločamo tudi o obsevanem področju.
- Možnost zapletov zaradi obsevanja je večja pri silikonskih vsadkih kot pri režnjih.

OBSEVANJE PO NEOADJUVANTNI KT ALI HT

- Pri **operabilnih rakih dojke** je indikacija za obsevanje enaka kot po ohranitveni operaciji dojke oziroma mastektomiji, le da je treba upoštevati značilnosti tumorja oziroma obseg bolezni pred začetkom sistemskega zdravljenja.
- Pri **inoperabilnih rakih dojke** se odločamo za obsevanje dojke in regionalnih bezgavk individualno - glede na obseg bolezni, značilnosti tumorja in starost bolnice.
- **Vnetni rak dojke** – obsevamo prsno steno in periklavikularne bezgavke.

LOKALNI RECIDIV

- **Indikacije za obsevanje so:**
 - radikalno odstranjen recidiv po mastektomiji ali ohranitveni operaciji, če bolnica ni bila predhodno obsevana;
 - kirurško neradikalno odstranjen recidiv;
 - inoperabilen recidiv.
- **Obsevano področje**
 - odvisno od obsega lokalnega recidiva, upoštevamo tudi morebitno že prejeto dozo in obsevalno polje pri predhodnem zdravljenju.

METASTATSKI RAK DOJK

Obsevamo s paliativnim namenom.

- **Najpogostejše indikacije so:**
 - kostne metastaze - zaradi bolečine, kompresije hrbtenjače, grozeče patološke frakture - tudi pooperativno;
 - metastaze v možganih ali meningah - tudi pooperativno;
 - metastaze v mehkih tkivih - krvavitve, bolečine;
 - metastaze (običajno v bezgavkah), ki povzročajo kompresijo živčnih plečev, dihalnih poti, velikih žil, sečevodov in žolčevoda.

- **Obsevano področje**
 - odvisno od lokalizacije metastaze.
- Paliativno obsevanje mora biti časovno usklajeno s sistemskim zdravljenjem.

NEINVAZIVNI RAK DOJK

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

DCIS je prekanceroza.

- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - obojestranska mamografija;
 - RTG ali UZ vodena debeloigelna biopsija.
- **Zdravljenje**
 - ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico ± obsevanje;¹
 - mastektomija ± biopsija prve bezgavke ± rekonstrukcija dojke;
 - po končanem lokalnem zdravljenju razmislek o uvedbi tamoksifena (pre- in pomenopavzne bolnice) ali zaviralca aromataze (pomenopavzne bolnice) za 5 let.²

LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS)

LCIS je indikator visoke ogroženosti za rak dojke. Nekatere oblike LCIS (pleomorfni LCIS) imajo lahko podoben biološki potencial kot DCIS (prekanceroza).

- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - obojestranska mamografija;
 - RTG- ali UZ-vodena debeloigelna biopsija.
- **Zdravljenje**
 - Klasični LCIS:
 - nesuspektne slikovne preiskave: zdravljenje ni potrebno, razmislek o ukrepih za zmanjšanje ogroženosti za pojav raka dojke (glejte spodaj);
 - suspektne spremembe na slikovnih preiskavah: ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico za pridobitev dokončne diagnoze, sicer zdravljenje ni potrebno.
 - Pleomorfni LCIS: ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico.

Ogroženost za pojav invazivnega raka je pri bolnicah z LCIS velika in enaka za obe dojki, zato so potrebne redne klinične in mamografske kontrole enkrat letno. Za zmanjšanje ogroženosti za pojav invazivnega raka imamo na voljo dve možnosti:

- bilateralna mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo;³
- kemoprevencija s tamoksifenom; če je tamoksifen kontraindiciran lahko razmislimo o kemoprevenciji z eksemestanom ali anastrozalom (samo pri postmenopavzalnih ženskah).⁴

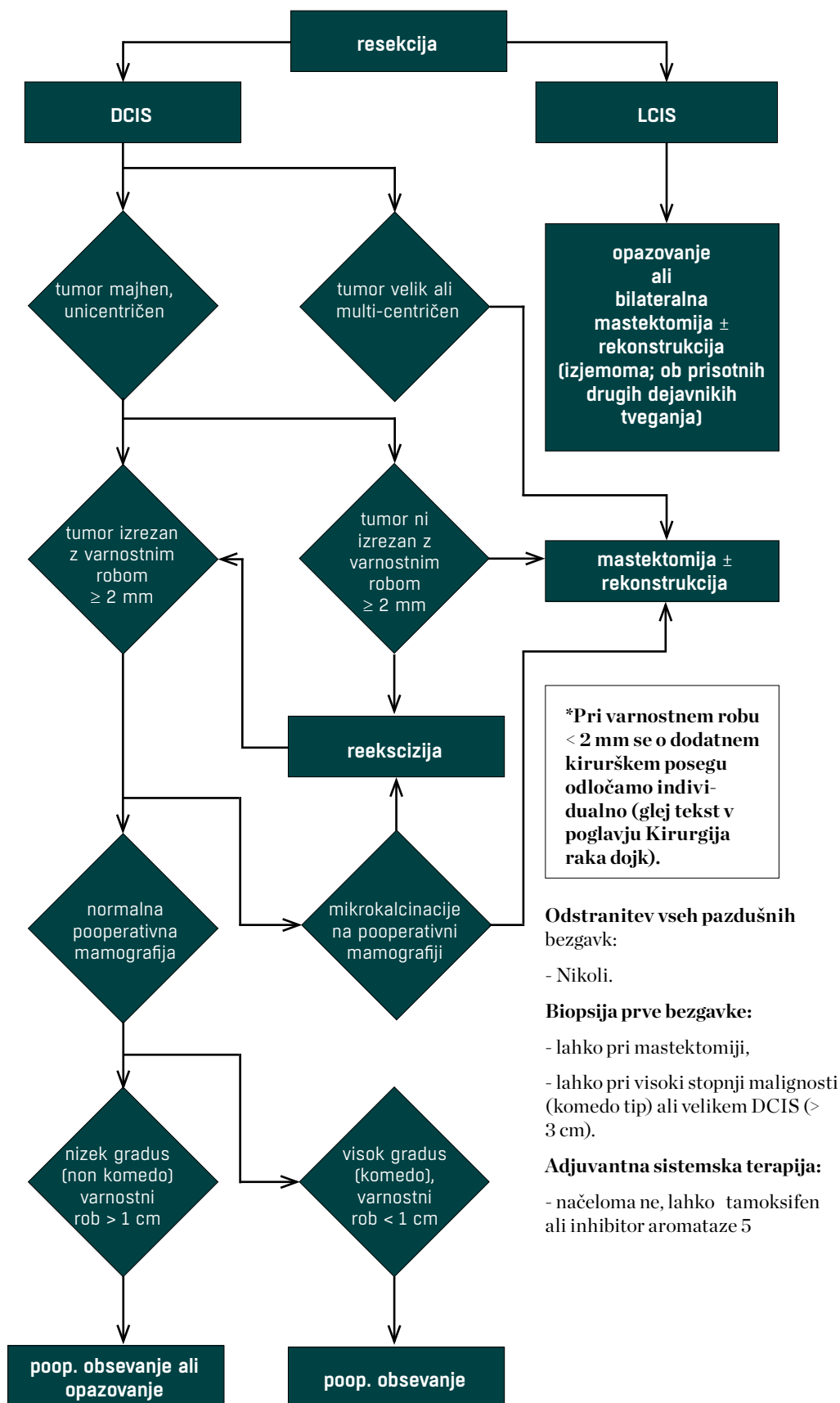
¹ Obsevanje po ohranitveni operaciji dojke zmanjša verjetnost lokalnega recidiva za okrog 50 %. Načelno obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob enak ali večji od 1 cm. Pri odločitvi upoštevamo tudi značilnosti tumorja in starost bolnice.

² Hormonska terapija zmanjša ogroženost za lokalni recidiv pri bolnicah s hormonsko odvisnim DCIS, zdravljenih z ohranitveno operacijo dojke, poleg tega zmanjša ogroženost za nastanek raka v drugi dojki pri bolnicah, zdravljenih z ohranitveno operacijo dojke ali mastektomijo. Vpliv na preživetje ni bil dokazan.

³ V posebnih primerih, ko ima ženska dodatne dejavnike tveganja za pojav invazivnega raka (npr. družinska ogroženost); pri ženskah brez dodatnih dejavnikov tveganja se za to možnost odločimo izjemoma.

⁴ Kemoprevencija zmanjša možnost za pojav invazivnega raka za okrog 50 %.

ALGORITEM ZDRAVLJENJA NEINVAZIVNEGA RAKA DOJK



NADZOR BOLNIC Z RAKOM DOJK

Priporočila za obseg preiskav pri bolnicah z rakom dojke stadijev I in II so prikazana v tabeli na naslednji strani (stran 81).

- **V nadzoru na OI ostanejo bolnice:**
 - bolnice na citostatskem, anti-HER2 ali hormonskem zdravljenju;
 - bolnice z metastatsko boleznijo;
 - bolnice z visoko ogroženostjo za ponovitev bolezni;
 - bolnice z dokazanimi mutacijami BRCA1, BRCA 2;
 - bolnice zbolele pred 30 letom starosti.
- **Za nadzor v ambulantah za boleznijo dojke (izven OI) so primerne bolnice, ki ustrezajo naslednjim kriterijem:**
 - bolnice z neinvazivnim rakom (DCIS, LCIS) po 1 letu od začetka zdravljenja;
 - o bolnice brez hormonskega zdravljenja po 5 letih od začetka zdravljenja;
 - bolnice po končanem dopolnilnem hormonskem zdravljenju.

LITERATURA

1. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, uredniki. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD in Onkološki inštitut.

PRIPOROČILO ZA NADZOR NAD BOLNICAMI, ZDRAVLJENIMI ZARADI RAKA DOJK STADIJEV I IN II

MESECI	0 ¹	6	12	18	24	30	36	letno
Klinični pregled	X	X	X	X	X	X	X	letno
Mamografija	X		X		X		X	letno
Laboratorijske preiskave²	X	... ob klinično sumljivih simptomih in znakih						
RTG p.c.	X	... ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
Scintigrafija skeleta³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih							
UZ jeter³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih							

¹ Začetek zdravljenja.

² Hemogram, AF, Ca²⁺, jetrni testi, Ca 15-3

³ Scintigrafija skeleta in UZ trebuha obvezna ob začetku zdravljenja tudi pri kliničnem stadiju IIb (če je indicirana neoadjuvantna kemoterapija), patoloških laboratorijskih izvidih in bolečinah v skeletu.

Priporočila za uporabo kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom

Recommendations for the use of cannabinoids in the treatment of a cancer patient

Benedik Jernej¹, Lahajnar Čavlovič Slavica¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Jernej Benedik, dr. med.

E-mail: jbenedik@onko-i.si

Poslano / Received: 2.10.2019

Sprejeto / Accepted: 13.10.2019

doi:10.25670/oi2019-014on

PREDGOVOR

S temi priporočili želimo jasno opredeliti pravilne indikacije in način za uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. Z njimi želimo tudi preprečiti morebitno zavajanje bolnikov z rakom v laični javnosti.

Velika zahvala gre prim. mag. Slavici Lahajnar Čavlovič, dr. med., ki je pripravila celosten pregled uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolečine pri bolniku z rakom. Zaradi sestave priporočil, je njeno besedilo vključeno na več mestih.

Velika zahvala gre tudi JAZMP in obema recenzentoma asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med. in asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., ki so skupaj z izjemnim trudom dosegli, da priporočila temeljijo na trenutno znanih strokovnih dejstvih.

Jernej Benedik, dr. med

1. UVOD

Konoplja je rastlina, ki jo človeštvo uporablja že veliko let, v industrijske in zdravstvene namene. Uporabni so vsi deli rastline; vsebujejo preko 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (1).

Prvi znanstveni podatki o njeni uporabnosti so bili objavljeni v prvi polovici prejšnjega stoletja. V šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrivali vedno nove klinične učinke kanabinoidov. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil odkrit človeški endokanabinoidni sistem (2).

Pri zdravljenju onkoloških bolnikov kanabinoide uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja, z namenom blaženja simptomov napredovale bolezni. Učinkovitost zdravljenja s kanabinoidi je odvisna od številnih faktorjev. Navadno kanabinoidi ne predstavljajo prvega izbora zdravljenja za noben simptom pri napredovali bolezni, se pa lahko zelo dobro vključujejo, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita. S pravilno titracijo se lahko izognemo veliko neželenim učinkom, zato je ta ključnega pomena. Za pravilno titracijo mora biti sodelovanje med zdravnikom in bolnikom dobro. Namen in cilji zdravljenja s kanabinoidi morajo biti jasni.

Čeprav je bil in-vitro na celicah nekaterih rakov ugotovljen vpliv na rast malignih celic, njihova klinična učinkovitost za zdravljenje raka ni dokazana (3). Uporaba kanabinoidov z namenom zdravljenja raka se zato odsvetuje (4).

