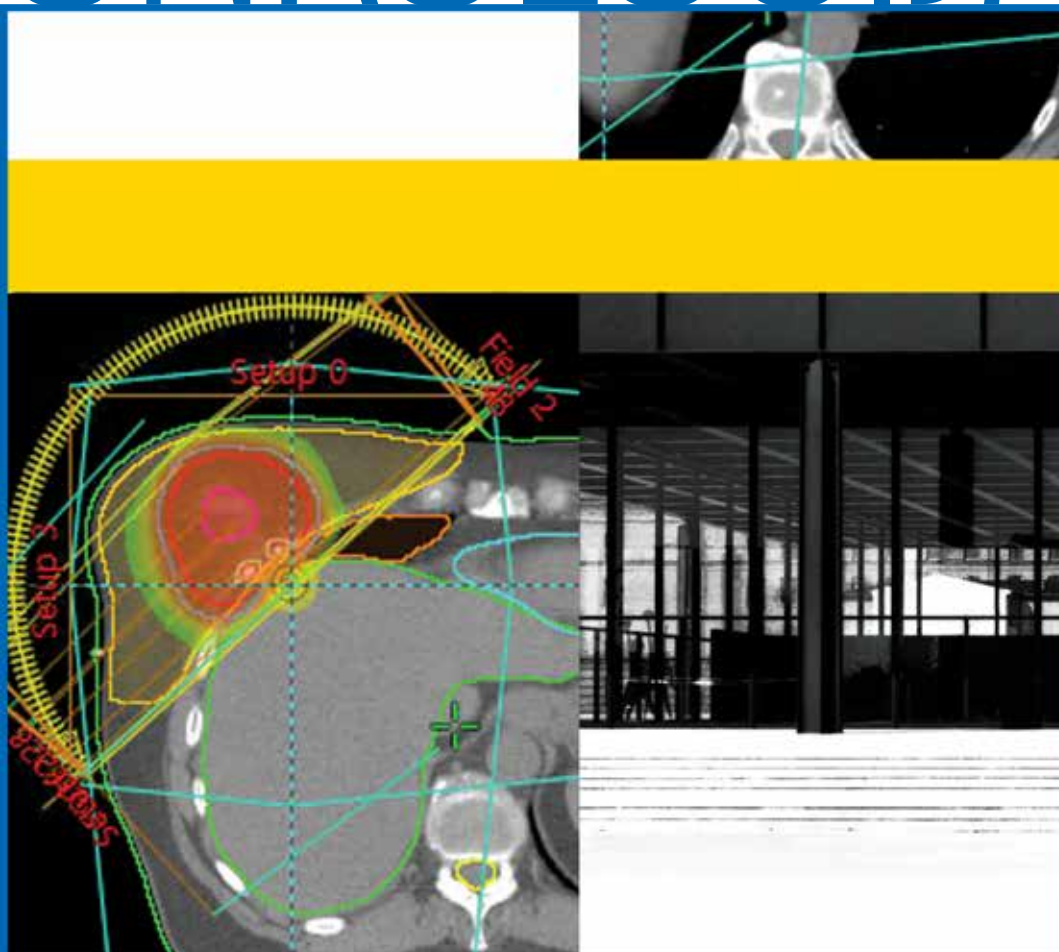


ONKOLOGIJA



Slovenian Journal of Oncology



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Izvirni znanstveni članki

- 6 **Celostna obravnava bolnikov z rakom: uvedba vprašalnika PROM / *Comprehensive care for oncology patients : implementation of PROMs questionnaire***
Oblak Irena, Čaušević Majda, Perič Barbara, Grbič Aleksandra

Pregledni znanstveni članki

- 18 **Sodobna radioterapija stavi na število 5 / *Modern radiotherapy: all-in on number 5 - no more bets!***
Montero-Luis Angel, Ratoša Ivica, Zobec Logar Helena Barbara

Pregledni strokovni članki

- 26 **Plevralni, abdominalni in perikardialni limfocitni izliv / *Pleural, abdominal, and pericardial lymphocytic effusion***
Kloboves Prevodnik Veronika, Ledinek Živa, Rode Aleš, Gašljević Gorana
- 34 **Četrto stoletje specializacije iz internistične onkologije v Sloveniji / *A quarter of a century of specialization in medical oncology in Slovenia***
Matos Erika, Borštnar Simona, Grašič Kuhar Cvetka
- 38 **S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN) / *Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)***
Dejanović Katja, Andlovic Aljoša, Škrbinc Breda

Prikaz primerov

- 42 **Nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk: prikaz primera / *Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: case report***
Novak Bošnjak Nadja, Andlovic Aljoša, Roš Opaškar Tanja

Smernice

46

Uvealni melanom: priporočila zdravljenja / *Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with uveal melanoma*

Perić Barbara, Hawlina Gregor, Debelič Vladimir, Ocvirk Janja, Reberšek Martina, Kokalj Marko, Plavc Gaber, Zadnik Vesna, Lavrič Groznik Alenka

56

Priporočila za sistemske onkološko in radioterapevtsko zdravljenje rakov biliarnega trakta / *Recommendations for systemic oncological and radiation treatment of the biliary tract cancers*

Brecelj Erik, Reberšek Martina, Šečerov Ermenc Ajra, Zadnik Vesna, Ebert Moltara Maja, Hribernik Nežka, Korošec Peter, Mesti Tanja, Ocvirk Janja, Anderluh Franc, Boc Marko, Ignjatović Marija, Jeromen Ana, Oblak Irena, Velenik Vaneja, Azarija Jelena, Volk Neva, Golob Nena

Navodila avtorjem

68

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

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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.

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 seznaja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije.

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: Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Established in 1997, the double-blind peer reviewed Slovenian journal Onkologija is published on a semi-annual basis. The Slovenian Journal of Oncology 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 Slovenian Journal of Oncology 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.

The Slovenian Journal of Oncology is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

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

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

Uredniški odbor / Editorial Board

Nina Boc, Maja Čemažar, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugić, Veronika Kloboves Prevodnik, Viljem Kovač, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Primož Stojan

Mednarodni uredniški odbor / International Editorial Board

Ervin Alibegović (Bosnia and Herzegovina), Marija Gamulin (Croatia), Gabriele Grassi (Italy), Marko Jakopović (Croatia), Angel Montero (Spain)

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Zerovnik s.p.

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 - diamantni odprti dostop.
Open access journal - diamond open access.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 4.000 izvodov.
The journal is published twice a year in 4.000 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research And Innovation Agency (ARIS).

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99



Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Sodobna radioterapija stavi na število 5.

The cover illustration relates to the content of the article Modern radiotherapy: all-in on number 5.

Celostna obravnava bolnikov z rakom: uvedba vprašalnika PROM

Comprehensive care for oncology patients: implementation of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) questionnaire

Oblak Irena¹, Čaušević Majda¹, Perič Barbara¹, Grbič Aleksandra¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med.

E-mail: ioblak@onko-i.si

Poslano / Received: 2.4.2024

Sprejeto / Accepted: 9.5.2025

doi:10.25670/oi2025-004on

IZVLEČEK

Napredki na področju diagnostike in zdravljenja raka pomembno prispevajo k boljšemu preživetju bolnikov z rakom, kljub temu pa se številni bolniki zaradi bolezni in zdravljenja soočajo z različnimi težavami in potrebami, ki jih onkološka obravnava ne zajema vedno. Ustrezno obvladovanje teh težav z zagotavljanjem celostne oskrbe je ključno za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom.

Da bi bolje razumeli doživljanje in izkušnje bolnikov z diagnozo, zdravljenjem in v fazi okrevanja, smo na začetku leta 2023 na Onkološkem inštitutu uvedli novo orodje za zbiranje informacij. Bolnike smo začeli izpraševati z mednarodno uveljavljenim vprašalnikom PROM (angl. Patient-Reported Outcome Measures), ki omogoča boljše razumevanje vpliva bolezni in zdravljenja na kakovost življenja. Prav tako nam omogoča boljše prilagoditev oskrbe glede na individualne želje in potrebe bolnikov.

Bolnike s hujšimi težavami usmerjamo na obravnavo k ustreznim strokovnjakom. Z uvedbo celostne obravnave in uporabe vprašalnikov PROM smo dosegli pomemben napredek pri obravnavi bolnikov z rakom. Ti vprašalniki bolnikom omogočajo, da poročajo o svojem zdravstvenem stanju in počutju, kar zdravstvenemu osebju pomaga hitreje prepoznati individualne težave in potrebe ter prilagoditi oskrbo.

Ključne besede: rak, celostna obravnava, uvedba PROM

ABSTRACT

Advances in cancer diagnosis and treatment have made an important contribution to improving patient survival. However, many patients face different problems and needs as a result of their disease and treatment, which are not always covered by oncology care. Appropriately managing these problems by providing supportive care is key to improving the quality of life of cancer patients.

To better understand patients' experiences and confrontation with diagnosis, treatment and in the recovery phase, we launched an important information-gathering tool at the Institute of Oncology at the beginning of 2023. We started interviewing patients using the internationally validated Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) questionnaire to better understand the impact of disease and treatment on quality of life. It also allows us to better tailor care to patients' individual preferences and needs.

Patients with more severe problems are referred to appropriate specialists. We have made significant progress in the management of cancer patients by introducing supportive care and the use of PROM questionnaires. These questionnaires allow patients to report on their health and well-being, which helps healthcare staff to identify individual patient problems and needs more quickly and to better tailor care.

Keywords: cancer, supportive care, implementation of PROMs

UVOD

Rak postaja epidemija sodobnega časa. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo leta 2021 na novo odkritih 17.288 primerov, umrlo pa je nekoliko več kot 6.000 bolnikov z rakom. Med nami živi že več kot 130.000 ljudi, ki so kadar koli zboleli za eno od rakavih bolezni (1). Zaradi vse zgodnejše diagnostike in novih boljših načinov onkološkega zdravljenja je preživetje bolnikov vse daljše. Bolniki se pogosto soočajo s številnimi težavami, ki jim jih lahko povzroča bolezen ali pa so posledica onkološkega zdravljenja. Nekatere se pojavijo že pred postavitvijo diagnoze, druge pa med zdravljenjem in tudi po njem. Bolniki in njihovi bližnji se soočajo tako z zdravstvenimi kot psihološkimi in socialnimi težavami, kar negativno vpliva na kakovost njihovega življenja (2). Telesne in psihosocialne težave, ki jih povzročata bolezen in zdravljenje, kot so tudi finančne težave ali strah pred ponovitvijo bolezni, zahtevajo dolgotrajno potrebo po različni zdravstveni in drugi pomoči (3). V sodobni onkološki praksi tako strokovnjaki kot bolniki nismo zadovoljni le s čim boljšim izidom onkološkega zdravljenja, temveč je nujno v sklopu celostne obravnave poskrbeti tudi za druge bolnikove potrebe in težave.

Načela Mednarodnega združenja za celostno (podporno) zdravljenje 2024 (*angl. Multinational Association of Supportive Care – MASCC*) so:

- Cilj je ohraniti (ali izboljšati) kakovost življenja in zagotoviti, da lahko bolniki z rakom dosežejo največjo možno dobrobit onkološkega zdravljenja.
- To je pomembno v celotnem obdobju – od postavitve diagnoze, zdravljenja raka do oskrbe po zdravljenju (in vključuje tudi preživetje bolnika z rakom ter paliativno oskrbo in oskrbo ob koncu življenja).
- Celostna obravnava vključuje koordiniran, na osebo osredotočen in celosten pristop, ki mora temeljiti na posameznikovih željah ter vključuje ustrezno podporo njegovih bližnjih.
- Gre za osnovno pravico vseh onkoloških bolnikov, ne glede na njihove osebne okoliščine, vrsto, stadij raka ali njihovo onkološko zdravljenje (4).