SEZNAM IZRAZOV

IZRAZ	Razlaga
KONOPLJA	Do šest metrov visoka rastlina z več podvrstami; največ se uporabljata navadna (<i>Cannabis sativa</i> L. ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>sativa</i>) in indijska konoplja (<i>Cannabis indica</i> ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>indica</i>).
ENDOKANABINOIDNI SISTEM	Fiziološki sistem v telesu, ki vključuje endogene kanabinoide in njihove receptorje.
KANABINOIDI	Naravne ali sintezne kemične snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje v telesu.
ENDOGENI KANABINOIDI (ENDOKANABINOIDI)	Snovi, ki nastajajo v tkivih vretenčarjev in nekaterih sesalcev (tudi pri človeku) in aktivirajo kanabinoidne receptorje.
FITOKANABINOIDI	Kanabinoidi, ki izvirajo iz rastlin (konoplja, ameriški slamnik,...) in so po kemijski strukturi tako podobni endokanabinoidom, da v našem telesu aktivirajo iste receptorje.
SINTEZNI KANABINOIDI	Kanabinoidi, pridobljeni na sintezen način, navadno v laboratoriju.
DELTA-9- TETRAHIDROKANABINOL (9-THC); krajše THC	Eden izmed kanabinoidov, odgovoren za psihotropne učinke konoplje; njegova uporaba je uravnavana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah.
DRONABINOL	Mednarodno nelastniško ime za (-)-trans-delta-9-THC.
KANABIDIOL (CBD)	Eden izmed kanabinoidov, ki nima psihotropnih učinkov, zato se v čisti obliki ne uvršča med prepovedane droge.
INDUSTRIJSKA KONOPLJA	Konoplja, ki vsebuje največ 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in jo uporabljamo pri izdelavi vrvi, tkanin, živil in kozmetičnih izdelkov (kot je na primer konopljino olje, pridobljeno iz semen). Gojiti je dovoljeno le sorte konoplje, ki so našteje v Skupnem katalogu sort poljščin (evropska sortna lista), objavljenem vsako leto v Uradnem listu Evropske unije in na spletni strani Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin in na podlagi dovoljenja Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano.
PSIHOAKTIVNA KONOPLJA	Konoplja, uvrščena v skupino II seznama skupin prepovedanih drog, ki je priloga Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14, 22/16, 14/17 in 4/19), ki vsebuje več kot 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in se v Sloveniji ne sme gojiti.
MARIHUANA (GANDŽA, TRAVA, KANABIS)	Ulično ime za psihoaktivno konopljo v obliki posušenih cvetov, listov in manjših delov stebel, ki jo najdemo na črnem trgu.
HAŠIŠ	Smola iz listnih in cvetnih žlez psihoaktivne konoplje, iz katere dobimo s stiskanjem in ekstrakcijo hašiševo olje.
KONOPLJA ZA MEDICINSKE NAMENE (MEDICINSKA KONOPLJA)	Standardizirani cvetni ali plodni vršički rastline konoplje, iz katerih smola ni bila iztisnjena, za uporabo v medicini. Ustrezati mora farmakopejski monografiji za cvet konoplje. Predpisuje se lahko kot magistralno zdravilo, katerega sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniki na svojo osebno odgovornost.
CANNABIS USE DISORDER	Vedenjski, kognitivni in fiziološki simptomi, ki nastanejo po ponavljajoči se uporabi psihoaktivne konoplje in pripravkov iz nje. Kažejo se kot izguba nadzora nad uporabo, toleranca, nevarna uporaba, socialne/medosebne motnje, uporaba večjih odmerkov ali daljše obdobje, kot je potrebno, ponavljajoči se poskusi prenehanja jemanja in hrepenenje po ponovnem jemanju.
REKREATIVNA UPORABA KONOPLJE	Izraz, ki se uporablja namesto izraza zloraba marihuane.
ODVISNOST OD KANABINOIDOV	Del širšega koncepta cannabis use disorder.

2. ZGODOVINA KONOPLJE

Cannabis sativa L. izvira s planot osrednje Azije severno od Himalaje, kjer se je zaradi svojih lastnosti vlaken, semen in olja uporabljala že več kot 5000 let pr. n. št. Prvi dokazi o uporabi konoplje kot medicinskega pripravka izvirajo iz obdobja kitajskega cesarja Fu Hsi 2900 let pr.n.št. Prve zapise o njeni uporabi pa najdemo v prvi kitajski farmakopeji leta 100 n.št. Na Kitajskem se jo še danes uporablja kot enega izmed pripravkov tradicionalne kitajske medicine, predvsem za zdravljenje bolečine in razpoloženja (5, 6). Zaradi svojih psihoaktivnih substanc se je začela uporabljati v Indiji, kjer je prvič omenjena okoli leta 2000 pr.n.št. (5). V Perziji in Asiriji jo zasledimo okoli leta 800 pr.n.št., kjer je bila znana kot kanabas ali quanabu. V starem Egiptu je niso poznali. Grki in Rimljani so konopljo uporabljali zaradi vlaken za izdelavo vrvi in jader. V srednjem veku se je znova povečala uporaba konoplje zaradi njenih psihoaktivnih učinkov na Bližnjem vzhodu. Islam namreč izrecno prepoveduje uporabo vina, ne pa konoplje (6, 7). V Brazilijo so kajenje konoplje prinesli sužnji, ki so jih pripeljali iz Afrike portugalski trgovci v 17. stoletju. Portugalski naseljenci in staroselci niso prevzeli te navade zaradi uporabe drugih, bolj potentnih substanc (5).

V severni Ameriki so jo začeli uporabljati kot industrijsko rastlino že v dvajsetih letih 18. stoletja kot zdravilna učinkovina pa je bila zapisana v ameriško farmakopejo leta 1850. V začetku 19. stoletja je prišlo do prepovedi uporabe in uvoza, zaradi česar je bila nato konoplja uvrščena na seznam prepovedanih substanc. Prva ameriška država, ki je ponovno dovolila njeno uporabo v medicinske namene, je bila Kalifornija leta 1996. To se je v zadnjih letih močno razširilo tudi na druge ameriške države. Danes se v nekaterih državah dopušča tudi rekreativna raba (8, 9).

V Evropi se je konoplja v medicinske namene uporabljala že v 19. stoletju, vendar so jo pozneje opuščali zaradi učinkovitejših substanc (10). Danes je uporaba kanabinoidov v medicinske namene urejena v večini držav Evrope, le nekatere pa imajo urejeno tudi uporabo medicinske konoplje (vršičkov) (11).

3. ENDOKANABINOIDNI SISTEM

Endokanabinoidni sistem je bil odkrit v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (2). Razumevanje njegovega delovanja in njegov pomen kot nevromodulatorni sistem se iz leta v leto povečujeta. Endokanabinoidni sistem pri človeku sestavljajo endokanabinoidni receptorji, ligandi in encimi za njihovo sintezo in razgradnjo (12, 13).

3.1 ENDOKANABINOIDNI RECEPTORJI

Glavna kanabinoidna receptorja v človeškem telesu sta dva: kanabinoidni receptor 1 (CB1) in kanabinoidni receptor 2 (CB2).

Receptorji CB1 se nahajajo pretežno v osrednjem živčnem sistemu (CŽS) (možganska skorja, bazalni gangliji, mali možgani, hipokampus in jedra možganskega debla), deloma pa tudi na periferiji (vaginalni živec, zrele adipozne celice, reproduktivni organi) (12).

Receptori CB2 se nahajajo predvsem na periferiji, v imunskih in krvnih celicah, kjer delujejo imunomodulatorno. Prisotni so tudi v keratinocitih ter celicah mikroglije in žilju. Receptorji CB2 so zelo inducibilni, saj se njihovo število po poškodbi tkiva ali ob vnetju lahko zviša tudi za 100-krat (12).

Oba receptorja spadata v skupino z G-proteinom vezanih receptorjev. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev običajno zavira adanilatno ciklazo in stimulira z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK) ter vpliva na kalcijeve in kalijeve kanalčke. Učinki aktivacije receptorjev CB1 in CB2 se tako lahko odražajo

v številnih fizioloških procesih celice (sinaptični prenosi, transkripcija genov, celična giblivosit itn.).

V endokanabinoidni sistem štejemo tudi nekaj drugih receptorjev, kot sta npr. TRP (angl.: transient receptor potential channel) in PPAR (angl.: peroxisome proliferator activated receptors) (13).

Na receptorje endokanabinoidnega sistema se vežejo endogeni in eksogeni kanabinoidi.

3.2 ENDOGENI KANABINOIDI

Endogeni kanabinoidi so lipidni živčni prenašalci, ki se vežejo in aktivirajo endokanabinoidne receptorje. Najbolj raziskana sta anandamid (arahidonoletoletanolamid) in 2-arahidonol glicerol (2-AG). Oba imata prekursorja, ki sta vezana v celični membrani. V nasprotju z nevrotansmitorji, ki so že prej sintetizirani in shranjeni v celici, se ob aktivaciji celice (običajno preko enega izmed G-receptorjev ali ob depolarizaciji celice) endokanabinoida hitro sintetizirata in sprostita v medceličnino. S prisotnosti močnejših agonistov za kanabinoidne receptorje delujejo endogeni kanabinoidi kot antagonisti (13).

4 KONOPLJA IN KANABINOIDI

Konoplja se deli na tri glavne vrste in sicer navadna oz. industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L., ssp. *sativa*), indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. ssp. *indica*) in konoplja, avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* L. ssp. *ruderalis*). Z navzkrižnim križanjem so razvili pet kemotipov *C. sativa*. Kemotip I je tip rastline z visoko vsebnostjo THC, kemotip V ne vsebuje psihoaktivnih kanabinoidov, kemotipi II, III ter IV pa so vmesne različice s padajočo vsebnostjo psihoaktivnih kanabinoidov (14).

4.1 SPLOŠNE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV IN DRUGIH AKTIVNIH SUBSTANC KONOPLJE

Konoplja vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (flavonoidi, terpeni). Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta THC in CBD. Terpeni dajejo rastlini značilni vonj, vplivajo na propustnost hematoencefalne bariere in modilirajo afiniteto CB1 za THC (15). Tako vplivajo na analgetične in psihotropne učinke kanabinoidov. Flavonoidi imajo protivnetni in nevroprotektivni učinek, inhibirajo P450 v jetrih in tako vplivajo na farmakokinetiko THC (14).

4.1.1 THC

THC se veže na receptor CB1 in CB2 ter s tem vpliva na zaznavanje bolečine, spastičnost, slabost, nespečnost in izgubo teka. Večino svojih psihoaktivnih učinkov povzroča vezava na receptorje CB1, vezava na receptorje CB2 pa sproža predvsem imunomodulatorne učinke.

Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka THC sta omotičnost in utrujenost. Pogosti so tudi: palpitacije, tahikardija, vazodilatacija, abdominalna bolečina, evforija, zaspanost in motnje spanja, slabost, bruhanje, driska, suha usta, glavobol, motnje koncentracije, paranoidne reakcije, evforija, halucinacije. Pojavijo pa se lahko tudi mrzlica, hipotenzija, bolečine v mišicah, kašelj, potenje (16, 17, 18).

Neželene učinke lahko razvrstimo tudi med akutne in kronične.

Med akutne štejemo tiste, ki se pojavijo hitro po zaužitju (npr. napadi anksioznosti, euforija, občutek vznemerenosti, sedacija, paranoidne reakcije, disforija, dezorientacija, zmedenost, motnje zbranosti, omotica, vrtoglavica in miselna disociacija). Pojavi se lahko tudi tahikardija, ortostatska hipotenzija kar zviša tveganje za akutni koronarni sindrom in hemoragično kap (15, 19, 20).

Ob kronični uporabi, zlasti ob rekreativni rabi, se pri približno eni petini uživalcev kanabinoidov razvije odvisnost. Bolj ogroženi so moški, tisti, ki pogosto uporabljajo kanabinoide in tisti, ki začnejo z uporabo v mladosti. Med kronične zaplete štejemo tudi sindrom kanabinoidne hiperemeze, amotivacijski sindrom in depersonalizacijo zaradi dolgotrajne uporabe (21, 22, 23). Pogosti uživalci imajo tudi večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom testisov (24).

4.1.2 CBD

CBD je šibek agonist kanabinoidnih receptorjev. Ob prisotnosti THC deluje celo kot antagonist receptorjev CB1. Njegova glavna aktivnost ni posledica vezave na receptorje CB1 in CB2, ampak modulacija THC učinka. Tako zmanjšuje neželene učinke THC, deluje protivnetno, antioksidantno, nevroprotektivno, anksiolitično in protikonvulzivno (15).

Pri CBD so ugotavljali tudi antiproliferativno in proapoptično delovanje. Dokazan je in-vitro učinek na tumorske celice nekaterih rakov (rak dojke, debelega črevesja, možganskih tumorjev, rak prostate in drugih) (4). CBD vpliva na apoptozo prek zviševanja oksidativnega stresa v celici in tvorbo prostih radikalov. Prek receptorjev TRPV1/2 (na kationski kanalček vezan receptor poddružine 1 in 2), CB2 in GPR55 (z G-proteinom povezan receptor 55) zavira ERK-signalno pot, vpliva na remodelacijo citoskeleta in zavira migracijo celice (14). Vendar do zdaj ni objavljena nobena randomizirana klinična raziskava, ki bi dokazala klinično pomemben učinek na rakavo bolezen (3).

Neželeni učinki

Neželeni učinki CBD so: suha usta, zaspanost, utrujenost, hipotenzija in omotičnost. Pri visokih odmerkih (več kot 20 mg/kg) lahko nastopijo še: slabost, bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, somnolenca in patološki jetrni testi (15, 25, 26).

5. FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV

Farmakokinetika in farmakodinamika kanabinoidov sta odvisni od več dejavnikov, npr. od poti vnosa, odmerka, od načina uporabe itn. (12, 27, 28).

5.1 POTI VNOSA

Poti vnosa kanabinoidov so številne: peroralno, s kajenjem, vaporizacijo, oralno (aplikacija v ustno votlino), intranazalno, rektalno, dermalno in transdermalno. Vsak način vnosa ima svoje značilnosti, prednosti in slabosti (28, 30).

5.2 ABSORPCIJA

Kadar se THC uporablja peroralno, se psihoaktivne učinke zazna po 30–90 minutah, maksimalni učinek delovanja pa je dosežen 2–3 ure po zaužitju. Učinek traja 4–8 ur. V primerjavi z vaporencijskimi oblikami je pri peroralni uporabi začetek delovanja poznejši, serumske koncentracije v krvi so nižje, trajanje pa daljše. Absorpcija peroralnega odmerka je boljša, kadar se THC/CBD zaužije z mastnim obrokom (29).

5.3 DISTRIBUCIJA

Po absorpciji se kanabinoidi distribuirajo po celotnem telesu. Zaradi metabolizma prvega prehoda v jetrih le 10–20 % odmerka pride v sistemski krvni obtok (28, 30, 31). Največ THC se nalaga v maščobnem tkivu in organih z dobro prekrvavitvijo (možgani, srce, pljuča, jetra), močno pa so vezani tudi na plazemske proteine (28, 31).

5.4 METABOLIZEM

Večinoma presnova poteka v jetrih, vrsta in količina posameznih metabolitov pa sta odvisni od poti vnosa. V metabolizmu THC je vključen citohrom P450 (CYP2C9, CYP3A4).

5.5 IZLOČANJE

Najpomembnejši organ za izločanje kanabinoidov so jetra. Najpomembnejši metabolit zaradi svojih psihoaktivnih lastnosti je 11-hydroxy- Δ^9 -THC. Njegov razpolovni čas je 25–36 ur. Metaboliti THC se lahko odkrijejo v urinu še več tednov po zadnji uporabi (28, 31).

6. UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLNIKI Z RAKOM

6.1 OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA S KANABINOIDI

Kanabinoide v onkologiji uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja. Glavni namen je blaženje simptomov napredovale bolezni. Kanabinoidi ne predstavljajo prve linije zdravljenja za noben simptom, lahko pa se jih vključuje, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita.

Vedno najprej opravimo pregled bolnika, preučimo njegovo zdravstveno dokumentacijo, osebno in družinsko anamnezo, ocenimo koristi za bolnika in morebitno škodo ter se o tem z njim odkrito pogovorimo. Šele nato sledi priprava načrta zdravljenja. Kadar so na voljo druge možnosti zdravljenja motečega simptoma ali je velika verjetnost nastanka odvisnosti od kanabinoidov, se posvetujemo.

Pred začetkom zdravljenja z bolnikom sklenemo terapevtski dogovor, ki vsebuje tudi nadzor nad jemanjem kanabinoidov in seznanitev o varnem shranjevanju zdravila, da se prepreči uporaba drugim. V dogovoru navedemo tudi, da kanabinoidi vplivajo na delovne in vozne sposobnosti. Odločitev za zdravljenje s kanabinoidi, predpisani odmerki in potek zdravljenja skrbno zapisujemo v zdravstveno dokumentacijo bolnika (tabela 1) (15, 19).

Zdravljenje s kanabinoidi naj poteka po pravilu »začni nizko, zvišuj počasi in ostani nizko« (32). Za klinično pomemben učinek so lahko zadovoljivi že nizki odmerki kanabinoidov (15).

Tabela 1: Osnovna načela vodenja bolnika na zdravljenju s kanabinoidi.

Pred uvedbo zdravljenja s kanabinoidi je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih.
Bodite pozorni na morebitne kontraindikacije (tabela 2).
Vedno začnite titracijo z nizkimi odmerki, ki se jih postopno dviguje. Uporabljajte najnižje delujoče odmerke.
Pri načrtovanju zdravljenja se zavedajte, da se učinki zdravljenja s kanabinoidi lahko pokažejo šele po nekaj tednih.
Načrtujte redno spremljanje bolnikov na zdravljenju s kanabinoidi (učinek, neželeni sopojavi).
Opozorite bolnika na prepoved vožnje motornih vozil in upravljanja s stroji.

Tabela 2: Kontraindikacije.

KONTRAINDIKACIJE
Starost <18 let
Nosečnost, dojenje
Shizofrenija
Psihoze ob rekreativni uporabi
Resnejše srčno obolenje, aritmije
Akutna obolenja jeter in ledvic
Anamneza odvisnosti (alkohol, droge ...)

Pazljivost pri uporabi kanabinoidov je potrebna tudi ob sočasnem zdravljenju s sedativi ali hipnotiki, hipotenziji, močnem kajenju zaradi povečanja tveganja za razvoj arteritisa in uporabi močnih inhibitorjev in induktorjev CYP3A4.

Zaradi nepredvidenega vpliva kanabinoidov na delovanje človeka sta vožnja motornih vozil in upravljanje s stroji osebam pod vplivom THC prepovedani.

7. ZDRAVILA NA OSNOVI KANABINOIDOV

7.1 DOSTOPNOST ZDRAVIL S KANABINOIDI V SLOVENIJI

V Sloveniji je dostop do zdravil s kanabinoidi omogočen z magistralnimi zdravili, katerih sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost, kadar zelenega terapevtskega učinka pri posameznem bolniku ne more doseči z zdravili z dovoljenjem za promet (dovoljenju za promet z

zdravilom pogovorno rečemo registracija ali avtorizacija).

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni, da so neodvisni pristojni organi za zdravila ugotovili ustrezno, ponovljivo kakovost zdravila in koristnost njegove uporabe ob sprejemljivem tveganju.

V posebnih primerih je možen tudi uvoz oziroma vnos zdravil s kanabinoidi, ki v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, imajo pa ga v drugih državah. Skladno z določili Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14), na podlagi zahteve zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike ali inštituta, kadar se oceni, da pri določenih resnih zdravstvenih stanjih z zdravili z dovoljenjem za promet v Sloveniji ni mogoče doseči ustreznih terapevtskih učinkov, lahko Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) izda dovoljenje za uvoz oziroma vnos zdravila v Slovenijo za potrebe enega ali več posameznih bolnikov.

Zdravilo na osnovi kanabinoidov z dovoljenjem za promet v EU, ki je trenutno na voljo, se imenuje:

- Sativex oralno pršilo, ki vsebuje dva prečiščena ekstrakta konoplje (standardiziran delta-9-tetrahidrokanabinol in kanabidiol – kombinacija ima splošno ime nabiksimols) (18,)

Zdravila z dovoljenjem za promet v ZDA pa so:

- Marinol®, Syndros®, ki vsebujeta sintezni delta-9-THC (dronabinol) (16),
- Cesamet, ki vsebuje nabilon (17),
- Sativex oralno pršilo (18, 33),
- Epidiolex, ki vsebuje kanabidiol (25).

Za vsa navedena zdravila je mogoč vnos/uvoz, kot je opisano zgoraj.

Tabela 3: Seznam zdravil na osnovi kanabinoidov.

	ime zdravila	farmacevtska oblika	pot vnosa	začetek delovanja	trajanje učinka
SINTEZNI KANABINOIDI					
Kapljice s kanabinoidi (THC : CBD)	Magistralno zdravilo	Peroralne kapljice	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
Nabilon	Cesamet ®	Kapsule	Peroralno	60–90 min	8–12 ur
Dronabinol	Marinol ®	Kapsule	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
FITOKANABINOIDI					
Kanabidiol	Epidiolex ®	Peroralna raztopina	Peroralno		
Standardizirana ekstrakt s THC : CBD (nabiksimols)	Sativex ®	Oralno pršilo	Oralno	15–40 min	4–6 ur
Cvetni in plodni vršički medicinske konoplje	Magistralno zdravilo	Posušena rastlinska snov	Vaporizacija	5 min	2–4 ure

7.2 PERORALNA ZDRAVILA S KANABINOIDI

7.2.1 MAGISTRALNA ZDRAVILA

7.2.1.1 KAPLJICE S KANABINOIDI

Od leta 2014 je v Sloveniji dovoljeno predpisovati izolirane ali sintezno pridobljene kanabinoide. Kot magistralno zdravilo najpogosteje predpisujemo kapljice s kanabinoidi, ki vsebujejo kombinacijo THC in CBD (1, 34).

Indikacije za predpis kapljic s kanabinoidi so simptomi ob napredovalem raku (poglavje 8).

Optimalno razmerje med THC in CBD še ni povsem znano, zato to vprašanje ostaja predmet prihodnjih raziskav. Za lajšanje bolečine se običajno svetuje uporaba razmerja 1 : 1. V pozni fazi paliativnega podpornega zdravljenja, ko je izraženo kronično vnetje in z njim sočasno povezani številni simptomi (npr. inapetenca, hujšanje, nespečnost, bolečine, slabost), pa se svetuje uporaba razmerja 1 : 2 (1, 15, 32).

Tabela 4: Receptura za predpisovanje kapljic s kanabinoidi.

Receptura THC : CBD = 1 : 1	Receptura THC : CBD = 1 : 2
Dronabinol 0,25g	Dronabinol 0,25g
Kanabidiol 0,25 g	Kanabidiol 0,25 g
Miglyol ad 27,78 g	Miglyol ad 27,78 g
M.F.Sol.	M.F.Sol.
S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)	S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)

Zdravljenje začnemo z najmanjšimi odmerki in titriramo navzgor. V klinični praksi se je izkazal kot učinkovit začetni odmerek 3-krat dnevno 10 kapljic (1 kapljica vsebuje 0,25 mg THC), kar je 7,5 mg THC dnevno. Po potrebi titriramo do 3-krat dnevno 50 kapljic, kar je 37,5 mg THC dnevno, kar je maksimalni odmerek (slika 1).

Sledi štiri tedensko obdobje poskusnega zdravljenja. Če je bolnik s takim zdravljenjem zadovoljen, nadaljujemo zdravljenje s kanabinoidi. Po potrebi lahko odmerek zmanjšujemo ali povečujemo.

Zdravljenje ukinemo, če se pojavijo moteči neželeni učinki ali če ne dosežemo znižanja simptoma za vsaj 30 % pri uporabi najvišjega dnevnega odmerka v 4–6 tednih. Zdravljenje s kanabinoidi naj bi se prekinilo tudi ob znakih akutne psihotične reakcije. Kažejo se v spremenjenem mišljenju in obnašanju bolnika, to je z izgubo stika z realnostjo, izgubo spomina, nezmožnostjo zbranosti, s halucinacijami ali samomorilnimi mislimi.

Če se pri bolniku razvijejo znaki motnje v uporabi kanabinoidov (angl. »cannabis use disorder«), se posvetujemo s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

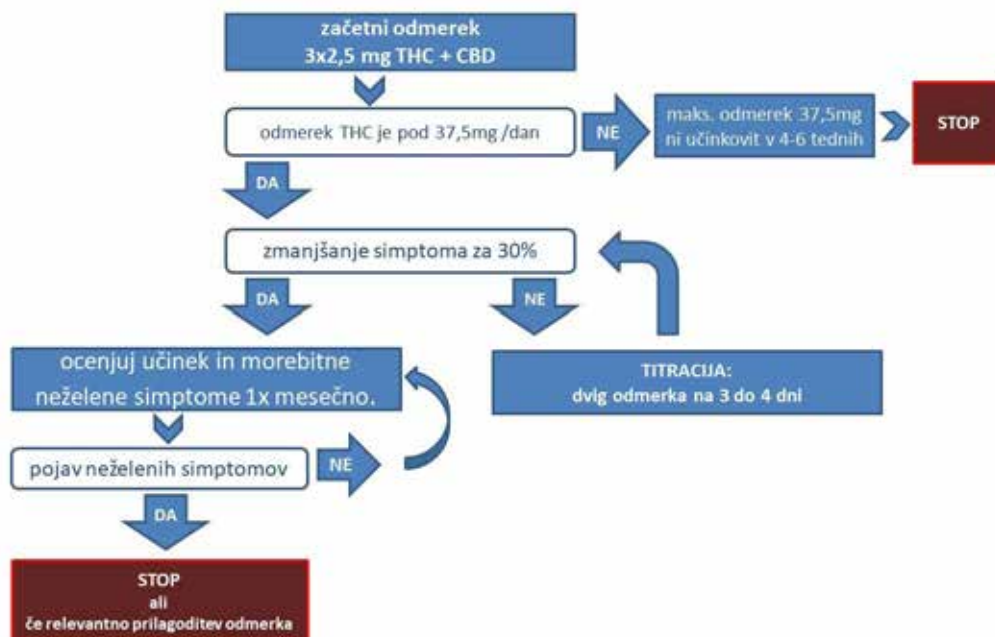
7.2.2 INDUSTRIJSKA ZDRAVILA

7.2.2.1 KANABINOIDI V OBLIKI KAPSUL

V nekaterih državah sta na voljo tudi sintezna kanabinoidna zdravila v obliki kapsul (dronabinol – Marinol® in nabilon – Cesamet®) (tabela 3). V Sloveniji Marinol® in Cesamet® nimata dovoljenja za promet z zdravilom. Po zaužitju je začetek delovanja v 30–60 minutah in traja 4–6 ur pri dronabinolu ter 8–12 ur pri nabilonu (31). Uporaba in titracija potekata, kot je prikazano na sliki 1.

Slika 1: Titracija peroralnih kanabinoidov.

TITRACIJA PERORALNIH KANABINOIDOV



7.2.2.2 KANABINOIDI V OBLIKI ORALNEGA PRŠILA

Zdravilo z naravnima prečiščenima ekstraktoma konoplje (nabixsimols) v obliki oralnega pršila ima dovoljenje za promet z zdravilom le v nekaterih državah Evrope, ne pa tudi v Sloveniji. Kljub temu je za posamično zdravljenje možen uvoz oziroma vnos zdravila (poglavje 7.1).

Ob uporabi pršila se THC in CBD absorbirata prek ustne sluznice. Začetek delovanja je že v 15–40 minutah in traja 2–4 ure. Ta pot vnosa je zelo primerna za hitro titracijo odmerka THC (27).

Oralno pršilo Nabixsimols uporabljajo bolniki v velikem razponu dnevnih odmerkov, od 1 odmerka (1 razpršek je 100 μ L in vsebuje 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD) do 16 odmerkov dnevno (43,2 mg THC + 40 mg CBD). Titracijo odmerka THC z nabixsimolsom izvajamo počasi kot kaže slika 2. Prvi dan naj bolnik začne zdravljenje z enim odmerkom zjutraj in popoldne, bukalno ali pod jezik. Če ni učinka po nekaj dneh, se doda po en dodatni odmerek dnevno do ustreznega učinka oziroma pojavov neželenih učinkov. Maksimalni dnevni odmerek je 16 razprškov (43,2 mg THC/dan). Največ bolnikov potrebuje med 8–12 razprškov. Odmerki naj bodo razporejeni preko dneva z najmanj 15-minutnimi presledki. Ob neželenih učinkih (omotica, drugi simptomi CŽS,...) odmerkov ne povečujemo več.