Na posameznika osredotočen pristop poudarja ključna področja rutinskega periodičnega ocenjevanja bolnikovih težav in zagotavljanja pomoči na celotni poti bolezni in zdravljenja ter tudi po njem (5).

Cooksley s sod. meni, da morajo biti timi za celostno oskrbo na voljo tako v bolnišničnem okolju kot pri ambulantnem delu, pri čemer morajo tesno sodelovati z vsemi deležniki tako na primarni, sekundarni kot terciarni zdravstveni ravni in po potrebi tudi z drugimi. V preteklosti so se že pojavljale težave zaradi slabega medsebojnega usklajevanja ter slabe komunikacije med strokovnjaki in bolniki ter tudi med različnimi skupinami strokovnjakov, kar je vodilo v slabo kontinuiteto oskrbe in uporabo nestandardiziranih pristopov (6). Pojavile so se potrebe po koordinatorjih, ki bolnikom in njihovim družinam pomagajo pri odločanju, dostopu do storitev ter premagovanju zdravstvenih in socialnih ovir (6, 7, 8). Thoms s sod. poudarja, da je pri tem zelo pomembna vloga medicinske sestre, ki lahko zagotavlja tako spremljanje kot obvladovanje simptomov ter težav bolnikov s kontinuirano podporo pri njihovih željah in potrebah. Poleg tega imajo medicinske sestre pomembno vlogo pri promociji zdravega življenjskega sloga, spodbujanju samooskrbe in napotitvi bolnikov k ustreznim podpornim službam (9). Tudi Elizondo Rodriguez s sod. opisuje njihovo ključno vlogo pri sodelovanju v različnih fazah načrta celostne obravnave (*angl. survivor care plan*), vključno z načrtovanjem, izvajanjem, spremljanjem

in usklajevanjem med različnimi ravni oskrbe, z različnimi stopnjami vključenosti in odgovornosti. Meni, da medicinske sestre kot koordinatorji celostne obravnave prispevajo k izboljšanju komunikacije med specialisti onkologij in drugimi zdravstvenimi strokovnjaki na različnih ravneh zdravstvenega sistema. (10) Vloga slednjih kot veznega člena ne le za bolnike, temveč tudi druge člane multidisciplinarnega tima prispeva k hitrejšemu in učinkovitejšemu prenosu najnovejših in najpomembnejših informacij, kar pa je ključno za uspešno zdravljenje raka (11).

Ob tem se za podporo tako strokovnjakom kot bolnikom ter njihovim družinam vse pogosteje uporabljajo različne digitalne zdravstvene rešitve (12).

Nenazadnje potrebujemo nacionalno strategijo celostne obravnave, ki bo sledila razvoju novih vrst zdravljenja raka, spreminjajočim se vzorcem bolezni ter spreminjajoči se demografiji bolnikov. Pri tem je treba upoštevati pričakovano rast in staranje prebivalstva, višjo incidenco raka, višjo stopnjo preživetja bolnikov ter s tem povezane stroške oskrbe (13).

METODE

Cilj uvedbe celostne obravnave in uporabe vprašalnikov PROM je bil izboljšati kakovost življenja onkoloških bolnikov z zgodnjim prepoznavanjem in obvladovanjem njihovih težav in potreb. Leta 2023 smo na OIL uvedli multidisciplinarni tim in konzilij, ki je povezoval strokovnjake različnih podpornih služb. Bolnike smo anketirali z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 ob začetku zdravljenja in nato v rednih presledkih. Pridobljene podatke smo najprej beležili v podatkovno bazo Redcap, nato v informacijski sistem e-PROMS ter jih analizirali z deskriptivnimi statističnimi metodami v programu Excel Microsoft Office Professional Plus 2019.

UVEDBA MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA IN KONZILIJA ZA CELOSTNO OBRAVNAVO (ANGL. COMPREHENSIVE CARE)

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) že vrsto let delujejo različne podporne službe, med katerimi so oddelek za paliativno obravnavo, klinična prehrana, nevroonkologija, psihoonkologija, fizioterapija, ambulantna za zdravljenje bolečin in socialna služba. Osebe teh oddelkov si prizadeva zagotavljati bolnikom ustrezno podporo in potrebno oskrbo med aktivnim zdravljenjem raka in po njem.

V skladu z vodili evropske onkološke akreditacije (*angl. Organisation of European Cancer Institutes – OECI*) smo konec leta 2022 z uvedbo multidisciplinarnega tima in konzilija za celostno obravnavo povezali strokovnjake podpornih služb pri obravnavi onkoloških bolnikov. S tem smo še dodatno okrepili celostno podporo bolnikom.

Za boljše razumevanje izkušenj in doživljanja bolnikov po postavitvi diagnoze, med zdravljenjem in v fazi okrevanja smo na začetku leta 2023 uvedli pomembno orodje za zbiranje informacij. Bolnike smo začeli izpraševati z mednarodno preverjenim vprašalnikom, ki se osredotoča na njihove težave in počutje.

VPRAŠALNIKI PROM (ANGL. PATIENT REPORTED OUTCOME MEASURES)

Vprašalniki PROM (*angl. Patient-Reported Outcome Measures*) omogočajo boljše razumevanje vpliva bolezni in zdravljenja na kakovost življenja ter prilagoditev obravnave glede na želje in potrebe bolnikov. S pomočjo teh vprašalnikov lahko skozi perspektivo bolnika zaznavamo njegove težave, povezane z boleznijo ali zdravljenjem.

Načrtovano izpolnjevanje vprašalnikov v določenih časovnih intervalih omogoča vpogled v dinamiko pojava simptomov in znakov, kar nam omogoča pravočasno ukrepanje. Ta dinamika je pomembna tudi za specialista onkologa, ki lahko na podlagi pridobljenih podatkov ustrezno prilagodi zdravljenje, ne da bi bolnika in njegove bližnje dodatno obremenjeval z izzivi.

Na voljo so različni vprašalniki, ki so prilagojeni posameznim vrstam raka, drugim boleznim ali različnim področjem medicine, pa tudi specifičnim ustanovam.

VPRAŠALNIK EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (*angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) je standardiziran vprašalnik, ki se pogosto uporablja za ocenjevanje kakovosti življenja bolnikov z rakom. Razvila ga je Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) kot eno od osrednjih orodij za spremljanje kakovosti življenja v kliničnih raziskavah in vsakodnevni klinični praksi (14). Zajema 30 vprašanj, ki so razdeljena v več domen na: funkcionalne lestvice (fizično delovanje, vloga v vsakdanjem življenju, čustveno stanje, kognitivno delovanje, socialno delovanje), simptomatske lestvice (utrujenost, bolečina, slabost in bruhanje) ter posamezne simptome (težko dihanje, nesppečnost, izguba apetita, zaprtje, driska) in finančne težave. Dve vprašanji ocenjujeta splošno zdravje in zadovoljstvo z življenjem. Vprašalnik omogoča spremljanje simptomov in težav bolnikov med zdravljenjem ali po njem, oceno vpliva zdravljenja na kakovost življenja, primerjavo med različnimi vrstami zdravljenja ali raziskovalnimi skupinami (15).

Pogosto se uporablja skupaj z dodatnimi modulnimi vprašalniki, specifičnimi za posamezne vrste raka (npr. rak dojke, pljuč, prostate ...).

EORTC QLQ-C30 je eno najpogostejše uporabljenih orodij za ocenjevanje kakovosti življenja onkoloških bolnikov in prispeva k boljši prilagoditvi zdravljenja individualnim potrebam bolnikov.

OBRAVNAVA BOLNIKOV

Vsem bolnikom ob začetku obravnave na OIL ponudimo vprašalnik QLQ-C30, nato pa poskušamo iz dobljenih odgovorov razbrati njihove potrebe in težave. Vprašalnik bolnikom ponudimo tudi med zdravljenjem vsake štiri mesece (po štirih, osmih, dvanajstih in štiriindvajsetih mesecih od začetka zdravljenja). Prejmejo ga tudi po končanem zdravljenju, saj želimo poznati dolgoročne posledice onkološke bolezni in zdravljenja.

Za vsakega obravnavanega bolnika se oblikuje zapis za medicinsko dokumentacijo z ustreznimi navodili ali usmeritvijo, odvisno od težav in načrtovanja onkološkega zdravljenja. Bolnike s hujšimi težavami usmerjamo k ustreznim strokovnjakom na obravnavo. Koordinator celostne obravnave predhodno opravi telefonski pogovor glede na odstopajoče vrednosti v samem vprašalniku. V soglasju z bolnikom mu razloži predvidene postopke nadaljnje obravnave. Po ocenjevalnem protokolu, ki je oblikovan v obliki semaforja (slika 1), opravi zdravstveno svetovanje ali bolnika usmeri v nadaljnjo obravnavo glede na priporočila multidisciplinarnega tima različnih zdravstvenih strokovnjakov.

Na posameznih področjih za natančnejšo opredelitev težave uporabljamo tudi dodatne presejalne vprašalnike, kot je npr. presejalni vprašalnik za oceno prehranske ogroženosti (slika 2).

Na podlagi ocenjevalnega protokola EORTC QLQ-C30 smo oblikovali algoritme celostne obravnave za posamezna področja (slika 3). Namenjen je standardizirani obravnavi bolnikov v sklopu celostne obravnave ter oblikovanju standardiziranih

zapisov za zdravnika in bolnika, integriran pa je v samo aplikacijo e-PROMs.

Da bi bolnikom približali naše delo, namen celostne obravnave in vprašalnike PROM, smo pripravili tudi informativno gradivo v obliki plakata in zloženek (slika 4). Zloženska je dostopna na spletnem mestu OI. Poleg tega bo omogočena dodatna povezava v SMS-sporočilu bolnikom, ki bodo želeli dodatne informacije o pomenu in namenu izpolnjevanja vprašalnika o kakovosti življenja.

INFORMACIJSKA PODPORA E-PROMS

Sprva smo bolnikom vprašalnike pošiljali po pošti, ti so jih doma izpolnili in jih prav tako vrnili po pošti. Ob tem smo zaznali precejšnje logistične težave, zato smo pričeli sočasno razvijati aplikacijo e-PROMS. Ta razvoj v prvi fazi zajema portal PROMS, ki vsebuje različne funkcije. Vključuje bolnikove demografske podatke, diagnozo, časovni načrt pošiljanja vprašalnikov in pregled rezultatov ter dodatne povezane vprašalnike in vsebine. Rezultati so tudi tu obarvani v tri barve kot semafor, in to glede na dobljeni rezultat izpolnjenega vprašalnika. Omenjeno omogoča standardizirano obravnavo bolnikov in je vodilo koordinatorju, ali izvede zdravstveno svetovanje ali nadaljnjo napotitev glede na izraženost težav.

Druga faza implementacije e-PROMs je zajemala dostop do vprašalnika prek mobilnega telefona, pri čemer bolnik v SMS-sporočilu prejme povezavo do vprašalnika. Povezava v SMS-sporočilu odpre stran z navodili, po vnosu rojstnega datuma pa se odpre vprašalnik za izpolnjevanje (slika 5).