7.3 KANABINOIDI, KI SE UPORABLJAJO Z UPARJANJEM (VAPORIZACIJO)

V tujini je za tako uporabo na voljo več vrst medicinske konoplje – cvetnih in plodnih vršičkov rastline konoplje z različnimi vsebnostmi THC (od 1 do 22 odstotkov) in CBD (od 0,05 do 9 odstotkov). Za medicinsko uporabo je primerna le konoplja, ki ustreza standardom farmacevtske kakovosti in v primerih uparjevanja le z ustreznim, certificiranim uparjalnikom (35).

V Sloveniji je medicinsko konopljo dovoljeno predpisovati na

poseben recept v dvojniku kot magistralno zdravilo, vendar taka uporaba še ni vpeljana v rutinsko uporabo.

Prednost take uporabe je hiter učinek, saj prvi učinki nastopijo že po 5 minutah in trajajo 3–4 ure. Biološka uporabnost pri taki uporabi je večja od peroralne in podobna kot pri kajenju. Glavna razlika med uparjanjem in kajenjem je, da se pri vaporizaciji izloča manj toksičnih produktov. Kajenje konoplje prinaša tudi druge zaplete, znane pri kajenju tobaka, zato se kajenje konoplje močno odsvetuje (36).

Titracija je zahtevna in jo izvajamo zelo postopoma. Enkratna količina konoplje, ki jo bolnik vstavi v uparjalnik, je odvisna od vsebnosti THC v konoplji in vrste pripomočka. Giblje se od 50 do 500 mg konoplje, ki lahko vsebuje do 22 % THC (31). Pri taki uporabi je zato zelo pomembno dodatno znanje o titraciji medicinske konoplje z uparjanjem. S spreminjanjem količine konoplje, vsebnosti THC, temperature v uparjalniku ter globine vdiha in hitrosti izdiha titriramo odmerek, ki ima želeni učinek in nima učinka na kognitivne funkcije bolnika.

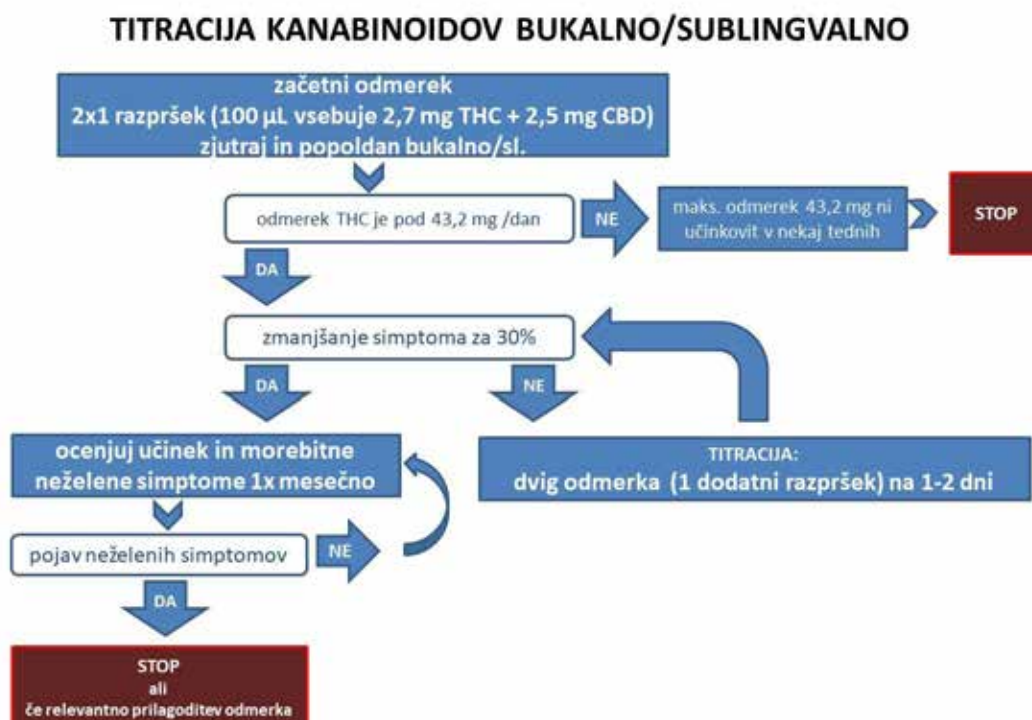
8. INDIKACIJE ZA UPORABO KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

Kanabinoidi se pri bolnikih z rakom uporabljajo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja (37). Pred uvedbo zdravljenja je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih kot je razvidno iz tabele 1 (15, 38).

8.1 UPORABA KANABINOIDOV PRI LAJŠANJU SIMPTOMOV RAKA

Kanabinoidi niso nikoli zdravila prvega izbora. Uporabljamo jih le pri refraktarnih simptomih, torej kot tretjo ali četrto izbiro (19, 31). Ker je malo dobro zastavljenih raziskav, je večina podatkov iz metaanaliz, vendar tudi ti ne nudijo vedno trdnih zaključkov, zato

Slika 2: Titracija kanabinoidov v obliki pršila.



še vedno obstaja klinična negotovost o pravilni uporabi kanabinoidov in pravih indikacijah. V nadaljevanju so naštetih posamezni simptomi in podatki iz različnih virov glede učinkovitosti zdravljenja s kanabinoidi (15, 31, 39, 40, 41, 42, 43).

8.1.1 BOLEČINA

Raziskav s področja uporabe kanabinoidov pri bolnikih z bolečino je veliko. Največkrat sta bila za lajšanje bolečine uporabljena oralno pršilo nabixsimols ali kajenje marihuane. Večinoma so bolniki jemali kanabinoide sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje bolečine. Bolečina se je zmanjšala, vendar ne statistično pomembno glede na placebo. Kanabinoidi niso izboljšali bolnikove ocene kakovosti življenja. Veliko bolnikov je prenehalo tako zdravljenje, zaradi nezadostnega analgetičnega učinka in/ali neželenih učinkov kot so: slabost, oslabeledost, spremenjeno vedenje, halucinacije in vazovagalna reakcija (39, 44).

Kanabinoidi in opioidi delujejo sinergistično na nocicepcijo, kar so dokazali že v pred kliničnih raziskavah. Leta 2015 pa je metaanaliza do takrat opravljenih raziskav pokazala, da so kanabinoidi lahko koristni za zdravljenje bolnikov s kronično bolečino zaradi raka, predvsem pri bolnikih z nevropatsko bolečino in bolečino zaradi spazmov pri multipli sklerozi (39). Dodatek kanabinoidov pri zdravljenju bolečine bi lahko tako vsaj teoretično zmanjšal potrebo po opioidih in s tem njihove neželene učinke. Nekatere klinične raziskave namreč tega učinka niso uspele potrditi (31, 40). Uvajanje kanabinoidov pri bolnikih s kronično bolečino naj poteka v več korakih, kot je prikazano na slikah 1–2 (31).

PRIPOROČILO

Bolečino pri bolnikih z napredujočim rakom lahko zdravimo z dodatkom kanabinoidov, vendar le, če s standardnimi zdravili in s postopki ne dosežemo zadovoljivega olajšanja bolečine. Presojte o tem mora opraviti specialist ustrezne stroke. Prvi izbor v zdravljenju bolečine še vedno predstavljajo zdravila, ki imajo jasno potrjeno indikacijo lajšanja bolečine, kanabinoidi pa prihajajo v poštev v poznejših linijah (45).

8.1.2 APETIT IN IZGUBA TEŽE

Izguba apetita in upad telesne teže sta pogosta simptoma napredujočega raka (46). Čeprav iz rekreativne uporabe kajenja konoplje poznamo vpliv na povečan apetit, takega učinka pri bolnikih z rakom niso dokazali.

Izvedenih je bilo sicer nekaj raziskav s peroralnimi kanabinoidi, ki kažejo nasprotujoče si rezultate. Nekaj manjših raziskav je ugotovilo izboljšanje apetita in v nekaterih primerih tudi zvišanje telesne teže (47, 48). Randomizirana dvojno slepa raziskava, v kateri so primerjali uporabo izvlečka konoplje s THC in placebo, pa ni pokazala izboljšanja apetita in povečanja telesne teže (49). Tudi v primerjavi z megestrol acetatom ni bilo ugotovljenega pomembnega izboljšanja apetita (50). Zato je zaključek vseh do zdaj izpeljanih raziskav, da kanabinoidi pri bolniku z rakom ne pripomorejo pomembno k pridobivanju apetita in telesne teže (15, 19, 24, 40, 41, 51), čeprav lahko pri posameznikih izboljšajo čut okusa in voha ter pripomorejo k večjemu užitku pri hranjenju (24).

Sistematični pregledi in metaanalize do zdaj izvedenih raziskav ocenjujejo kakovost dokazov kot zelo nizko (41).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za namen izboljšanja apetita in povečanja telesne teže je nizka. Kanabinoidov

zato v ta namen ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora.

8.1.3 SLABOST IN BRUHANJE

S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje (CINV = chemotherapy induced nausea and vomiting) sta simptoma, ki se ju bolniki zelo bojijo (52). Poznamo akutno, pozno in anticipatorno slabost in bruhanje. Večina slabosti je dobro uravnava s standardnimi kombinacijami antiemetikov (5-HT3 antagonist, NK1 antagonist, kortikosteroidi), obstaja pa podskupina bolnikov, pri katerih bi svoje mesto lahko imeli tudi kanabinoidi.

Raziskav na temu področju je sorazmerno veliko, vendar jih je večina z nizko stopnjo dokazov (15, 19, 24, 41, 53). Metaanaliza raziskav iz leta 2008 je pokazala, da so kanabinoidi učinkovitejši kot placebo in nevroleptiki, vendar analiza ne vključuje novjših študij (54). V novejši metaanalizi so opozorili na veliko verjetnost pristranskosti v starejših študijah in raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov pri CINC ocenili kot nizko (39). Danes vemo, da so kanabinoidi enako učinkoviti pri preprečevanju pozne slabosti kot ondansetron in da z ondansetronom nimajo sinergističnega delovanja (55). Izkušnje pa nakazujejo učinkovitost tudi pri anticipatorni slabosti (56).

Na področju lajšanja slabosti in bruhanja so potrebne dodatne raziskave v kombinaciji z novjšimi antiemetiki (24).

PRIPOROČILO

Kanabinoide lahko uporabljamo za preprečevanje pozne slabosti in bruhanja, kadar standardna terapija ne učinkuje. Kanabinoidi so lahko učinkoviti za anticipatorno slabost, vendar se uporaba priporoča šele kot drugi izbor (po benzdiazepinih).

8.1.4 NESPEČNOST

Glede na znane podatke kanabinoidi nimajo učinka na spanje pri bolnikih z rakom. So pa raziskave pokazale ugoden učinek na spanje pri bolnikih s kronično bolečino in z multiplo sklerozo (15, 24, 40, 41, 53).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje nespečnosti je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.1.5 ANKSIOZNOST IN DEPRESIJA

Uporabo kanabinoidov za to indikacijo pri bolnikih z rakom ne podpira nobena raziskava. V nekaterih raziskavah se kaže celo trend k poslabšanju teh simptomov. Trend pozitivnega vpliva na prestrašenost so opazili pri nekaterih raziskavah pri bolnikih s kronično bolečino in socialno anksiozno motnjo (15, 19, 24, 40, 53).

PRIPOROČILO

Dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje anksioznosti in depresije ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.1.6 VPLIV NA KAKOVOST ŽIVLJENJA

Zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja je eden glavnih ciljev paliativne oskrbe. Kljub temu so le redke raziskave ocenjeva-

le vpliv uporabe kanabinoidov na kakovost življenja. Večina raziskave ni dokazala vpliva na izboljšanje kakovosti življenja pri bolnikih z rakom (40, 41). Izboljšano kakovost življenja je ugotovila le ena raziskava na neizbrani populaciji bolnikov z rakom (15).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov na kakovost življenja je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.2 UPORABA KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Na podlagi raziskav, ki so ugotovljale močno izražene kanabinoidne receptorje v nekaterih rakasto spremenjenih celicah, so se začela vprašanja glede vpliva kanabinoidov na rast rakave celice. Večina do zdaj izvedenih raziskav je bila izvedena na celičnih linijah ali na laboratorijskih živalih, kliničnih raziskav na človeku pa skoraj ni bilo. Raziskave, ki so bile izvedene na človeku, so bile slabše zasnovane in izvedene na majhnem številu bolnikov. Dokazov za protitumorsko uporabo kanabinoidov in tako klinično uporabo kanabinoidov z namenom zdravljenja raka zato ni (3, 4).

PRIPOROČILO

Dokazov o klinični učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje raka ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

9. NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje s kanabinoidi je ob pravilni uporabi sorazmerno varno in ne povzroča veliko neželenih učinkov. Pri dobri tretjini bolnikov se pojavijo resni neželeni učinki, slaba petina bolnikov pa zaradi neželenih učinkov zdravljenje opusti (15). Največ neželenih učinkov je posledica delovanja THC. Vloga CBD je

modulacija delovanja THC. Neželeni učinki THC so odvisni od odmerka in ustrezne titracije. S titracijo »začni nizko, dviguj postopno, ostani nizko« lahko uspešno izkoristimo sposobnost hitre adaptacije in tolerance telesa na psihoaktivne učinke, medtem ko sočasne tolerance na sam učinek ni. Učinkovitost THC ostaja pri zdravljenju simptomov dolgo časa (57).

10. INTERAKCIJE KANABINOIDOV Z ZDRAVILI

Interakcija med zdravili je definirana kot sprememba farmakološkega ali kliničnega odgovora na zdravilo, zaradi sočasnega jemanja drugega zdravila (58). Poznamo farmakokinetične interakcije, ki se merijo s spremembami farmakokinetičnih parametrov, in farmakodinamične interakcije, pri katerih sočasno uporabimo zdravila z enakim ali nasprotujočim učinkom. Interakcija lahko zveča ali zmanjša učinek zdravila, lahko pa pripelje do nepričakovanih neželenih učinkov (15, 59).

THC in CBD se presnavljata prek CYP-encimov, torej sta substrata CYP-encimov. THC predvsem prek CYP3A4 in CYP2C9, CBD pa preko CYP3A4 in CYP2C19. Inhibitorji ali induktorji encimov CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C19 bodo spremenili sistemsko izpostavljenost THC-ju in CBD-ju.

THC in CBD sta hkrati tudi inhibitorja encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Zato ob njihovi uporabi lahko pričakujemo višje serumske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov (59).

Med pomembnejšimi farmakodinamskimi interakcijami kanabinoidov je pomembno izpostaviti kombinacije z zaviralci osrednjega živčevja (hipnotiki, anksiolitiki, sedativi, opiodi, tricikličnimi antidepresivi, alkohol), ki povečajo neželene učinke na ČŽS, kot so: zaspanost, zmedenost, sedacija. Opisane so tudi mogoče interakcije z varfarinom (60).

Pred kratkim pa je bila objavljena je tudi retrospektivna opazovalna študija, v kateri se nakazuje, da konoplja mogoče zmanjšuje učinkovitost imunoterapije (61).

Tabela 5: Profil neželenih učinkov – Sativex® (18).

Neželeni učinek	ZELO POGOSTO ≥ 1/10	POGOSTO ≥ 1/100 do < 1/10	REDKO ≥ 1/1000 do < 1/100
Utrujenost/Zaspanost	X		
Vrtoglavica	X		
Suha usta		X	
Prebavne motnje (zaprtje, driska)		X	
Anksioznost		X	
Depresija		X	
Slabost		X	
Vpliv na kognitivne dejavnosti		X	
Evforija		X	
Meglen vid		X	
Glavobol		X	
Vpliv na apetit (+/-)		X	
Hipotenzija/Hipertenzija			X
Psihoza/Paranoja			X
Tahikardija (po fazi titracije)			X
Palpitacije			X
Ataksija/Izguba koordinacije			X
Hiperemeza			X
Driska			X

11. DODATNA OPOZORILA

Konoplja in njeni pripravki so v današnjem času ena izmed najpogostejše zlorabljenih substanc. Tako tudi številni bolniki z rakom posegajo po kanabinoidnih pripravkih, ki so pogosto pripravljene v nenadzorovanih pogojih. Ob tem se je treba zavedati nevarnosti take uporabe, saj taki pripravki ne morejo zagotavljati ne učinkovitosti in ne varnosti.

Akutna toksičnost

Letalni odmerek (LD50) THC je trenutno ocenjen na 30 mg/kg. Dolgo ni bilo poročil o smrtih zaradi prevelikega odmerka, leta 2014 pa sta bila v kratkem času objavljena dve taki smrti (). Ob uporabi vedno bolj koncentriranih pripravkov s THC, ki se pojavljajo na nezakonitemu trgu, je to lahko razlog za zaskrbljenost. Odmerki, ki se predpisujejo v okviru zdravljenja simptomov napredovalega raka so daleč od letalnih odmerkov.

Pozna toksičnost

Nobena raziskava ni spremljala učinkovitosti in neželenih učinkov pri dolgotrajni medicinski uporabi pri bolnikih z rakom, to je več mesecev ali let. Potrebne so nadaljnje raziskave, izvedene v skladu s predpisanimi farmacevtsko-medicinskimi znanstvenimi standardi, v katerih bodo spremljali večje število bolnikov daljše obdobje (39).

LITERATURA

- Červek JA. Uporaba kanabinoidov onkologiji. *Farm vestn.* 2016; 67: 80–86.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090):1946–9.
- Grošelj B, Oražem M, Kovač V. Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica? *Onkologija.* 2018; 1(22): 8–11.
- Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as Anticancer Drugs. *Adv Pharmacol.* 2017; 80: 397–436.
- Kočevar Glavač N. Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov. *Farm vestn.* 2016; 67: 63–68.
- Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A, et al. Early medical use of cannabis. *Nature* 1993; 363: 215.
- Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol.* 2017; 8: 108.
- Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017; 42(3): 180–188.
- Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci.* 2018; 15(12): 1286–1295.
- Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, ur. *Marihuana and Medicine.* Humana Press Inc. NJ; 1999.
- Ran A, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med.* 2018; 49: 2–6.
- Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn.* 2015; 84: 456–471.
- Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system, *Biol Psychiatry.* 2016; 79(7): 516–525.
- Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018.
- Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med.* 2018; 7(4): 463–477.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Marinol. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Cesamet. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Sativex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc
- Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician.* 2018; 64(2): 111–120.
- Drevenšek G. In: Toksični učinki kanabinoidov v srčno-žilnem sistemu. Zbornik 4. kongresa slovenskega toksikološkega društva. 2019. Available from: <http://tox.si/wp-content/uploads/2019/01/Zbornik4kongslotox2019-e-zbornik.pdf>.
- Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(25): 4112–8.
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol.* 2017; 13(1): 71–87.
- Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. *Prev Sci.* 2018; 19(2): 117–126.
- Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019; 28(3): 285–296.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Epidolex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 2017; 7(2): 61–76.
- Savage S, Sandoval AR, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain.* 2016; 17(6): 654–68.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1770–804.
- Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicine. *Am J Transl Res* 2016; 8(8): 3448–59.
- Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled

- smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(12): 1579–92.
31. Abramovici H, Lamour SA, Mammen G. Health Canada. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018.
 32. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.
 33. Sativex oromucosal spray. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/pil
 34. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67: 91–96.
 35. JAZPM. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.formularium.si/brezplacne-vsebine/cvet-konoplje/
 36. Madras, BK, (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO expert committee on drug dependence.
 37. Martin Mücke et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9: 220–234.
 38. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016; 23(6): 398–406.
 39. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473.
 40. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. *Schmerz*. 2016; 30: 25–36.
 41. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 220–234.
 42. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(38): 627–634.
 43. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.
 44. Health products regulatory authority. Cannabis for medical use. A scientific review. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.gov.ie/en/collection/fb8912-cannabis-for-medical-use/?referrer=/wp-content/uploads/2017/02/hpra-report-final.pdf/
 45. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015; 313(24): 2474–83.
 46. Tchekmedyan NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992; 49, Suppl 2: 3–7.
 47. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10: 14–8.
 48. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695–700.
 49. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexiacachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–400.
 50. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567–73.
 51. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(7): 807–812.
 52. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69: 515–33.
 53. Abrams ID. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 7–11.
 54. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008; 17 (5): 431–443.
 55. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(3): 533–43.
 56. Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav*. 2006; 87(1): 66–71.
 57. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015; 16(12): 1233–1242.
 58. Thanacoody HKR. Drug interactions. V: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012; 50–62.
 59. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel)*. 2019 Mar; 6(1): 3.
 60. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 124(1): 28–31.
 61. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019; 24(4): 549–554.
 62. Hartung B, Kaufenstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int*. 2014; 237: e11–3.



Več na
foundationmedicine.si

OBŠIREN VPOGLED ZA NAČRTOVANJE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA¹⁻⁶

Odkrijte možnosti visoko kakovostnih storitev obširnega genomskega profiliranja FoundationOne®, ki olajšajo odločitev o najustrežnejšem zdravljenju za posameznega bolnika z rakom, v različnih kliničnih stanjih.⁴⁻⁶

 **FOUNDATIONONE® CDx**

 **FOUNDATIONONE® LIQUID**

 **FOUNDATIONONE® HEME**

Vir: 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/6Rt6csmCPuaguuqmg2iY8/e3a9b0456ed71a55d2e4480374695d95/FoundationOne_CDx.pdf. 5. FoundationOne® Liquid Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/3SPYAcBGdQAEmsOqMyKUog/d0eb51659e08d733bf39971e85ed940d/F1L_TechnicalInformation_MKT-0061-04.pdf. 6. FoundationOne® Heme Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/zBxaQC12cScqgsEk8seMO/abf6133874f1e5929403f66d90c3b900/F1H_TechnicalInformation_06_digital.pdf.

Informacija pripravljena: oktober 2019. Samo za strokovno javnost.
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13g, 1000 Ljubljana
rocheprotiraku.si / foundationmedicine.si

 **FOUNDATION
MEDICINE®**



Sarkomi: klinična pot

Care pathway in sarcomas

Novak Marko¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Novak Marko, dr. med.

E-mail: mnovak@onko-i.si

Poslano / Received: 2.10.2019

Sprejeto / Accepted: 6.10.2019

doi:10.25670/oi2019-015on

IZVLEČEK

Za uspeh zdravljenja bolnikov s sarkomi je odločilnega pomena prvo zdravljenje, zato naj tumor ostane nedotaknjen. Ključna je napotitev bolnikov v referenčni center za sarkome, v katerem naj potekata diagnostika in zdravljenje. Prvo operacijo naj opravi sarkomski kirurg v referenčnem centru. Onkološki inštitut Ljubljana edini izpolnjuje pogoje za referenčni center za sarkome mehkih tkiv v Sloveniji. Ortopedska klinika Ljubljana je ob sodelovanju z Onkološkim inštitutom Ljubljana referenčni center za zdravljenje bolnikov s sarkomi kosti. Ob odsotni diagnozi rakave bolezni so za sarkom mehkih tkiv na trupu in udih sumljivi tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo, vsi tumorji pod fascijo, ne glede na velikost, in povrhnji tumorji, večji od 5 cm, v retroperitoneju pa tumorji, ki vsebujejo maščobo. Bolniki s tumorjem, sumljivim za sarkom mehkih tkiv oziroma potrjenim sarkomom, bodo imeli najboljše možnosti, če bodo napoteni na Onkološki inštitut v Ljubljano. Pri radiološko ugotovljeni leziji, sumljivi za primaren malignen tumor kosti, pa, če bodo napoteni na Ortopedsko kliniko v Ljubljano.

Ključne besede: sarkom, multidisciplinarni tim, referenčni center, zdravljenje

ABSTRACT

First treatment is crucial in the management of sarcoma patients, therefore it is essential to refer these patients to sarcoma centre. Diagnostic procedures and treatment have to proceed in sarcoma centre. First resection of the tumor has to be performed by a sarcoma surgeon. Institute of Oncology Ljubljana is the only referral centre for soft tissue sarcoma patients and Department of Orthopaedic surgery of the Ljubljana University Medical Centre is the only referral centre for bone sarcoma patients in Slovenia. In the absence of a diagnosis of malignant disease, rapidly growing and/or painful tumors, all tumors deep to fascia and superficial tumors larger than 5 cm are suspicious for soft tissue sarcoma of the trunk and limbs; in retroperitoneum, tumors containing fat are suspicious for sarcoma. Patients with the tumor suspicious for soft tissue sarcoma or proven sarcoma should be referred to the Institute of Oncology Ljubljana. Patients with the radiologic bone lesion suspicious for bone sarcoma should be referred to the Department of Orthopaedic surgery of the Ljubljana University Medical Centre.

Key words: sarcoma, multidisciplinary team, referral centre, treatment

UVOD

Sarkomi sodijo med redke rake. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti. So heterogena skupina; poznamo več kot 80 histoloških podtipov (1, 2). Nekateri rastejo počasi in so lokalno agresivni, drugi rastejo hitro in kmalu zasevajo. Groba incidenčna stopnja za leto 2014 je v Sloveniji za SMT znašala 4,8/100.000 prebivalcev, za sarkome kosti pa 0,5/100.000 prebivalcev. V tem letu je bilo v Sloveniji registriranih 98 novih primerov (3), kar je največ do zdaj. Pojavljajo se kjer koli v telesu. Približno polovica jih zraste na spodnjih udih, tretjina pa v retroperitoneju, medenici in v trebuhu. Temeljno zdravljenje je kirurško.

KLINIČNA POT

Klinična slika je neznčilna. Tumorji mehkih tkiv se kažejo z rastočo bulo in nespecifičnimi težavami. Globoki (npr. retroperitonealni) so včasih odkriti naključno. Klinično razlikovanje

med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv je nezanesljivo. Razmerje v pogostosti med

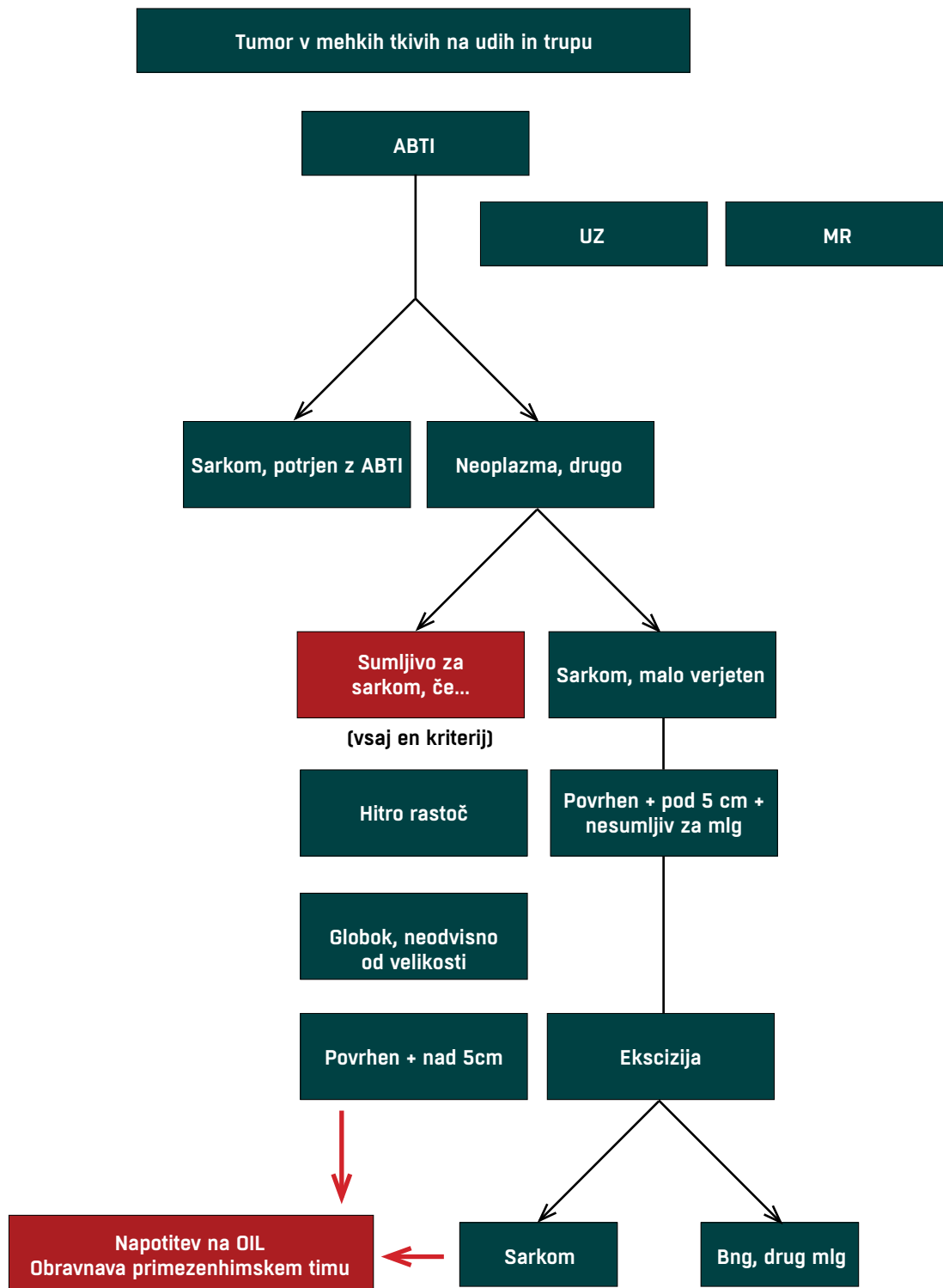
njimi je vsaj 100 : 1 v prid benignih. Tumorji kosti se najpogosteje kažejo z bolečino, oteklino, s patološkim zlomom, z motnjo gibljivosti ali nevrološkimi izpadi (4).