Druga faza implementacije vsebuje tudi samodejni izvoz vsebin na podlagi pripravljenega algoritma celostne obravnave in strukturiran zapis za bolnika in zdravnika ter pripravo splošnih priporočil glede zdravega življenjskega sloga za bolnike, ki v samem vprašalniku nimajo odstopanj.

REZULTATI

Od decembra 2022 do novembra 2024 smo obravnavali 1889 bolnikov. Prvi vprašalnik je izpolnilo 1862 bolnikov, drugega 935, tretjega 526, četrtega 459 in petega le 88 bolnikov. V sklopu celostne obravnave je bilo opravljenih 797 telefonskih pogovorov z zdravstvenim svetovanjem. Od februarja 2023 (ob vzpostavitvi multidisciplinarnega konzilija) je bilo 73 bolnikov s hujšimi težavami napotenih k strokovnjakom različnih podpornih služb, kar prikazuje slika 6.

V letu 2023 smo opravili natančnejšo analizo, v katero je bilo vključenih 1152 bolnikov z rakom, ki so izpolnili 1700 vprašalnikov v različnih časovnih obdobjih. Prvi vprašalnik je izpolnilo 68 %, drugega 25 %, tretjega 5 % in četrtega le 2 % bolnikov. Vključenih je bilo 59 % moških in 41 % žensk povprečne starosti okoli 65 let (razpon 18–90 let in več) in z različnimi vrstami rakavega obolenja.

Rezultati so pokazali, da spremljanje trendov in sprememb na funkcionalnih lestvicah in lestvicah simptomov v različnih fazah bolezni in zdravljenja zdravstvenim delavcem omogoča vpogled v bolnikove potrebe, pravočasno ukrepanje in podporno zdravljenje (slika 7 in 8).

Na sliki 7 so prikazane povprečne ocene funkcionalnih lestvic v različnih časovnih obdobjih, z njega pa je razvidno, da se telesno delovanje, funkcionalnost in socialno delovanje skozi čas slabšajo, medtem ko sta čustveno in kognitivno stanje razmeroma stabilna ali se izboljšujeta.

Rezultati na sliki 8 prikazujejo povprečne ocene simptomov ali težav v različnih časovnih obdobjih izpolnjevanja. Vidimo, da se jih večina skozi časovna obdobja 0, 4, 8 mesecev slabša. Trend izboljševanja je pri večini opaziti po 12 mesecih z izjemo zaprtja, ki se poslabša glede na pretekla obdobja.

V letu 2023 je bilo opravljenih 193 zdravstvenih svetovanj in 52 nadaljnjih napotitev k različnim podpornim službam na OI in tudi zunaj institucije (16).

Spremljanje bolnikov od diagnoze do različnih faz zdravljenja in obdobja sledenja lahko zagotovi dragocen vpogled v spreminjanje, če se potrebe bolnikov. To lahko pomaga opredeliti kritične točke, kjer je ukrepanje najbolj potrebno, ter ob tem oceniti učinkovitost različnih strategij podpornega zdravljenja.

RAZPRAVA

Uvedba sistematičnega spremljanja kakovosti življenja z uporabo vprašalnika EORTC QLQ-C30 se je izkazala kot učinkovita metoda za boljše razumevanje potreb bolnikov v različnih fazah bolezni, zdravljenja in okrevanja. Kljub temu smo zaznali postopno upadanje odzivnosti bolnikov pri nadaljnjih anketiranjih, kar lahko pripišemo več dejavnikom, kot so napredovanje bolezni, utrujenost, zaključek zdravljenja ali nižja zdravstvena in informacijska pismenost, zlasti pri starejših. Ugotovitve kažejo, da bolniki pogosto potrebujejo pomoč bližnjih pri izpolnjevanju vprašalnika, zato vidimo priložnost za izboljšave na področju informacijske podpore – na primer z omogočanjem uporabe tablic v čakalnicah ter dodatno pomočjo zdravstvenega osebja. Rezultati analize funkcionalnih lestvic kažejo na pričakovano slabšanje telesnega, funkcionalnega in socialnega delovanja skozi čas, kar se odraža lahko zaradi same bolezni in zdravljenja. Čustveno in kognitivno stanje ostajata stabilna ali se celo nekoliko izboljšujeta, kar lahko kaže na prilagajanje na bolezen. Prav tako se je pri simptomih pokazal trend poslabšanja v prvih mesecih, z znaki izboljšanja po enem letu, kar poudarja pomen dolgoročnega spremljanja.

Pomembno vlogo je imela tudi celostna obravnava z vključeno-stjo multidisciplinarnega tima, saj je bilo 73 bolnikov s težjimi težavami napotenih k ustreznim strokovnjakom, izvedenih pa je bilo več sto svetovanj. To kaže na dobro delovanje sistema zgodnjega prepoznavanja težav preko vprašalnikov in pravočasnega ukrepanja.

Zbrani podatki ne prispevajo le k boljši individualni obravnavi, temveč tudi k oblikovanju širših strategij za podporno zdravljenje. Na podlagi pridobljenih izkušenj načrtujemo tudi uvedbo dodatnih modularnih vprašalnikov za specifične vrste raka, kar bo omogočilo še bolj ciljno obravnavo in natančnejše razumevanje težav, vezanih na posamezno obliko bolezni. Celoten pristop potrjuje pomembnost strukturiranega, kontinuiranega spremljanja ter timskega pristopa pri zagotavljanju celostne in kakovostne oskrbe bolnikov z rakom.

PO PODOBNEM MODELU SMO ŽELELI OSNOVATI TUDI INDIVIDUALNO CELOSTNO REHABILITACIJO

Sočasno z uvajanjem vprašalnikov PROM smo po podobnem modelu poizkušali vzpostaviti individualno celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom. Zaključen pilotni raziskovalni projekt OREH (kratica za onkološko rehabilitacijo) je pokazal odlične rezultate (17). Zasnovan je bil v okviru Državnega programa obvladovanja raka in je raziskoval koncept individualizirane celostne onkološke rehabilitacije pri bolnicah z rakom dojke. Raziskovalni projekt je potrdil dobrobit individualne celostne rehabilitacije, ko z anketiranjem bolnic (Vprašalnika o kakovosti

življenja – EORTC QLQ-C30 in EORTC QLQ-B23 ter dodatni Triažni vprašalnik) prepoznaš njihove individualne težave in jih glede na to usmerjaš v obravnavo k posameznim strokovnjakom. Bolnice, ki so bile deležne individualne celostne rehabilitacije, so imele višjo kakovost življenja, manj težav in neželenih učinkov zdravljenja, krajšo bolniško odsotnost in manj invalidskega upokojevanja.

Sam raziskovalni projekt je bil zasnovan več kot idealno v smislu potreb žensk (z veliko rehabilitacijskimi cilji), ni pa vzdržen za zdravstveni sistem zaradi velikega števila obolelih ter potrebe po širitvi tudi na druge lokalizacije raka. Vzporedno se je pričel raziskovalni projekt individualne celostne rehabilitacije za drugo veliko skupino bolnikov z rakom – za bolnike z rakom debelega črevesa in danke. Ob tem pa smo širili omenjeno tudi za druge tumorske lokalizacije in krepili zmogljivosti podpornih služb. Socialno delavko smo poslali na dodatno šolanje v URI Soča, da pridobi dodatna znanja za poklicno rehabilitacijo bolnikov, vzpostavili smo tudi Oddelek za fizioterapijo in rehabilitacijo z zaplitvijo fiziatra in dodatnih fizioterapevtk. Ob že vzpostavljenem anketiranju vseh obravnavanih bolnikov na OIL je smiselno združevanje te dejavnosti s celostno obravnavo bolnikov (sliki 9, 10).

ZAKLJUČEK

Živimo v času sodobne onkologije, ko je zdravljenje usmerjeno ne samo k posameznemu tumorju in njegovim biološkim značilnostim, temveč tudi in predvsem prilagojeno posameznemu bolniku z rakom. Pri načrtovanju onkološkega zdravljenja je zato ključno razumeti bolnikova pričakovanja, potrebe in morebitne težave. Z uvedbo celostne obravnave in uporabe vprašalnikov PROM na OIL smo dosegli pomemben napredek pri obravnavi bolnikov z rakom. Vprašalniki PROM bolnikom omogočajo poročanje o zdravstvenem stanju in počutju, kar zdravstvenemu osebju pomaga hitreje prepoznati individualne težave in potrebe bolnika. To vodi v bolj po meri prilagojeno in pravočasno obravnavo. Še posebej je to pomembno pri prepoznavi hudih neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka, ki se z uporabo vse kompleksnejšega zdravljenja pojavljajo vse pogostejše. Celostna obravnava zagotavlja enak dostop do podpornih dejavnosti za vse bolnike, kar pomembno prispeva k izboljšanju kakovosti življenja onkoloških bolnikov v različnih fazah bolezni, zdravljenja in okrevanja. Po podobnem modelu je smiselno uvesti tudi individualno celostno rehabilitacijo onkoloških bolnikov.

Slika 1: Primer ocenjevalnega protokola EORTC QLQ-C30.

IZGUBA APETITA

Vprašanje št. 13:
13. Ste bili brez apetita?

IZGUBA APETITA	Samoocena ≤ 2 BLAGA	Samoocena 3 ZMERNÁ	Samoocena 4 HUDA
Kakšen je apetit? Se je ta nedavno spremenil? Kakšen je vaš način prehranjevanja? Kolikšna je izguba teže? Prisotni simptomi, kot so dehidracija, slabost, bruhanje, stomatitis / mukozitis, driska ali zaprtje - če da, se nanašajte na specifično težavo / simptom	Ali je prisoten zmanjšan apetit? Ali je prisotna izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih? Ali je zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu?	Ali je prisoten zmanjšan apetit? Ali je prisotna izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih? Ali je zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu?	Ali je prisoten zmanjšan apetit? Ali je prisotna izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih? Ali je zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu?
	Gradus 1 NE ali blaga izraženost: zdravstveno vzgojno svetovanje	Gradus 2 NE ali blaga izraženost: zdravstveno vzgojno svetovanje	Gradus 3 NE ali blaga izraženost: zdravstveno vzgojno svetovanje
		DA: nadaljnja obravnava - prehransko presejanje NADALJNJA OBRAVNAVA: Ali bi se želeli vključiti v strokovno pomoč? • DA • NE • SEM ŽE V OBRAVNAVI Če je odgovor DA: Ocena prehranske ogroženosti s presejalnim orodjem NRS 2002: • 1-2 točki: edukacija o osnovnih načelih prehrane bolnika z rakom med onkološkim zdravljenjem • 3 točke: napotitev na oddelek za klinično prehrano na individualno prehransko obravnavo • 4 točke ali več: obravnava bolnika na konziliju ali direktna napotitev v ambulantno za klinično prehrano s strani koordinatorja	DA: nadaljnja obravnava - prehransko presejanje NADALJNJA OBRAVNAVA: Ali bi se želeli vključiti v strokovno pomoč? • DA • NE • SEM ŽE V OBRAVNAVI Če je odgovor DA: Ocena prehranske ogroženosti s presejalnim orodjem NRS 2002: • 1-2 točki: edukacija o osnovnih načelih prehrane bolnika z rakom med onkološkim zdravljenjem • 3 točke: napotitev na oddelek za klinično prehrano na individualno prehransko obravnavo • 4 točke ali več: obravnava bolnika na konziliju ali direktna napotitev v ambulantno za klinično prehrano s strani koordinatorja
	ZDARVSTVENO VZGOJNO SVETOVANJE Zloženka Prehrana in rak: Kaj jesti, če zbolimo (dostopna na spletni strani)	ZDARVSTVENO VZGOJNO SVETOVANJE Zloženka Prehrana in rak: Kaj jesti, če zbolimo (dostopna na spletni strani)	ZDARVSTVENO VZGOJNO SVETOVANJE Zloženka Prehrana in rak: Kaj jesti, če zbolimo (dostopna na spletni strani)

Slika 2: Dodatni presejalni vprašalnik za oceno prehranske ogroženosti.

Trenutna telesna teža bolnika *

0 kilogram

Telesna višina bolnika *

0 cm

Indeks telesne mase (ITM) *

0 kg/m2

Ali je indeks telesne mase <21 kg/m²?

DaNe

Ali je prisoten zmanjšan apetit?

DaNe

Ali je prisotna izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih?

DaNe

Ali je zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu?

DaNe

Prehransko presejanje NRS 2002 ob vključitvi: ?

Bolnik z rakom *

(1) Da(0) Ne

Starost bolnika *

69 let

Ali je bolnik star ≥ 70 let?

(1) Da✓(0) Ne

Ocena prehranskega statusa

Prisoten je zmanjšan vnos hrane:

(1) 25% do 50%(2) Več kot 50%(3) Več kot 75%

ALI

Bolnik je izgubil telesno maso v zadnjih:

1 mesecu2 mesecih3 mesecih

Izguba telesne mase

0 kilogram

Delež izgube telesne mase

0 %

Izguba telesne mase - točkovanje

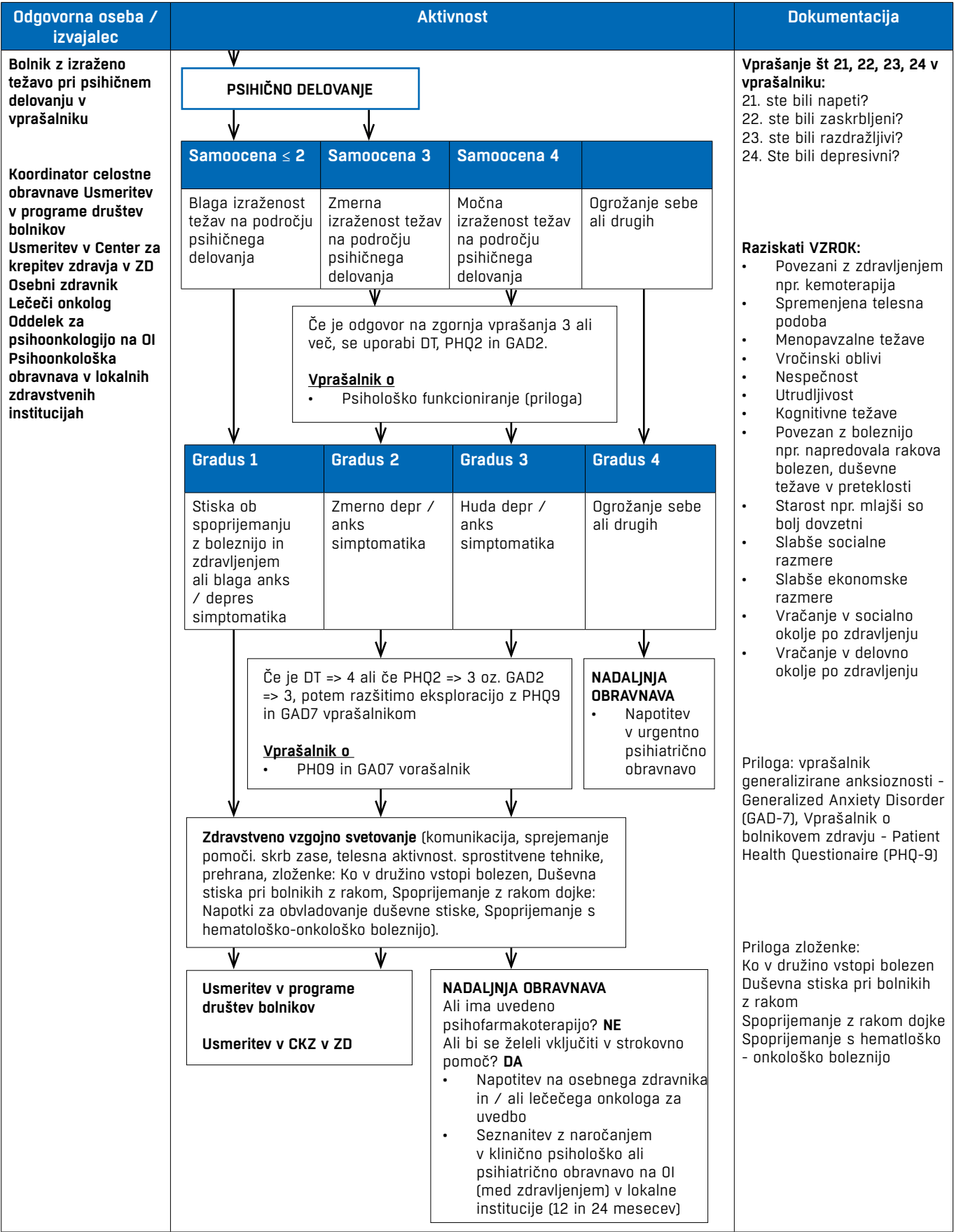
ALI

ITM - točkovanje

(2) 18.5 - 20.5 kg/m2(3) < 18.5 kg/m2

Število pridobljenih točk pri oceni NRS 2002 *

Slika 3: Primer algoritma celostne obravnave za psihično delovanje bolnika.



*Vprašalnik GAD2 ali GAD7 (angl. General Anxiety Disorder), vprašalnik PHQ2 ali PHQ9 (angl. Patient Health Questionnaire), DT (angl. Distress Thermometer), Center za krepitev zdravja v zdravstvenem domu (CKZ v ZD)

Slika 4: Informativno gradivo za bolnike – plakat.



Slika 5: Primer povezave do vprašalnika v SMS-sporočilu.

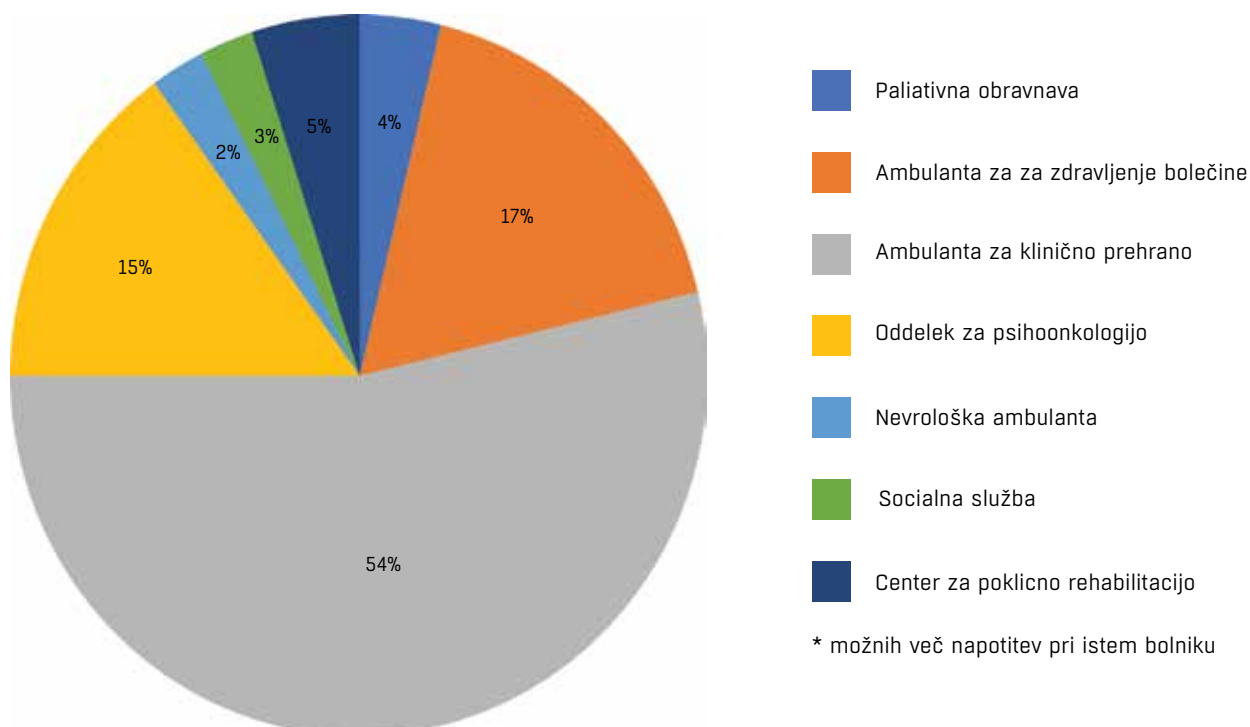
ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Za nadaljevanje prosimo vpišite svoj datum rojstva