Tumorji na trupu in udih so ob odsotni diagnozi druge rakave bolezni sumljivi za SMT (Slika 1), če je izpolnjen vsaj en pogoj (4):

1. vsi tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo;
2. povrhnji tumorji (nad fascijo), večji od 5 cm;
3. vsi globoki tumorji (pod fascijo), ne glede na velikost.

Priporočena je aspiracijska biopsija tumorja s tanko iglo (ABTI), od slikovnih preiskav pa ultrazvok (4). Odvisno od velikosti in lokalizacije tumorja pride v poštev tudi magnetna resonanca. Druge preiskave (npr. biopsijo z debelo iglo) opravimo v referenčnem centru.

Slika 1: Diagnostični algoritem tumorjev mehkih tkiv udov in trupa.



ABTI - aspiracijska biopsija s tanko iglo, UZ - ultrazvok, MR - magnetna resonanca, bng - benigno, mlg - maligno, OIL - Onkološki inštitut Ljubljana.

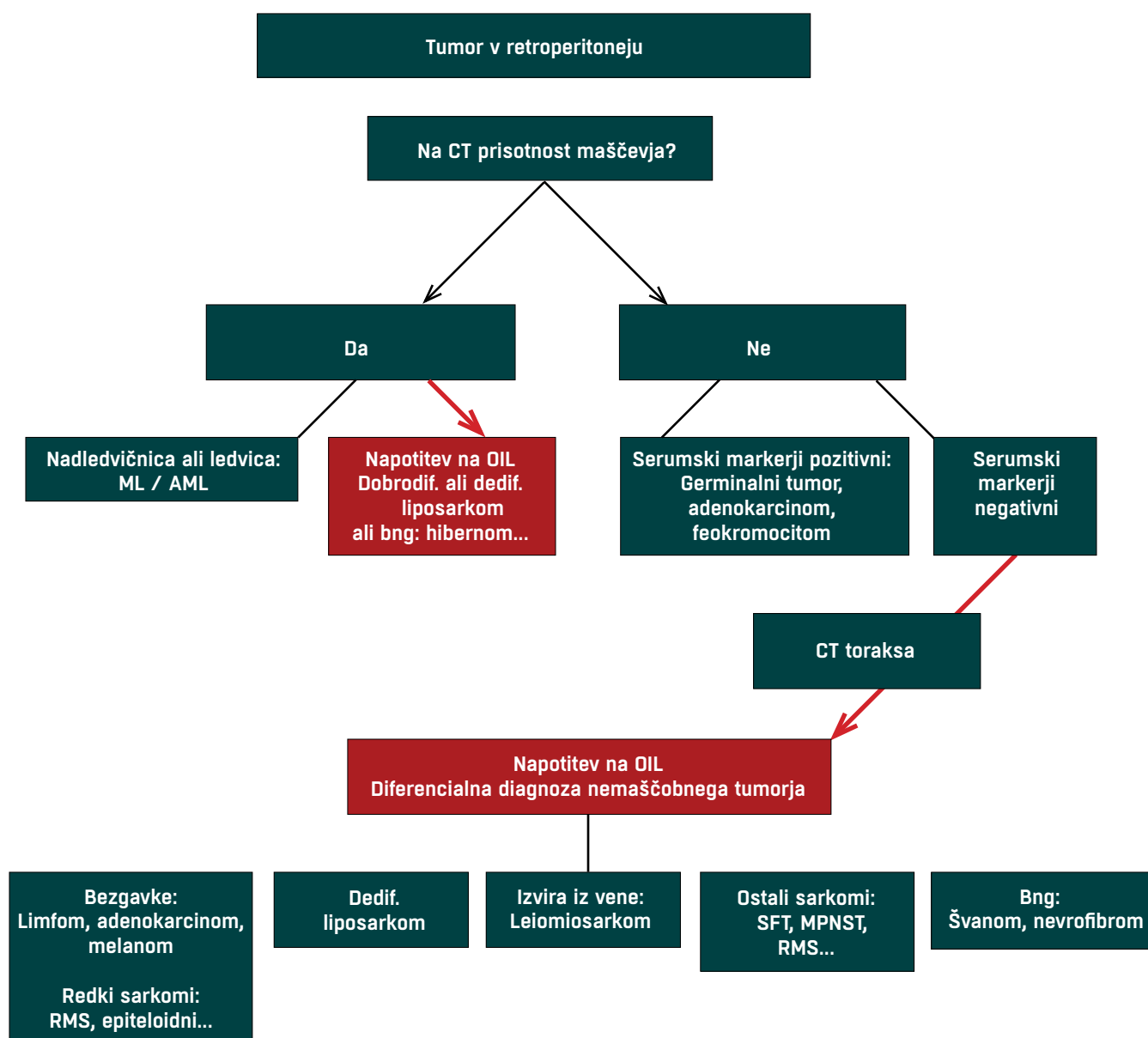
Tumori v retroperitoneju pa so sumljivi za sarkom (Slika 2) (5):

1. če imajo maščoben del;
2. ob solidnem tumorju, če so tumorski markerji negativni.

Referenčni center za sarkome mora izpolnjevati naslednje pogoje (1, 2): imeti mora multidisciplinarni tim (MDT) za sarkome, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov skladno s smernicami, obravnavo novih primerov tedensko

na multidisciplinarnem konziliju, obravnavo in zdravljenje zadostnega števila primerov letno, beleženje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, možnost izobraževanja in izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja v onkoloških združenjih (npr. EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, CTOS – Connective Tissue Oncology Society, EMSOS – European Musculo Skeletal Oncology Society, TARPSWG – Transatlantic Australasian Retroperito-

Slika 2: Diagnostični algoritem retroperitonealnih tumorjev (po Messiou C, et al.(5)).



ML - mielolipom, AML - angiomiolipom, bng - benigno, RMS - rabdomiosarkom, SFT - solitarni fibrozni tumor, MPNST - maligni tumor ovojnic perifernega živca, OIL – Onkološki inštitut Ljubljana.

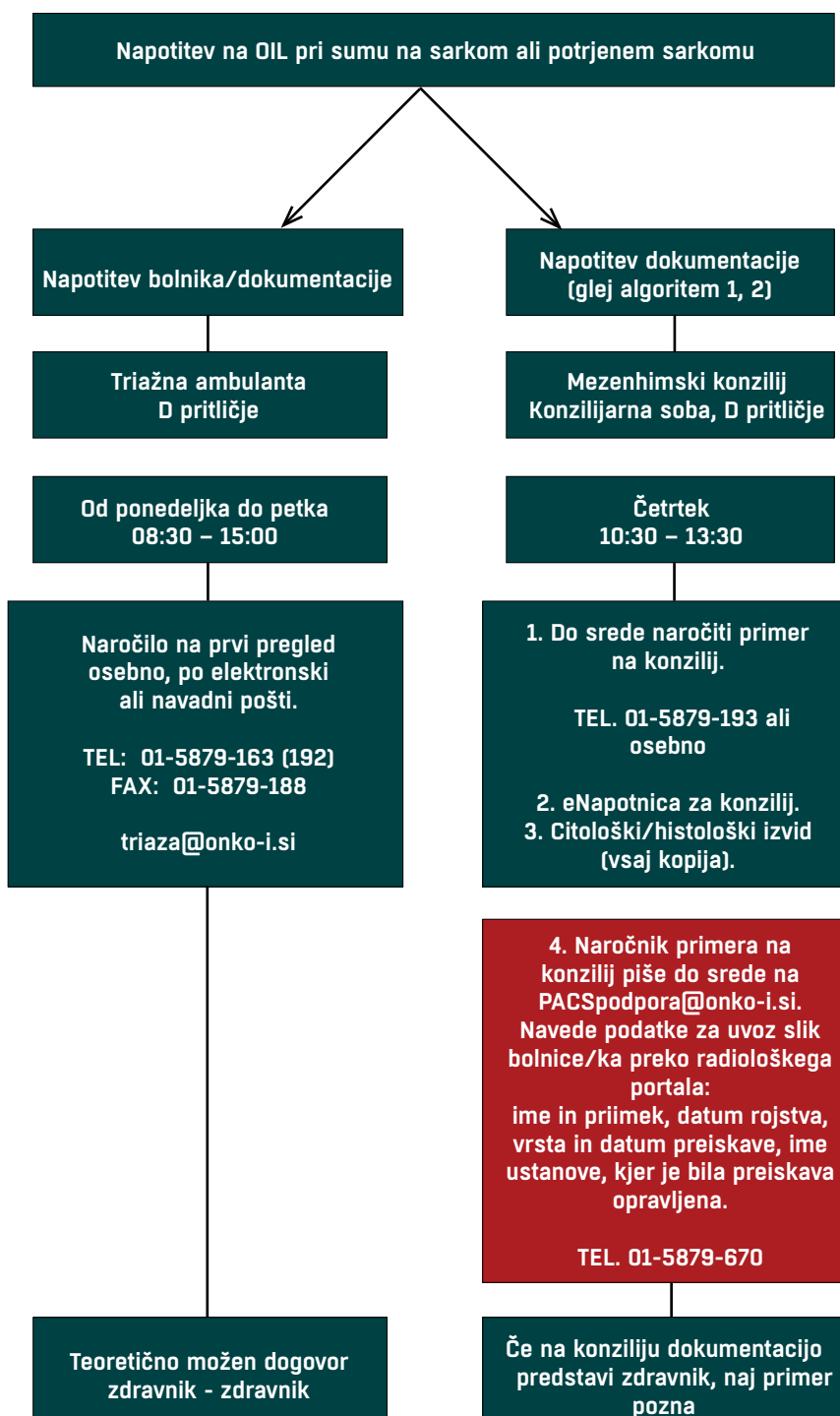
neal Sarcoma Working Group ...). Edina bolnišnica v Sloveniji, ki izpolnjuje te pogoje, je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) (4).

Bolniki imajo najboljše možnosti za ozdravitev in čim boljšo kakovost življenja po zdravljenju, če so ob sumu na sarkom ali potrjenem sarkomu napoteni v obravnavo k MDT na OIL (Slika 3). MDT za sarkome sestavljajo specialisti: radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt, vsi usmerjeni v obravnavo bolnikov s sarkomi. Skladno s smernicami pred prvim zdravljenjem dokumentacijo vsakega primera obravnavamo na mezenhimskem konziliju. Določimo obseg slikovnih preiskav za oceno lokalnega stanja in zamejitev bolezni ter tip/vrsto biopsije z namenom pridobitve diagnoze. Zaželeno

je biopsija z debelo iglo, ki jo opravi radiolog na OIL, član MDT. Patolog, prav tako član MDT, postavi diagnozo. Glede na tip sarkoma in izvide slikovnih preiskav nato na konziliju naredimo načrt zdravljenja (4). Diagnostika in zdravljenje sta multidisciplinarna. Od prvega pregleda v referenčnem centru do začetka zdravljenja naj ne bi minilo več kot šest tednov (2).

Zaradi objektivnih razlogov za kirurško zdravljenje bolnikov s sarkomi na nekaterih lokalizacijah na OIL nimamo možnosti. To so tumorji v področju osrednjega živčevja, ORL-področju in v prsnem košu. Kirurški del zdravljenja v teh primerih opravijo ustrezni specialisti: nevrokirurg, maksilofacialni kirurg, torakalni kirurg oziroma kardiokirurg.

Slika 3: Napotitev na Onkološki inštitut Ljubljana iz drugih bolnišnic.



Bolniki so velikokrat napoteni v oskrbo h kirurgu plastiku ali pri retroperitonealnih tumorjih k urologu. Ker gre za redko bolezen, se nanjo ne pomisli, zato je nenačrtovana odstranitev sarkoma opravljena zunaj referenčnega centra ali drenažna ekscizija tumorja sorazmerno pogosta. Mogoča zapleta tovrstnih posegov sta okužba rane in/ali pospešena rast tumorja, ki je po posegu lahko ekzulceriran. Zaradi teh posegov se poveča možnost lokalne ponovitve ali/in razširitve bolezni, hkrati pa se močno zmanjša bolnikova možnost ozdravitve. Zdravljenje je bistveno težje, kot če bi tumor ostal nedotaknjen. Ponovna operacija, opravljena v referenčnem centru, je obsežnejša. Izjemoma se zaradi slabo opravljene prve operacije odločimo celo za amputacijo uda. Ob agresivni vrsti sarkoma je bolezen po neustrezni prvi operaciji pogosto usodna, ne glede na to, kako pozneje poteka zdravljenje v referenčnem centru. Zadnje še kako velja za retroperitonealne sarkome. Na odločitev o obsegu operacije vplivata mesto bolezni in histološki podtip sarkoma, kar je dodaten razlog, da naj bodo bolniki obravnavani v referenčnem centru in tam opravljena prva operacija. Dopolnilno zdravljenje z obsevanjem in/ali s kemoterapijo ne nadomesti slabo opravljene (prve) operacije.