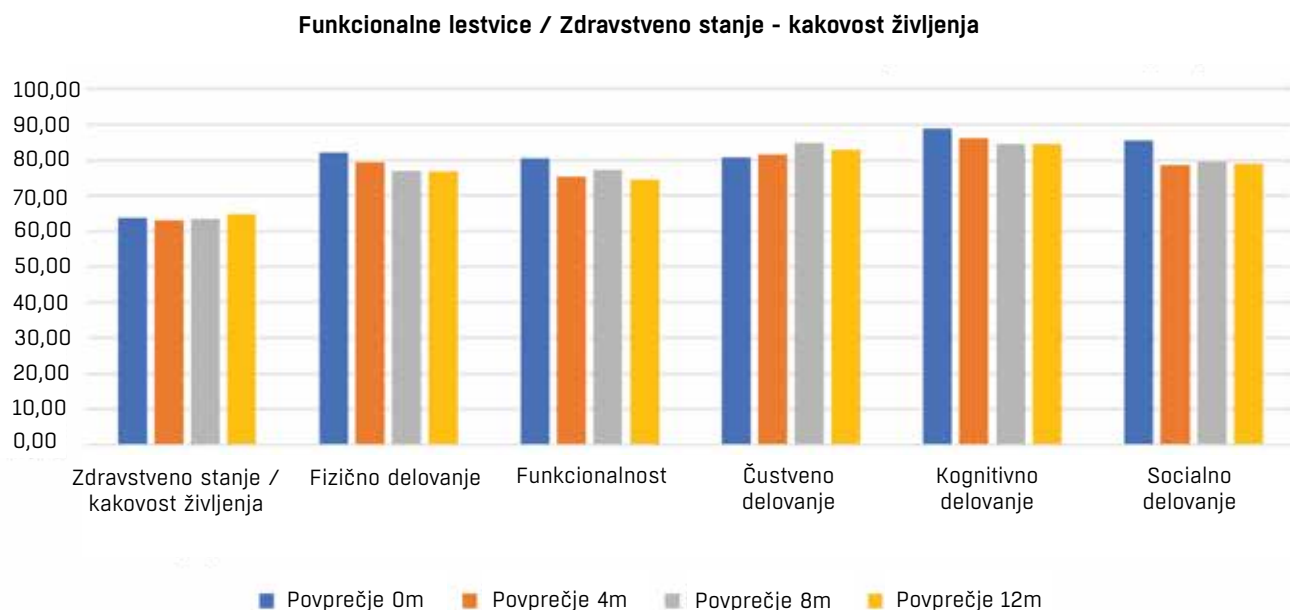
dd . mm . IIII

Potrdi

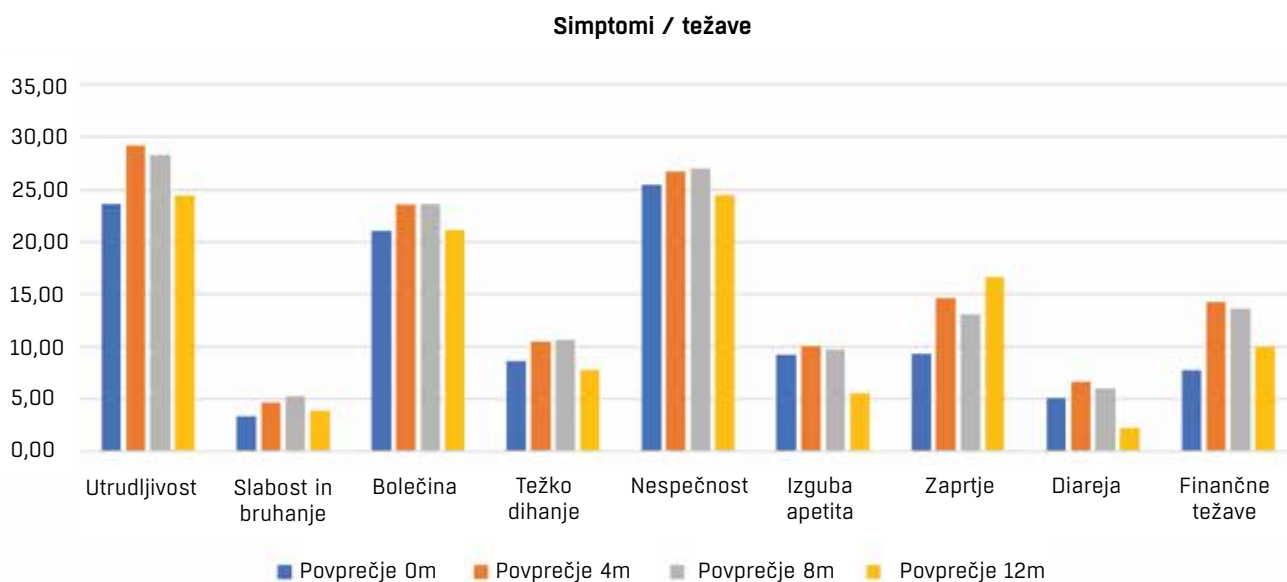
Slika 6: Napotitev k različnim strokovnjakom.



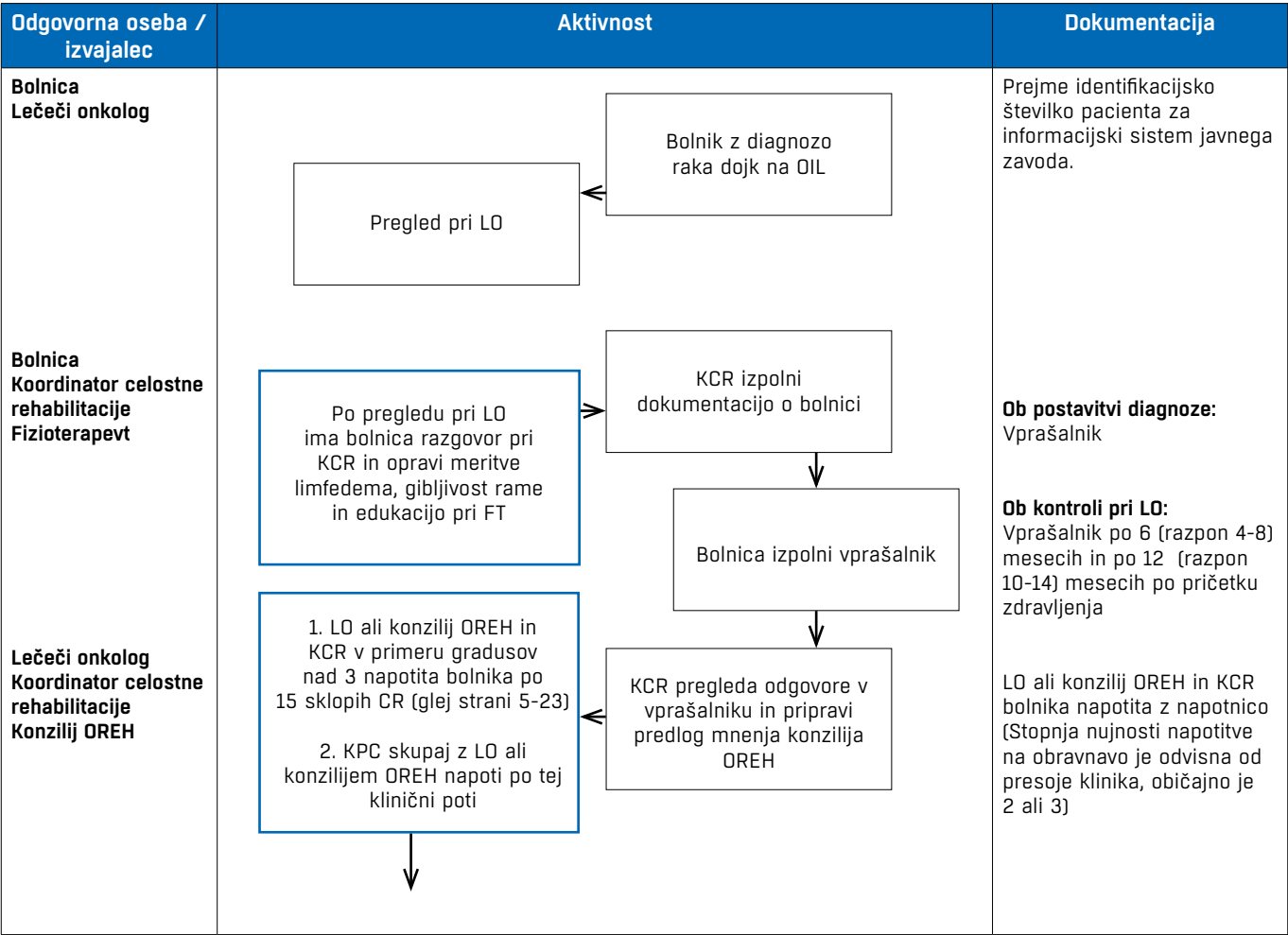
Slika 7: Povprečne ocene funkcionalnih lestvic in lestvice zdravstvenega stanja/kakovosti življenja v vprašalniku EORTC QLQ-C30 v različnih časovnih obdobjih.



Slika 8: Povprečna ocena simptomov in težav v vprašalniku EORTC QLQ-C30 v različnih časovnih obdobjih.

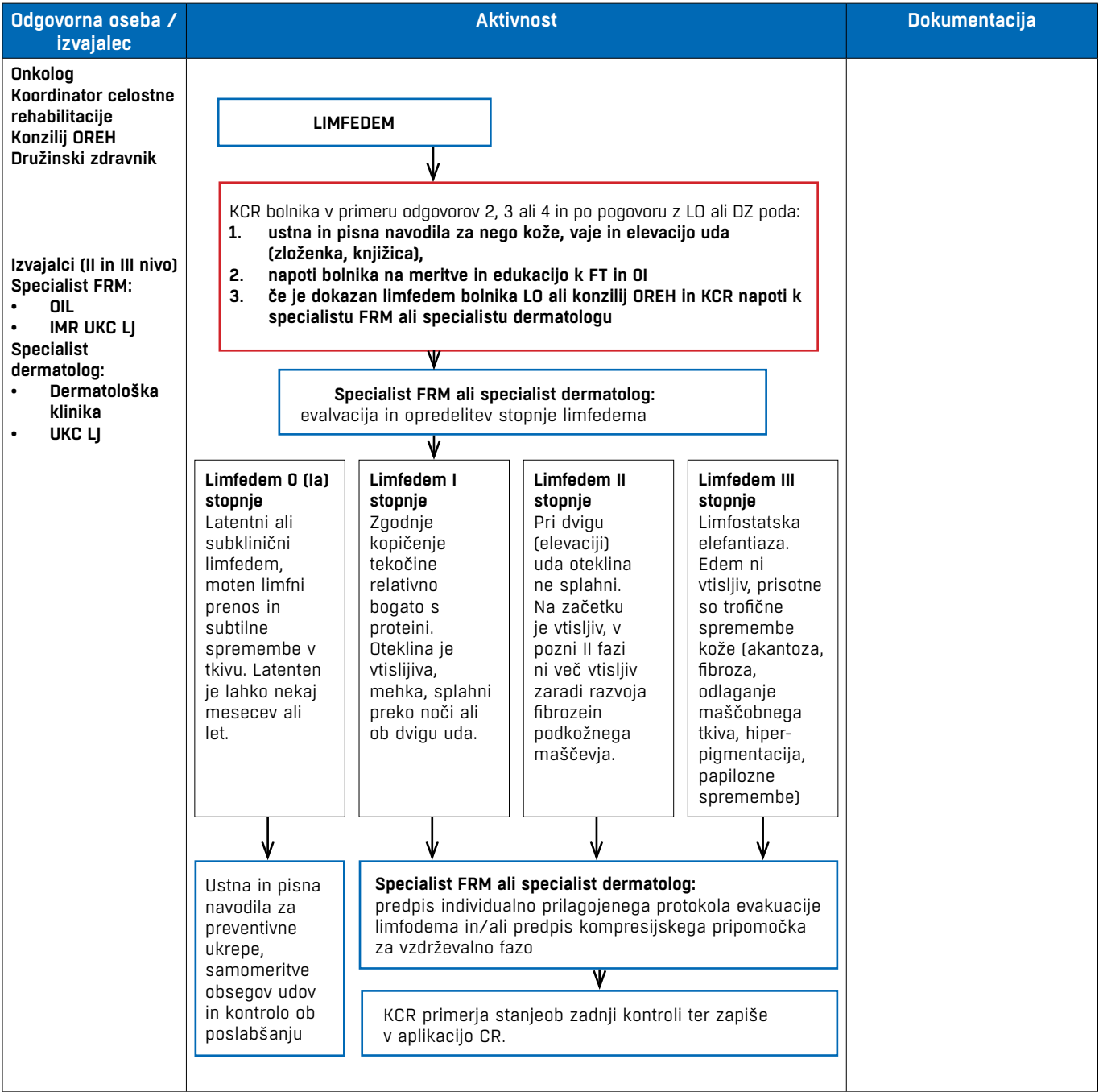


Slika 9: Diagram klinične poti individualne rehabilitacije bolnic/bolnikov z rakom dojke.



LO: lečeči onkolog, OIL: Onkološki inštitut Ljubljana, KCR: koordinator celostne rehabilitacije, FT: fizioterapevt

Slika 10: Primer klinične poti pri limfedemu.



FRM: fizikalna in rehabilitacijska medicina, IMR: Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, LO: lečeči onkolog, DZ: družinski zdravnik, OI: Onkološki inštitut, KCR: koordinator celostne rehabilitacije, FT: fizioterapevt, RC: aplikacija Redcap

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2024.
2. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti C, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018; 29(1):36–43. doi: 10.1093/annonc/mdx757.
3. Yousuf ZS. Financial toxicity of cancer care: it's time to intervene. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(5):djv370. doi: 10.1093/jnci/djv370.
4. Multinational Association of Supportive Care (MASC) in Cance[spletna stran na internetu]. Aurora: MASCC; 2025. [pridobljeno 1. 4. 2025] Dostopno na: <https://mascc.org>.
5. Krishnasamy M, Hyatt A, Chung H, Gough K, Fitch M. Refocusing cancer supportive care: a framework for integrated cancer care. *Support Care Cancer* 2023;31:14. doi: 10.1007/s00520-022-07501-9.
6. Cooksley T, Campbell G, Al-Sayed T, LaMola L, Berman R. A novel approach to improving ambulatory outpatient management of low-risk febrile neutropenia: an Enhanced Supportive Care (ESC) clinic. *Supportive Care in Cancer* 2018; 26(9): 2937–40. doi: 10.1007/s00520-018-4194-1.
7. Cooksley T, Rice T. Emergency oncology: development, current position and future direction in the USA and UK. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25 (1): 3-7. doi: 10.1007/s00520-016-3470-1.
8. Klastersky J, Christel F. Supportive care in cancer patients: a constantly evolving field. *Current Opinion in Oncology* 2019; 31(4): 257-8. doi: 10.1097/CCO.0000000000000542.
9. Thom B, Boekhout AH, Corcoran S, Adsuar R, Oeffinger KC, McCabe MS. Advanced practice providers and survivorship care: They can deliver. *J Oncol Pract* 2019; 15(3): e230–e237. doi: 10.1200/JOP.18.00359.
10. Elizondo Rodriguez N, Ambrosio L, La Rosa - Salas V, Domingo-Osle M, Garcia-Vivar C. Role of the nurse in the design, delivery, monitoring and coordination of cancer survivorship care plans: An integrative review. *J Adv Nurs* 2022;78(1):48–62. doi: 10.1111/jan.14962.
11. Naito T. Uniting for greater impact: The crucial role of oncology nurses in cancer care. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2024; 11(2): 100370. doi: 10.1016/j.apjon.2023.100370.
12. Emfield Rowett K, Christensen D. Oncology Nurse Navigation: Expansion of the Navigator Role Through Telehealth. *Clin J Oncol Nurs* 2020; 24(3): 24-31. doi: 10.1188/20.CJON.S1.24-31.
13. Berman R, Davies A, Cooksley T, Gralla R, Carter L, Darlington E, et al. Supportive Care: An Indispensable Component of Modern Oncology. *Clin Oncol* 2020; 32(11): 781–8. doi: 10.1016/j.clon.2020.07.020.
14. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Quality of Life. Questionnaires. Brussels: EORTC; 2020 [cited 2024 Aug 30]. Dostopno na: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
16. Grbič A, Čaušević M. Implementation of patient-reported outcome measures has contributed to comprehensive cancer care at the Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia: Oncology Nursing Society Congress: Ignite the extraordinary: P12[spletna stran na internetu]. [pridobljeno 1. 4. 2025] Dostopno na: <https://ons.confex.com/ons/2024/meetingapp.cgi/Paper/14656>.
17. Bešić N, Kurir-Borovčič M, Žagar T, Zdravec-Zaletel L. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022[e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2023. [pridobljeno 1. 4. 2025] Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Zaključno_porocilo_OREH_2023_FIN.pdf.

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

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

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

Sodobna radioterapija stavi na število 5

Modern radiotherapy: all-in on number 5 - no more bets!

Montero-Luis Angel^{1,2}, Ratoša Ivica^{3,4}, Zobec
Logar Helena Barbara^{3,4}

¹HM Hospitales, Oddelek za radioterapijo, C. de Oña, 10, Hortaleza, 28050 Madrid, Španija

²Univerza Camilo Jose Cela, Zdravstvena fakulteta, C/ Castillo de Alarcón 49, Urb. Villafranca del Castillo, 28692 Madrid, Španija

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁴Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca: dr. Angel Montero-Lius, dr. med., specialist onkolog radioterapevt

E-mail: angel.monteroluis@gmail.com

Poslano / Received: 6.3.2025

Sprejeto / Accepted: 18.3.2025

doi: 10.25670/oi2025-001on

IZVLEČEK

Razvoj sodobne radioterapije poteka popolnoma v skladu z načelom Citius, Altius, Fortius (hitreje, višje, močnejše), hkrati pa sledi tudi filozofiji »manj je več«. V zadnjih letih se je režim radioterapije v petih frakcijah pokazal kot inovativen pristop, ki ponuja krajše zdravljenje, večjo natančnost in boljšo terapevtsko učinkovitost, ob tem pa zmanjšuje porabo sredstev namenjenih za zdravljenje. Dokazi iz obsežnih prospektivnih študij so potrdili učinkovitost tega pristopa pri zdravljenju raka dojke, prostate, pljuč in danke ter pri zdravljenju oligometastatske bolezni. Poleg tega je bil tehnološki napredek na področju slikanja, stereotaktičnih tehnik in samega obsevanja ključnega pomena za zagotavljanje varnosti ter natančnosti tega zdravljenja. Poleg klinične učinkovitosti so prednosti obsevanja v petih frakcijah tudi izboljšanje kakovosti življenja bolnikov, zmanjšanje bremena zdravljenja in povečanje učinkovitosti zdravstvenega varstva. V dobi sodobne radioterapije prevladuje Citius, Altius, Fortius – ker manj pomeni več, prihodnost pa je zdaj.

Ključne besede: obsevanje, 5-frakcij, rak, kakovost življenja, optimizacija

ABSTRACT

The evolution of modern radiotherapy aligns seamlessly with the principles of Citius, Altius, Fortius—faster, higher, stronger—while embracing the Less is More philosophy. In recent years, the 5-fraction radiotherapy regimen has emerged as a transformative approach, offering shorter treatment durations, higher precision, and enhanced therapeutic efficacy, all while optimizing healthcare resources. Evidence from large prospective trials has confirmed its efficacy in breast, prostate, lung, and rectal cancers, as well as in the management of oligometastatic disease. Furthermore, technological advancements in imaging, stereotactic techniques, and dose delivery have played a crucial role in ensuring the safety and precision of these treatments. Beyond clinical efficacy, the benefits of 5-fraction radiotherapy extend to improving patient quality of life, reducing treatment burden, and enhancing healthcare efficiency. In the era of modern radiotherapy, Citius, Altius, Fortius prevails—because Less is More, and the future is now.

Keywords: radiotherapy, 5-fractions, cancer, quality-of-life, optimisation

UVOD

Kaj imajo Olimpijska listina, baron Pierre de Coubertin in Ludwig Mies van der Rohe skupnega s sodobno radioterapijo?

V 5. členu Olimpijske listine je zapisano znano geslo Citius, Altius, Fortius – hitreje, višje, močnejše – ki ga je za šolsko tekmovanje leta 1881 prvotno skoval oče Henri Didon, francoski dominikanski menih in tesni prijatelj Pierra de Coubertina. Coubertin ga je kasneje uporabil za otvoritev olimpijskih iger v Parizu leta 1924. Ob istem času je Mies van der Rohe, vodilna osebnost racionalistične arhitekture ter zadnji in verjetno najvplivnejši direktor šole Bauhaus, poskrbel za uveljavitev minimalistične arhitekture. Njegov slavn rek, manj je več, povzema njegovo minimalistično fi-

lozofijo, ki še vedno navdihuje tudi druge stroke, ne le arhitekturo.

V 21. stoletju razvoj radioterapije uteleša načelo Citius, Altius, Fortius, ki se brezhibno ujema s filozofijo manj je več: krajše trajanje zdravljenja, večja natančnost, večja učinkovitost in zmanjšanje napora za doseganje čim boljših rezultatov. Malo verjetno je, da sta si aristokratski ustanovitelj modernih olimpijskih iger in vizionarski nemški arhitekt kdaj koli predstavljala, da bodo njuna revolucionarna načela v športu in arhitekturi nekoč imela velik pomen pri zdravljenju raka.

Pandemija covid-19 je prinesla ogromno trpljenja, bolečine in smrtnih žrtev, vendar pa je tudi pospešila napredek, o katerem si mnogi prej niso upali niti razmišljati. Od tega trenutka so se

na različnih področjih zgodile globoke in trajne spremembe, zdravljenje raka pa ni bilo nobena izjema. Na posebnem in visoko specializiranem področju radioterapije je pandemija mnoge onkologe prisilila, da so pritrdili dokazom, ki podpirajo krajše, a enako učinkovite režime zdravljenja. V tem obdobju se je obsevanje v petih frakcijah potrdilo kot standardno zdravljenje različnih vrst tumorjev. V času, ko "zmerna" hipofrakcionacija še vedno ni uspela nadomestiti dolgotrajne tradicionalne režime, so dogodki, ki so se odvijali, stroko prisilili k raziskovanju "ekstremnih" pristopov hipofrakcionacije (1,2). Pet let pozneje je zdaj mogoče – brez večjega tveganja napak – trditi, da so obsevalni režimi v petih frakcijah klinična realnost, ki jo je v izbranih kliničnih scenarijih mogoče ali morda celo treba obravnavati kot standardno možnost zdravljenja.

Kljub temu zasnova, razvoj in uveljavitev obsevanja v petih frakcijah kot radikalnega zdravljenja raka ne bi bili mogoči brez izjemnega tehnološkega napredka v zadnjih desetletjih. Ključno vlogo so imeli integracija naprednih metod slikanja za natančno opredelitev obsevalnih volumnov, izpopolnitev stereotaktičnih tehnik, ki zagotavljajo natančno lokalizacijo, in razvoj zelo konformnih metod obsevanja, ki omogočajo največjo homogenost znotraj tarče in hkrati zagotavljajo strm padec doze v okolnih zdravih tkivih. Poleg tega so izboljšave v tehnikah slikanja omogočile natančno slikovno vodenje in vsakodnevno ponovljivost zdravljenja z izjemno natančnostjo med celotnim zdravljenjem. Ta tehnološki napredek je verjetno pomembno prispeval k vse bolj razširjeni uporabi obsevanja v petih frakcijah. Vendar pa je lahko širša raba tega režima odvisna tudi od drugih dejavnikov, kot so klinični dokazi, ki se še pridobivajo, in institucionalne preference.

MATERIALI IN METODE

Izvedli smo sistematičen pregled literature v podatkovni bazi PubMed za obdobje od januarja 2015 do decembra 2024. Pri iskanju smo uporabili kombinacijo naslednjih ključnih besed: "5 fractions" AND ("SBRT" OR "SABR"; stereotaktično obsevanje telesa« ali stereotaktična ablativna radioterapija telesa) ter dodatno uporabili filtre za klinične raziskave (Clinical Study) in randomizirane kontrolirane raziskave (Randomized Controlled

Trial), kjer je bilo to ustrezno. Namen iskanja je bil identificirati visoko kakovostne raziskave, ki preučujejo učinkovitost in varnost stereotaktične ablativne radioterapije (SBRT/SABR) s shemo petih frakcij. V iskanju smo pridobili 33 zadetkov, ki so ustrezali začetnim kriterijem. Merila za vključitev so bila: originalne raziskave na ljudeh, objava v recenziranih znanstvenih revijah, raziskave z vsaj 100 udeleženci, uporaba stereotaktične radioterapije (SBRT/SABR) z natančno opredeljeno shemo petih frakcij, randomizirane kontrolirane raziskave ali velike prospektivne kohortne raziskave, dostopnost celotnega besedila članka. Merila za izključitev so bila: raziskave z manj kot 100 udeleženci, case reporti in konferenčni izvlečki, raziskave, ki niso poročale o kliničnih izidih (npr. samo dozimetriške analize), raziskave, ki niso jasno opredelile števila frakcij ali niso uporabljale SBRT/SABR. Zbrani podatki so vključevali osnovne značilnosti opazovanih bolnikov, lokalizacijo obsevanja, sheme zdravljenja ter klinične izide kot so lokalna kontrola, preživetje, toksičnost.