Radiologi zunaj referenčnega centra tovrstne tumorje videvajo redko, zato jih pri slikovnih preiskavah pogosto ne prepoznajo. Tudi patologi zunaj referenčnega centra sarkome videvajo le redko, kar povečuje možnost nepravilne histološke diagnoze. Posledično pridejo bolniki na zdravljenje v referenčni center pozno in v velikih primerih že po nepravilno opravljeni operaciji (6).

Izkušnje referenčnega centra so eden ključnih dejavnikov, ki vplivajo na preživetje teh bolnikov. Pomembna sta število primerov, ki jih MDT obravnava letno, in število operacij, ki jih sarkomski kirurg opravi letno (2, 6). Po kazalnikih za kontrolo kakovosti naj bi v referenčnem centru za sarkome obravnavali vsaj 100 primerov letno, vendar je število odvisno od regije oziroma države (2, 6) oziroma naj bi sarkomski MDT pokrival populacijo vsaj 2–3 milijonov (7). Stotih novih primerov bolnikov v enem letu do zdaj v Sloveniji še nismo imeli, zato je razumljivo pri nas ta številka nižja. Sarkomski kirurg naj bi mesečno opravil vsaj 3–4 operacije zaradi sarkoma (1, 6). V timu za sarkome na OIL imamo (le) dva sarkomska kirurga, ki letno opraviva povprečno 55–60 operacij zaradi sarkomov, večinoma kot tim.

ZAKLJUČEK

Bolnik s tumorjem, sumljivim za sarkom mehkih tkiv oziroma potrjenim sarkomom, bo imel najboljše možnosti, če bo napoten na OIL, pri radiološko ugotovljeni leziji, sumljivi za primarni maligni tumor kosti, pa, če bo napoten na Ortopedsko kliniko v Ljubljano.

LITERATURA

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO – EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): 51–67.
2. Andritsch A, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ESMO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Oncol Hematol* 2017; 110: 94–105.
3. 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(Suppl 1): 47–55.
4. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadravec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana, 2018 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 17.5.2019 s spletne strani: <https://www.onkoi.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/smernice-in-klinicne-poti/smernice/>.
5. Messiou C, Moskovic E, Vanel D, Morosi C, Benchimol R, Strauss D, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1191–8.
6. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, Gronchi A. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updates Surg* 2017; 69: 1–7.
7. Improving outcomes for people with sarcoma. *Sarcoma CSG Manual*, 2005, p. 57 (NICE) [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 21.4.2019 s spletne strani: <https://www.nice.org>.

Podvojitev časa PSA ≤ 10 mesecev pri
nmCRPC kljub zdravljenju z ADT?

**NOVO ZDRAVILO ERLEADA® ZA BOLNIKE
Z NEMETASTATSKIM, NA KASTRACIJO
ODPORNIM RAKOM PROSTATE
(NMCRPC) Z VISOKIM TVEGANJEM^{†a}**

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI

Z zdravilom ERLEADA® lahko pomembno podaljšate čas do
pojava metastaz.¹ ERLEADA® spada med zadnje inovacije na
področju inhibicije androgenega signaliziranja.

ERLEADA® + ADT:

- Nudi 2 dodatni leti preživetja brez metastaz in brez napredovanja bolezni vs. placebo + ADT.*
- Razpolovi tveganje za simptomatsko napredovanje bolezni vs. placebo +ADT.*

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

a=Zdravilo ERLEADA® je v Sloveniji v postopku razvrstitve na pozitivno listo ZZS.

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. Kakovostna in količinska sestava: 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. Indikacije: Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (NM CRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Odmerjanje in način uporabe: Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike s tveganjem za zlome pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja

ADT=zdravljenje z deprivacijo androgenov; nmCRPC=nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate; PSA=za prostato specifičen antigen. * 72% manjše tveganje za nastanek metastaz ali smrt, 40,5 meseca vs. 16,2 meseca za placebo + ADT (HR=0,28; 95% CI=0,23-0,35; P <0,001), in 71% manjše tveganje za napredovanje bolezni ali smrt, 40,5 meseca vs. 14,7 meseca za placebo + ADT (HR=0,29; 95% CI=0,24-0,36; P <0,001). **55% manjše tveganje za simptomatsko napredovanje bolezni (HR=0,45; 95% CI=0,32-0,63; P <0,001). †Podvojitev časa PSA ≤ 10 mesecev.

Datum priprave. september 2019. CP-110002 / ERL-SLO-011-110919

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Erleada®
(apalutamid) tablete

učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Interakcije: Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. Nosečnost in dojenje: Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo se ne sme uporabljati med dojenjem. Neželeni učinki: Hipotiroidizem, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, konvulzije, podaljšanje intervala QT, kožni izpuščaj, srbenje, zlomi, artralgija, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Imetnik Dzp: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija Predstavnik imetnika Dzp v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Smartinska cesta 53, Ljubljana. Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. Datum odobritve: 14. 01. 2019

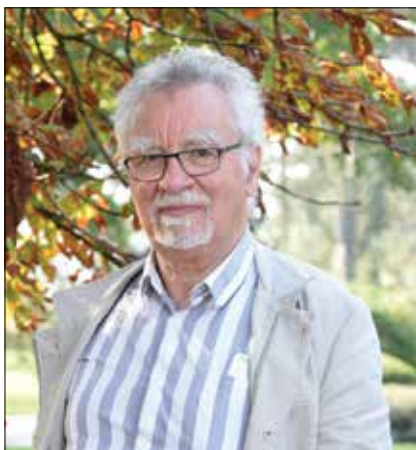
Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Vir: 1. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-18.

Matjaž Zwitter: Pogovarjamo se o evtanaziji

Oražem Miha

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana



Matjaž Zwitter

Gotovo ni naključje, da monografija *Pogovarjamo se o evtanaziji*, priznanega slovenskega onkologa in profesorja medicinske etike, dr. Matjaža Zwitterja prihaja v času številnih pobud za legalizacijo pomoči pri umiranju po zgledu nekaterih držav tudi pri nas. Pozivi so intenzivni in zdi se, da je pravna ureditev evtanazije le še vprašanje časa. Vendar pa število držav, ki tovrstno prakso dopuščajo za zdaj ostaja majhno. To niti ni presenetljivo, saj gre za tematico, ki temeljno posega v družbeni ustroj, odpira vprašanje skrbi za sočloveka, vloge zdravnika oziroma narave medicine ter nasploh prevprašuje naš odnos do življenja in smrti in je previdnost več kot na mestu. Dr. Zwitter nam zato v branje ponuja premišljeno zasnovano delo, ki skuša evtanazijo in zdravnikovo pomoč pri samomoru obravnavati celostno, torej ne zgolj kot izoliran filozofski problem, ampak predvsem na podlagi empiričnih podatkov držav, ki so se na pot prakticiranja pomoči pri umiranju že podale.

Knjiga je razdeljena na dvanajst zgoščenih in smiselno razporejenih poglavij. V prvem se tako seznanimo z osnovnimi pojmi, povezanimi z zdravljenjem ob koncu življenja, kot so neutemeljeno zdravljenje, evtanazija, samomor z zdravniško pomočjo in paliativno zdravljenje. Avtor upravičeno obračuna s terminom "pasivna evtanazija", ki se žal še vedno pojavlja tudi v strokovni, ne samo laični javnosti in pomeni nerazumevanje strokovno in etično pravilnega ravnanja opuščanja neutemeljenega intenzivnega zdravljenja ob koncu življenja. Evtanazija je namreč lahko samo "aktivna" (tudi ta izraz je nepotreben in se ne uporablja več) in na izrecno željo osebe, ki si želi končati svoje življenje. Poglavje o razjasnitvi pojmov je dragoceno, saj prav njihovo nerazumevanje otežuje odgovorno razpravo o tem kakšne medicine ob koncu življenja si v resnici želimo.

V nadaljevanju so predstavljeni glavni argumenti v podporo evtanaziji in proti njej ter pravna ureditev v evropskih in drugih državah, kjer je pomoč pri umiranju dovoljena. Avtorjeva osebna stališča se morda najbolj razgrnejo v šestem poglavju, kjer kritično ovrednoti pogoje, ki jih za izvedbo evtanazije določa nizozem-

ski zakon. Nejasnosti je precej: kdaj je trpljenje res nevzdržno in bolnikova volja nedvoumno avtentična, kaj je neozdravljiva bolezen, ali lahko res z gotovostjo napovemo kratko preživetje? Ponujeni so konkretni primeri, ki nas opominjajo, da odgovori nikakor niso preprosti. Avtor se boji fenomena spolzkega klanca (angl. slippery slope argument), ki v kontekstu pomoči pri umiranju pomeni za mnoge nesprejemljivo širitev evtanazije na področje etično izrazito zahtevnih primerov, kot so bolniki z demenco, mladoletni in psihiatrični bolniki ter zdravi posamezniki z "izpolnjenim življenjem". Fenomen spolzkega klanca je v filozofiji sicer šibek argument, vendar naraščanje števila prošelj in dejanj evtanazije zlasti na Nizozemskem in v Belgiji nakazuje na t. i. normalizacijo evtanazije, torej na sprejemanje pomoči pri umiranju kot enega izmed normalnih načinov smrti, ne le za izjemne primere. Zanimivo je, da se prav zato v teh državah obuja javna razprava o morebitni zaostritvi pogojev za izvedbo evtanazije.

Odnos družbe do pomoči pri umiranju je v veliki meri pogojen s specifikami kulturnega okolja, ki definira kako razumemo avtonomijo posameznika. Pri tem pa včasih pozabljamo, da večinska javna podpora evtanaziji spravlja v zadrego zdravništvo, ki bi bilo postavljeno pred nalogo aktivnega izvrševalca. Zato je popolnoma razumljivo, da so po vseh raziskavah zdravniki v primerjavi z javnostjo do pomoči pri umiranju nekoliko bolj zadržani. Slovenski podatki, povzeti v knjigi to potrjujejo.

Dr. Zwitter sklene svoje poglede o evtanaziji z odločnim pozivom k humanim odnosom v družbi in v tej luči še enkrat poudari pomen razvoja paliativne oskrbe bolnikov in njihovih bližnjih. Tu se nam ponuja možnost nadaljnega razmisleka o medicini konca življenja in nenazadnje lastni minljivosti.

Marsikdo med nami, ki delamo z neozdravljivo bolnimi se je že srečal z bolnikom, ki je svojo odločitev dobro premislil in bi želel svojo avtonomijo uresničiti z eno izmed oblik pomoči pri umiranju, če bi bila pri nas na voljo. Takšni primeri so redki in ne pomenijo nevarnosti za normalizacijo evtanazije, ki si je nihče ne želi, še posebej ne, če ni vsakomur zagotovljena zgodnja paliativna oskrba. Nikakor pa ne smemo zanemariti dejstva, da smo kot družba že sprejeli neko drugo normalizacijo in sicer normalizacijo prekomerno intenzivnega zdravljenja ob koncu življenja. In prav na tem področju nas v prihodnje čaka težka naloga vračanja k humanističnim temeljem medicine. Temu ob rob avtor doda pomembno opombo o grožnji podnebnih in velikih družbenih sprememb, ki imajo zmožnost spremeniti naš odnos do etičnih vrednot. Etika, tudi medicinska, je namreč do neke mere odvisna od obilja, zgodovina pa nas uči, da blagostanje ni stalnica. Sočuten odnos do ranljivih skupin družbe, kakršni so bolni in obnemogli je zato lahko kaj hitro na preizkušnji.

Knjigo *Pogovarjamo se o evtanaziji* močno priporočam v branje. Kot aktualno delo pa je nedvoumno obvezno gradivo za vsakogar, ki želi sodelovati v javni razpravi in še toliko bolj za politične odločevalce, če bodo soočeni z vprašanjem spremembe zakonodaje glede pomoči pri umiranju v Sloveniji.

Matjaž Zwitter

**POGOVARJAMO SE O
EVTANAZIJI**



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativni), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormone hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-luteinizirajoče hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora urediti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerki so 600 mg (tri 200-miligranske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerki zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablete, ki so razlojene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pruzgi vzeti odmerka, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerki mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligranske tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligranska tableta). Če bi bilo treba odmerki zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerki 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerki zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arsaide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 cikelih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 cikelih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje ≥ 2 , so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanimi vrednostmi AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerki ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekolikoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenimi ali pomembnimi srčnim bolezen, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerki zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerki ali zdravljenje ukiniti. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arsaide ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinavirju, itrazakonazolu, lopinavirju, ritonavirju, nefazodonu, neflunarju, posakonazolu, sakvinavirju, telaprevirju, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerki zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerki že zmanjšani na 400 mg/dan, je treba odmerki zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerki ribocikliba že zmanjšani na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerjanja zdravila Kisqali za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerki zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z zdravilom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovih sokov, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentraciji v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerki, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in meflominom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opažali sprememb v absorpciji ribocikliba. **Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, alopecija, izpuščaji, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do < 1/10): limfopenija, trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, dispepsija, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** avgust 2019.

Literatura: 1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive,HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2018;29:1541-7. 2. Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):469-79. 3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2019. 5. Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634-57. 6. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307-16. 7. Slamon D, Neven P, Chia S in sod. Overall Survival Results From the Phase III MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Presented at ESMO Congress, Barcelona, 27 September-1 October 2019, dostopno na povezavi <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib> (dostopano 8.10.2019) 8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Julij 2019.