REZULTATI - PET RAZLOGOV ZA PET FRAKCIJ

UČINKOVITOST

Obsežne prospektivne randomizirane raziskave so zagotovile neizpodbitne dokaze, ki govorijo v korist uporabi obsevanja v petih frakcijah za radikalne in ne paliativne namene. Iskanje v podatkovni zbirki PubMed® (Iskanje: Radioterapija v petih frakcijah, razvrsti po: Datum objave) odraža znatno povečanje števila indeksiranih publikacij, in sicer s 475 v letu 2000 na 1485 v letu 2024.

Danes je obsevanje v petih frakcijah dobra izbira za določene vrste raka, zlasti pri zdravljenju raka dojke. Britanska raziskava FAST-Forward in belgijska raziskava HAI-5 sta potrdili uspešnost tega režima za obsevanje celotne dojke in stene prsnega koša; poleg tega je obsevanje v petih frakcijah priznано kot standardno zdravljenje pri delnem obsevanju dojk (3-5). Podobno je režim v petih frakcijah postal prva izbira za zdravljenje lokaliziranega raka prostate v skupinah z nizkim, srednjim

Slika 1: Zakaj je 5 frakcij potrebno obravnavati kot veljavno možnost v sodobni radioterapiji.

	1. UČINKOVITOST	Obsevanje v 5 frakcijah je standardni pristop pri zdravljenju številnih rakov (npr. rak dojk, prostate, danke).
	2. VARNOST	Obsevanje v 5 frakcijah je izvedljiv in učinkovit pristop z uporabo naprednih obsevalnih tehnik in slikovno vodene radioterapije.
	3. KAKOVOST ŽIVLJENJA	Obsevanje v 5 frakcijah prispeva k dvigu kakovosti življenja s skrajšanjem časa zdravljenja.
	4. OPTIMIZACIJA VIROV	Obsevanje v 5 frakcijah omogoča optimizacijo virov z zmanjšanjem čakalnih dob.
	5. EKONOMSKI VIDIKI	Obsevanje v 5 frakcijah lahko posredno in neposredno zniža stroške zdravljenja.

in visokim tveganjem, kar so dokazale britanske raziskave PACE A, B in C (6-9). Po pionirskih rezultatih švedske skupine za raka danke so se od konca 20. stoletja kot standard za predoperativno zdravljenje raka danke uveljavili režimi zdravljenja z obsevanjem v petih frakcijah (10). V zadnjem času so se pojavili dokazi, ki potrjujejo učinkovitost obsevanja v petih frakcijah v protokolih ablativnega zdravljenja pljučnega raka, raka ledvic, predoperativnega zdravljenja raka trebušne slinavke in predoperativnega zdravljenja sarkoma mehkih tkiv (11-14). Enako pomembno pa je, da je vse večje zanimanje za koncept oligometastatske bolezni (OMB), ki ga je omogočil napredek v tehnikah slikanja, režim v petih frakcijah uveljavil kot standard za zdravljenje OMB (15). Čeprav se v določenih primerih lahko uporabijo še krajši režimi obsevanja, je pet frakcij še vedno zlati standard (16,17).

Čeprav ga še ne moremo šteti za standardni režim radioterapije raka, predstavlja pristop petih frakcij pomemben napredek. Še vedno pa so potrebne nadaljnje študije z večjimi skupinami bolnikov in daljšim spremljanjem.

VARNOST

Klinični rezultati zdravljenja z režimi v petih frakcijah so dosledno pokazali visoko stopnjo lokalnega nadzora nad tumorji z nizko pojavnostjo hudih akutnih ali poznih zapletov kljub uporabi visokih odmerkov na frakcijo (2-11). Te ugotovitve so trdno potrdile učinkovitost takšnih režimov v različnih kliničnih scenarijih, hkrati pa so potrdile tudi njihovo varnost. Vendar pa izvajanje radioterapije v samo petih frakcijah zahteva skrbno pozornost in natančnost, da se zagotovi varnost postopka in prepreči morebitne napake z resnimi posledicami.

Doseganje visoke stopnje natančnosti pri lokalizaciji tarče – z uporabo najsodobnejših sistemov slikovnega vodenja – in zagotavljanje popolne dnevne ponovljivosti postavitve pacienta sta ključnega pomena za zmanjšanje tveganja napak in optimizacijo terapevtskega ravnesja. Prav tako se je treba zavedati, da so tehnične in klinične zahteve režimov v petih frakcijah odvisne od številnih dejavnikov, vključno z lokacijo tumorja, vrsto bolezni, namenom zdravljenja (kurativno ali paliativno) in značilnostmi posameznega bolnika, ki vplivajo na splošno varnost zdravljenja (18).

Poleg tega so zanesljivi mehanizmi zagotavljanja kakovosti v radioterapiji temeljnega pomena za varnost pacientov. Izvajanje strogih ukrepov za zagotavljanje kakovosti je ključnega pomena za zmanjšanje verjetnosti napak ter hitro odkrivanje in popravljanje morebitnih napak. Smernice ASTRO in ACR so glede tega nedvoumne: "Upoštevati je treba stroge protokole za zagotavljanje kakovosti" in te protokole je treba nenehno posodabljanje v skladu s tekočim razvojem tehnik radioterapije (19).

Za uspešno izvajanje zdravljenja v petih frakcijah je potreben multidisciplinarni pristop, ki vključuje strokovnjake različnih strok in zahteva znatne naložbe v specializirano osebje in napredne tehnološke vire. Ti elementi so bistveni za varno in učinkovito izvajanje obsevanja v petih frakcijah.

KAKOVOST ŽIVLJENJA

Z zdravjem povezana kakovost življenja (*angl. Health Related Quality of Life - HRQoL*) se nanaša dojemanje bolezni ter vpliv napredovanja bolezni in zdravljenja na posameznika. Poleg tega je HRQoL v študijah o raku pogosto priznan kot napovedni dejavnik. Minimalistično načelo "manj je več" odlično velja za zmanjšanje števila frakcij obsevanja. Zmanjšanje zdravljenja s 25, 30 ali celo 40 frakcij na samo pet močno vpliva na kakovost življenja bolnikov (20).

Skrajšanje radioterapije na samo pet frakcij prinaša številne prednosti: manj obiskov v bolnišnici in manj težav zaradi potovanja, kar zmanjšuje stalno opominjanje na diagnozo raka; krajše trajanje zdravljenja, kar zmanjšuje finančne in družinske obremenitve, povezane z dolgotrajnim zdravljenjem; hitrejšo ponovno vključitev v poklicno življenje; več prostega časa za osebne dejavnosti; in večje zadovoljstvo bolnikov z zelo učinkovitim in varnim kratkim zdravljenjem (21).

Poleg tega ima lahko skrajšanje trajanja zdravljenja pozitiven psihološki učinek, saj ublaži stres, tesnobo, depresijo in socialno izolacijo, ki so pogoste težave bolnikov z rakom zaradi strahu pred radioterapijo in njenimi stranskimi učinki. S tem, ko krajše zdravljenje zmanjša ta bremena, prispeva k boljšemu splošnemu počutju tako bolnikov kot njihovih svojcev (22,23).

OPTIMIZACIJA VIROV

Staranje prebivalstva in daljša pričakovana življenjska doba sta vzroka za vse več diagnoz raka in posledično vse večje povpraševanje po zdravljenju. Skoraj dve tretjini bolnikov z rakom bosta v določenem obdobju bolezni potrebovali radioterapijo. Vendar pa je razpoložljivost radioterapije omejena s številom obsevalnih naprav in njihovo dnevno zasedenostjo (24).

Kombinacija majhnega števila obsevalnih naprav, visoke stopnje izkoriščenosti in naraščajočega povpraševanja vodi v zaskrbljujoče povečanje čakalnih seznamov za zdravljenje, kar ima predvidljive posledice za izide zdravljenja (24). V tem kontekstu se kot najučinkovitejša strategija za optimizacijo uporabe virov kaže sprejetje hipofrakcioniranih režimov zdravljenja. Večja uporaba režimov zdravljenja v petih frakcijah ne skrajša le celotnega trajanja zdravljenja, temveč omogoča tudi, da se v istem časovnem okviru zdravi več bolnikov, kar prispeva k zmanjšanju čakalnih seznamov za radioterapijo (25). Izvajanje krajših režimov zdravljenja je še posebej pomembno, če se uveljavijo kot standard oskrbe v državah z nizkimi in srednjimi dohodki, kjer je dostop do virov radioterapije bolj omejen, koristi za bolnike pa so še izrazite (26,27).

EKONOMSKI VIDIKI

Stroški, povezani z zdravljenjem raka dojke, raka prostate in paliativno oskrbo, ki skupaj predstavljajo veliko večino primerov, ki jih dnevno obravnavajo na oddelku za radioterapijo, so za bolnike nižji, če uporabljajo krajše režime obsevanja. Zmanjšanje števila potrebnih obiskov bolnišnice pri petfrakcijskih obsevalnih režimih ne zmanjša le stroškov za bolnika, temveč omogoča tudi znatne prihranke pri stroških zdravljenja, obratovanju obsevalnih naprav in delovni obremenitvi osebja (28).

Vendar pa široko sprejetje tega pristopa pogosto ovirajo modeli povračila stroškov, ki še vedno prevladujejo v številnih državah in temeljijo na sistemu "plačilo za storitev" (29). Pri teh modelih plačilo na frakcijo pomeni manjše finančno nadomestilo za zdravnike in zdravstvene ustanove, kar odvrča od prehoda na krajše režime. Da bi premagali to oviro, nekateri strokovnjaki zagovarjajo uvedbo alternativnega plačilnega modela (APM), ki določa fiksno stopnjo povračila stroškov ne glede na tehniko zdravljenja, število frakcij ali velikost odmerka. Ta pristop bi lahko spodbudil širše izvajanje petfrakcijskih režimov z uskladi-tvijo finančnih spodbud s klinično učinkovitostjo [1]. Nasprotno pa je v državah z univerzalnimi sistemi zdravstvenega varstva in strukturami paketnih plačil, kot so Španija in nekatere druge države Evropske unije, navdušenje nad petfrakcijskimi režimi večje. V teh okoljih so takšni protokoli pri številnih indikacijah že postali standard oskrbe, saj ponujajo prednosti krajšega trajanja zdravljenja, prihranka stroškov in učinkovitejše uporabe virov.

Tabela 1: Randomizirana preskušanja radikalnega EBRT v petih frakcijah v zadnjih petih letih.