**MOČ IN HITROST, KI
DOKAZANO
PODALJŠATA
ŽIVLJENJE^{1-7*#}**

**NOVA
RAZVRŠČENA
INDIKACIJA⁸**

RAZVRŠČENO ✓

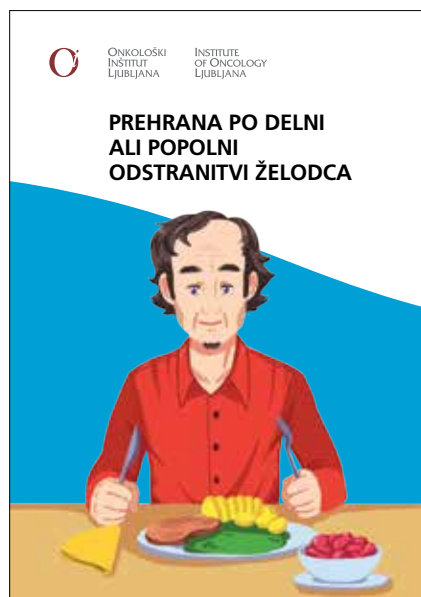
Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

*MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična raziskava faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V raziskavo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemale 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28%.

*MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična raziskava faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemale 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 29%.

Knjižice o prehrani za bolnike z rakom

Multidisciplinarna ekipa enote za klinično prehrano Onkološkega inštituta Ljubljane je izdala pet knjižic, ki obsegajo najnovejša spoznanja o klinični prehrani ter tako dodatno pripomorejo k izvajanju ustrezne prehranske podpore pri zdravljenju bolnikov z rakom in pri zdravljenju tistih bolnikov, ki imajo težave s požiranjem, bolnikov s stomo in bolnikov po operaciji želodca. Namenjene so bolnikom in njihovim svojcem kot tudi strokovnim sodelavcem pri prehranskem svetovanju bolnikom.



www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/publikacije/

ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

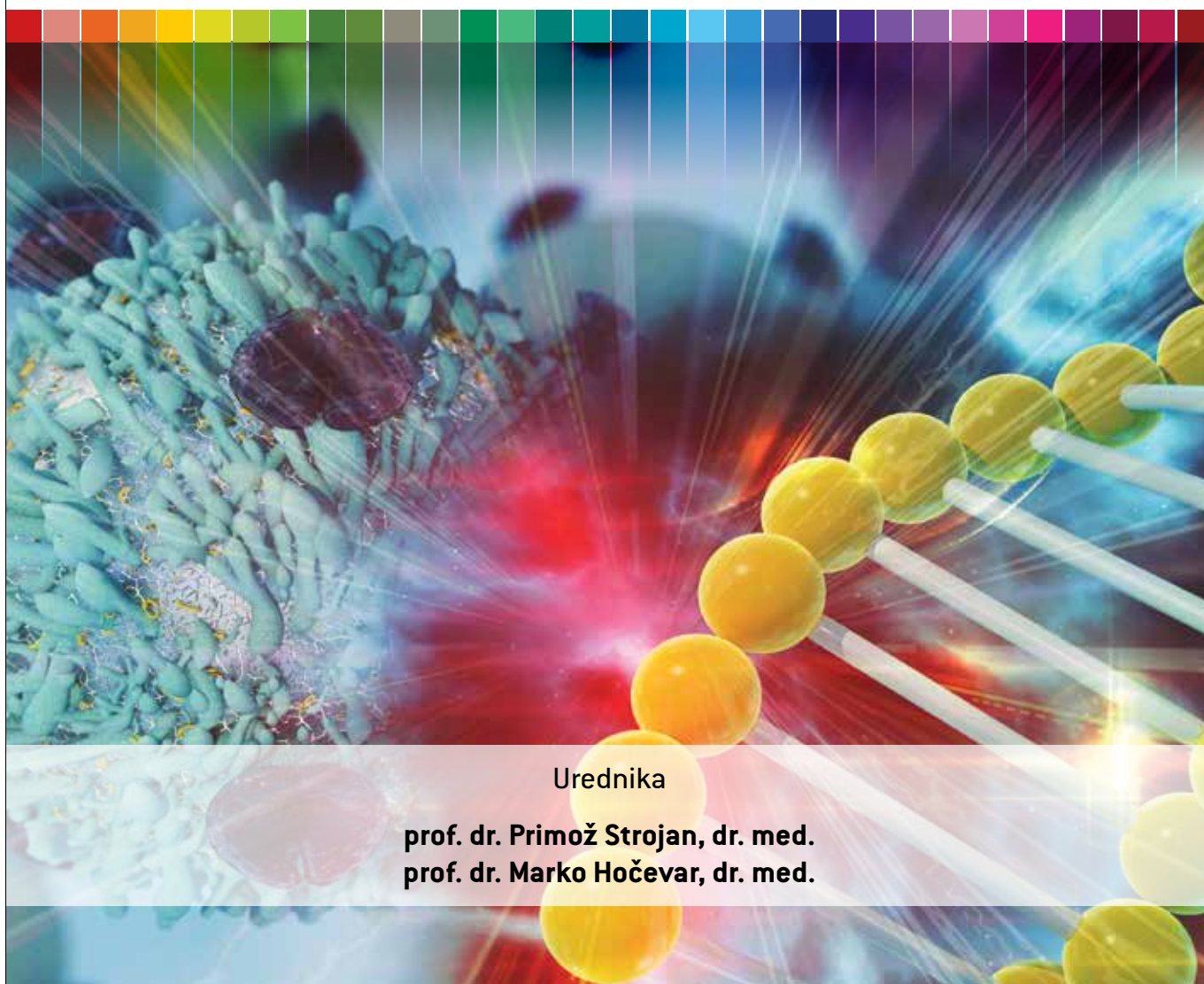


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

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

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

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

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, 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 odbržijo 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



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

*80 let Onkološkega
inštituta Ljubljana*

1938
2018

*Institute of
Oncology Ljubljana
80 years*

*1938
2018*

ODLOČNO PROTI RAKU TREBUŠNE SLINAVKE

Prva odobrena terapija za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke po zdravljenju na osnovi gemcitabina

ONIVYDE (liposomski irinotekan) je v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) pri odraslih bolnikih indiciran za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.¹

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Onivyde pegilirani liposomski 4,3 mg/ml
SESTAVA: ONIVYDE pegilirani liposomski 4,3 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje: ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanijeve soli saharoznega oktasulfata v pegilirani liposomski formulaciji). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** ONIVYDE pegilirani liposomski (irinotekan) smejo bolnikom predpisati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka. Priporočeni odmerek in režim odmerjanja zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski je 70 mg/m² intravensko 90 minut, čemur sledi LV 400 mg/m² intravensko 30 minut in nato 5FU 2400 mg/m² intravensko 46 ur, vsaka 2 tedna. Zdravilo ONIVYDE pegilirani liposomski se ne daje kot samostojno zdravilo. Pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski 50 mg/m². Če zdravilo bolniki dobro prenašajo, lahko v naslednjih ciklih razmislimo o odmerku zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski 70 mg/m². Prilagajanje odmerkov se priporoča za obvladovanje toksičnosti 3. ali 4. stopnje, povezane z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski. **KONTRAINDIKACIJE:** Anamneza hude preobčutljivosti na irinotekan ali katero koli pomožno snov. Dojenje. **OPOZORILA:** Zdravilo ONIVYDE pegilirani liposomski (irinotekan) ni enakovredno drugim neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjevati. **Mielosupresija/nevropenija:** Med zdravljenjem se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevropenijo in pomena povišane telesne temperature. Febrilna nevropenija je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki doživijo hude hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolniki s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski. **Imunosupresivni učinki in cepiva:** Dajanje živih ali atenuiranih cepiv bolnikom z oslabilim imunskim sistemom lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Bolniki azijskega porekla imajo večje tveganje za hudo in febrilno nevropenijo. Posamezniki s homozigotnostjo *7/7* za alel UGT1A1*28 imajo povečano tveganje za nevropenijo. **Interakcije z močnimi induktorji encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 in močnimi zaviralci encima UGT1A1:** Zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski ne smemo dajati skupaj z močnimi induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi, rifampicin, rifabutin in šentjanževka), močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. grenivkinim sokom, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, lopinavirjem, nefazodonom, neflunavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem, telaprevirjem, vorikonazolom) ali z močnimi zaviralci encima UGT1A1, razen če ni drugih terapevtskih možnosti. Zdravljenje z močnimi zaviralci encima CYP3A4 moramo prekiniti vsaj 1 teden pred začetkom zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski. **Driska:** Pri bolnikih, ki doživijo zgodnji pojav driske (v < 24 urah po začetku zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski), je treba razmisliti o terapevtskem in profilaktičnem zdravljenju z atropinom, razen če je kontraindicirano. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za zapoznelo drisko (> 24 ur), ki je izčrpavajoča in v redkih primerih tudi življenjsko nevarna. Če driska traja tudi, ko bolnik prejema loperamid več kot 24 ur, je treba razmisliti o dodatni peroralni antibiotični podpori. Zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski je treba odložiti, dokler se driska ne umiri do < 1. stopnje (2-3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem). Zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski ne smemo dajati bolnikom z zaporo črevesja ali kronično vnetno črevesno boleznijo, dokler se ta ne pozdravi. **Holigerične reakcije:** Zgodnjo drisko lahko spremljajo rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diaforeza, bradikardija, mioza in hiperperistaltika. Uporabiti je treba atropin. **Akutne infuzijske in povezane reakcije:** V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski prekiniti. **Predhodna Whippleva operacija:** Večje tveganje za resne okužbe. Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe. **Žilne bolezni:** Zdravilo ONIVYDE pegilirani liposomski je bilo povezano s tromboemboličnimi dogodki, kot so pljučna embolija, venska tromboza in arterijska tromboembolija. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih tromboembolije in jim svetovati, da se v primeru katerega od teh znakov ali simptomov takoj obrnejo na svojega zdravnika ali medicinsko sestro. **Pljučna toksičnost:** Pri bolnikih, ki so prejeli neliposomski irinotekan, so se pojavili dogodki, podobni intersticijski pljučni bolezni (IPB), ki so vodili do smrtnih primerov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja (obstoječo pljučno boleznijo, uporabo pnevmotoksičnih zdravil, kolonije stimulirajočimi dejavniki ali predhodnim zdravljenjem z obsevanjem) je treba pred zdrav-

ljenjem z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispneje, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegilirani liposomski dokončno prekiniti. **Jetrna okvara:** Bolniki s hiperbilirubinemijo so imeli povišane koncentracije skupnega bilirubina SN-38, zato je tveganje za nevropenijo povečano. Pri bolnikih z vrednostjo skupnega bilirubina 1,0-2,0 mg/dl je treba redno nadzirati celotno krvno sliko. Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin > 2-kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ULN], aminotransferaze > 5-kratna ULN). **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila pri bolnikih s pomembno ledvično okvaro ni bila ocenjena. **Bolniki s premajhno telesno maso (indeks telesne mase < 18,5 kg/m²):** Potrebna je previdnost. **Pomožne snovi:** En mililiter zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski vsebuje 0,144 mmol (3,31 mg) natrija. **INTERAKCIJE:** Previdnostni ukrepi. Sočasno dajanje z induktorji encima CYP3A4 lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilu ONIVYDE pegilirani liposomski. Sočasno dajanje z zaviralci encima CYP3A4 ali encima UGT1A1 (npr. atazanavirja, gemfibrozila, indinavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu ONIVYDE pegilirani liposomski. **PLODNOST* NOSEČNOST*:** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE*:** Zdravilo je kontraindicirano. **KONTRACPCIJA*:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 1 mesec po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo med zdravljenjem in 4 mesece po zdravljenju uporabljati kondome. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Bolniki morajo biti med zdravljenjem pri vožnji in upravljanju strojev previdni. **NEZELENI UČINKI*:** Zelo pogosti: nevropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija, hipokalemija, hipomagnezija, dehidracija, zmanjšan apetit, omotica, driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, stomatitis, alopecija, pireksija, periferni edem, vnetje sluznic, utrujenost, astenija, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza, limfopenija, hipoglikemija, hiponatremija, hipofosfatemija, nespečnost, holigerični sindrom, dizgevorja, hipotenzija, pljučna embolija, embolija, globoka venska tromboza, dispneja, disfonija, kolitis, hemoroidi, hipalbuminemija, akutna ledvična odpoved, z infuzijo povezana reakcija, edem, zvišana raven bilirubina, zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana mednarodno umerjeno razmerje. **Občasni:** biliarna sepsa, preobčutljivost, tromboza, hipoksija, ezofagitis, proktitis, makulopapulozni izpuščaj, obarvanje nohtov. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Za preveliko odmerjanje zdravila ni znanega antidota. Treba je uvesti maksimalno podporno nego, s katero preprečimo dehidracijo zaradi driske in zdravimo zaplete zaradi okužb. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** Učinkovina zdravila ONIVYDE pegilirani liposomski je irinotekan (zaviralec topoisomerase II), inkapsuliran v vezikel z lipidnim dvooslojem oziroma liposom. Irinotekan je derivat kamptotecina. Kamptotecini delujejo kot specifični zaviralci encima DNA-topoisomerase I. Irinotekan in njegov aktivni presnovec SN-38 se reverzibilno vežeta na kompleks topoisomerase I in DNA ter sprožita poškodbe v enoverzibilni DNA, kar zaustavi replikacijske vilice pri podvajanju DNA in povzroča citotoksičnost. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je približno 1000-krat močnejši kot irinotekan kot zaviralec topoisomerase I, očiščene iz tumorskih celičnih linij človeka in glodavcev. **PAKIRANJE*:** Pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** september 2019. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. **Številka dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/16/1130/001. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.**

 onivyde®
liposomski irinotekan

ONIVYDE and the ONIVYDE logo are registered trademarks of Ipsen Biopharm Ltd., and are used under license.



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.**^{*1,2} 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 rastnega 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 domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Setava 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 rastnega 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 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. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. Hematološke bolezni: Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev 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, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Studije 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, izpuščaji, 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:** 03.07.2019.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

IBR-10-19 "Samo za strokovno javnost"

*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

¹mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 3.7.2019. 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.