ŠTUDIJA	MERILA ZA VKLJUČITEV	STANJE	N	URNIK 5F	URNIK KONTROLNE SKUPINE	NAČRTOVANI TARČNI VOLUMEN (PTV)	KEMOTERAPIJA (CHT)	MEDIANA SPREMLJANJA (MFU)	PRIMARNI OPAZOVANI DOGODEK	REF.
RAK DOJKE										
FAST-Forward	z	Rezultati objavljeni	4096	5 x 5,2 Gy	15 x 2,7 Gy	WBI	25,1 %	71,5	IBTR	3
HYPORT	Rak dojke v stadiju I–III	V teku	271	5 x 5,2 Gy; SIB 5 x 6,4	15 x 2,7 Gy; SIB 15 x 3,2 Gy	WBI+RNI	77,5	NR	IBTR	0
YO-HAIS	TIS-T2N0M0 karcinom dojke po BCT	Rezultati objavljeni	200	5 x 5,7 Gy; SIB 5 x 6,2 Gy	15 x 2,7 Gy; SIB 5 x 3,12 Gy	WBI	28,5	NR	Retrakcija dojke pri dveh letih	31
SERBIA	T1-3N01M0 invazivni karcinom dojke, BCT, popolna resekcija	Rezultati objavljeni	60	5 x 5,2 Gy	15 x 2,7 Gy	WBI	NR	18	Upoštevanje zdravljenja, dozimetrični parametri, akutni in pozni neželeni učinki na koži, neželeni učinki na podkožnem tkivu, kozmetični rezultati in klinično spremljanje 18 mesecev	32
RAK PROSTATE										
PACE-A	Nizko/srednje tveganje raka prostate	Rezultati objavljeni	123	5 x 7,25 Gy	Radikalna prostatektomija	Prostata≤1 cm semenskih mešičkov	0	60,7	PRO-števila vpojnih urinskih blazinic, potrebnih na dan za zaustavitev uhajanja (opredeljeno kot nobena ali ena ali več vpojnih blazinic, potrebnih na dan; vprašanje 27 po EPIC-26), in ocena stanja črevesja po EPIC-26 po dveh letih	6
PACE-B	Nizko/srednje tveganje raka prostate	Rezultati objavljeni	874	5 x 7,25 Gy	39 x 2 Gy 20 x 3,1 Gy	Prostata≤1 cm semenskih mešičkov	0	74	Onkološka skupina za radioterapijo (RT0G) gastrointestinalna in genitourinarna toksičnost stopnje 2 ali slabša 24 mesecev po radioterapiji.	7,8
PACE-C	Neugodno srednje/omejeno visoko tveganje raka prostate	Študija končana, rezultati še niso objavljeni	1208	5 x 7,25 Gy	20 x 3 Gy	Prostata≤semenski mešički	82	NR	Biokemični/klinični PFS (preživetje brez napredovanja bolezni)	33
PLJUČNI RAK										
VALOR	Neobrobnocelični pljučni rak (NSCLC) v 1. stadiju	V teku	670	3 x 18 Gy 4 x 14 Gy 5 x 11,5 Gy	Operacija	Primarni tumor		NR	Čas od randomizacije do dogodka smrti, ki je posledica katerega koli vzroka	34
RAK DANKE										
STELLAR	cT3-4 3N-/4M0 distalni rak ali rak srednje tretjine danke	Rezultati objavljeni	629	5 x 5 Gy	25 x 2 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	35	DFS	35
TV-LARK	cT2-4N0/+M0 rak danke	V teku	348	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	NR	Stopnja popolnega patološkega odgovora	36
SOLAR	cT3-4, N+, M0	V teku	364	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %		DFS pri treh letih	37
RAPIDO	cT4a-T4b, cN2	Rezultati objavljeni	920	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy 25 x 2 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	54	Neuspeh zdravljenja, povezan z boleznijo, pri treh letih	38
RAK TREBUŠNE SLINAVKE										
A021501	Mejno operativni rak trebušne slinavke	Predčasno zaključena zaradi vmesne analize	126	5 x 5–6,6–8 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	42,9	OS pri 18 mesecih	39
AGIT-MASTERPLAN	Potencialno operabilni ali neoperabilni rak trebušne slinavke	V teku	120	5 x 8 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	NR	Lokalni pregled pri 12 mesecih	40
STEREOPAC	Mejno operativni rak trebušne slinavke	V teku	256	5 x 7–11 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	NR	DFS RO resekcija	41
HEPATOCELULARNI RAK										
RT0G 1112	Hepatocelularni karcinom	Predčasno zaključena, rezultati objavljeni	177	5 x 5,5–10 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	12,3	OS	42

LEGENDA: Cht: kemoterapija; MFU: mediana spremljanja; WBI: obsevanje cele dojke; RNI: obsevanje regionalnih bezgavk; BCT: ohranitveno zdravljenje; SIB: sočasni dodatek doze; IBTR: ponovitev tumorja na dojki; OS: celokupno preživetje; DFS: preživetje brez bolezni; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; NR: ni podatka

RAZPRAVA

Radioterapija v petih frakcijah spreminja način zdravljenja raka. Ta pristop ni več omejen na paliativno oskrbo, temveč se vse bolj uveljavlja kot uspešna in prepričljiva možnost za zdravljenje s kurativnim namenom. Prednosti petfrakcijskega režima ni več mogoče spregledati.

V tabeli 1 so povzete randomizirane študije iz zadnjih petih let o EBRT (angl. External Beam Radiation Therapy) v petih frakcijah z radikalnim namenom, ki so bile dokončane ali še potekajo (3,6-8,28-40). Kljub uporabi enakega števila frakcij obsevanja se te študije bistveno razlikujejo. Ablativni režimi s petimi frakcijami se uporabljajo samostojno pri raku prostate in dojke ali v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem pri tumorjih danke in trebušne slinavke. Odmerek na frakcijo se giblje od 5 do 11 Gy, celo v isti študiji, časovni razporedi obsevanja pa se razlikujejo med dnevnimi ali intervalnimi pristopi. Kljub tem razlikam je režim v petih frakcijah zdaj priznana strategija sodobne radioterapije.

Prizadevanje za napredek, da bi dosegli vedno višje in večje cilje – in pri tem zagotovili hitrejše zdravljenje in nižje stroške – ni omejeno na šport ali arhitekturo. Zdravljenje, ki je zelo učinkovito in varno ter hkrati zmanjšuje čustveno in fizično breme diagnoze raka za bolnike, pomeni spremembo paradigme. Poleg tega optimizira uporabo virov, povečuje število bolnikov, ki jih je mogoče zdraviti, ter zmanjšuje stroške zdravstvenega varstva za ustanove in bolnike. Te prednosti govorijo same zase, da bi jih lahko prezrli.

ZAKLJUČEK

Sprejetje pristopa pet frakcij – ali celo manj – kot standard za radioterapijo 21. stoletja ni več vizija nekaj pionirskih onkologov, temveč oprijemljiva realnost, ki postaja splošno sprejeta. Morda je čas, da na novo opredelimo, kaj štejejo za "standardno frakcioniranje", ki tradicionalno obsega 15 do 28 frakcij z odmerki $\geq 2,5$ Gy, in izraz "hipofrakcioniranje" pridržimo izključno za režime s petimi frakcijami, ki so trenutno označeni kot "ekstremno hipofrakcioniranje".

Kljub temu, da režim v petih frakcijah zahteva potrebno in nujno previdnost ter da za potrditev njegove dolgoročne varnosti in učinkovitosti potrebujemo več kliničnih podatkov, hitrejše zdravljenje z večjo natančnostjo in večjo učinkovitostjo – v krajšem času in ob manjši porabi virov – pomeni napredek v današnji onkološki oskrbi.

Citius, Altius, Fortius - ker manj pomeni več, prihodnost pa je zdaj!

LITERATURA

1. Ling DC, Vargo JA, Beriwal S. Breast, prostate, and rectal cancer: Should 5-5-5 be a new standard of care? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Oct 1;108(2):390-393. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.049.
2. Siavashpour Z, Goharpey N, Mobasheri M. Radiotherapy based management during Covid-19 pandemic: A systematic review of presented consensus and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Aug;164:103402. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103402.
3. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Bloomfield DJ, Chan C, et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess.* 2023 Nov;27(25):1-176. doi: 10.3310/WWBF1044.
4. Monten C, Lievens Y, Olteanu LAM, Paelinck L, Speleers B, Deseyne P, et al. Highly Accelerated Irradiation in 5 Fractions (HAI-5): Feasibility in Elderly Women With Early or Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 15;98(4):922-930. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.229.
5. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 10;38(35):4175-4183. doi: 10.1200/JCO.20.00650.
6. van As N, Yasar B, Griffin C, Patel J, Tree AC, Ostler P, et al. Radical prostatectomy versus stereotactic radiotherapy for clinically localised prostate cancer: Results of the PACE-A randomised trial. *Eur Urol.* 2024 Dec;86(6):566-576. doi: 10.1016/j.eururo.2024.08.030.
7. van As N, Griffin C, Tree A, Patel J, Ostler P, van der Voet H, et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1413-1425. doi: 10.1056/NEJMoa2403365.
8. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1308-1320. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4.
9. Kennedy TAC, Ong WL, Quon H, Cheung P, Chu W, Chung H, et al. Stereotactic radiation therapy for localized prostate cancer: 10-year outcomes from three prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025 Feb 1;121(2):325-330. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.009.
10. Myerson RJ, Genovesi D, Lockett MA, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, et al. Five fractions of preoperative radiotherapy for selected cases of rectal carcinoma: long-term tumor control and tolerance to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Feb 1;43(3):537-43. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00435-0.
11. David S, Buchberger, Gregory M.M. Videtic Stereotactic body radiotherapy for the management of early-stage non-small-cell lung cancer: A clinical overview *JCO oncology practice* 2023 19:5, 239-249.
12. Barbour AB, Upadhyay R, Anderson AC, Kutuk T, Kumar R, Wang SJ, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Case-Based Radiosurgery Society Practice Guide. *Pract Radiat Oncol.* 2025 Jan-Feb;15(1):74-85. doi: 10.1016/j.prro.2024.06.012.

13. Shouman MA, Fuchs F, Walter F, Corradini S, Westphalen CB, Vornhölz M, et al. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer - A systematic review of prospective data. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024 Jan 28;45:100738. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100738.
14. Mayo ZS, Fan C, Jia X, Parker SM, Kocsis J, Shah CS, et al. Meta-Analysis of 5-Fraction Preoperative Radiotherapy for Soft Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2024 Sep 1;47(9):412-418. doi: 10.1097/COC.0000000000001110. Epub 2024 May 20. PMID: 38764405.
15. Wong RKS, Liu ZA, Barry A, Rogalla P, Bezjak A, Brierley JD, et al. Patient-Reported and Clinical Outcomes From 5-Fraction SBRT for Oligometastases: A Prospective Single-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Dec 1;114(5):1000-1010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.025.
16. Poon I, Erler D, Dagan R, Redmond KJ, Foote M, Badellino S, et al. Evaluation of definitive stereotactic body radiotherapy and outcomes in adults with extracranial oligometastasis. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2026312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26312.
17. Kinj R, Muggeo E, Schiappacasse L, Bourhis J, Herrera FG. Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Oligometastatic Disease: Clinical State of the Art and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 23;14(5):1152. doi: 10.3390/cancers14051152.
18. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1023-1033. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00196-0.
19. Das IJ, Dawes SL, Dominello MM, Kavanagh B, Miyamoto CT, Pawlicki T, et al. Quality and Safety Considerations in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: An ASTRO Safety White Paper Update. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Jul-Aug;12(4):e253-e268. doi: 10.1016/j.prro.2022.03.001.
20. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:326-332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042
21. Gour N, Chaudhary M. The Quality of Life in Cancer Patients [Internet]. *Supportive and Palliative Care and Quality of Life in Oncology*. Intech Open; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105990>
22. Seol KH, Bong SH, Kang DH, Kim JW. Factors Associated with the Quality of Life of Patients with Cancer Undergoing Radiotherapy. *Psychiatry Investig*. 2021 Jan;18(1):80-87. doi: 10.30773/pi.2020.0286.
23. Yucel B, Akkaş EA, Okur Y, Eren AA, Eren MF, Karapinar H, Babacan NA, Kiliçkap S. The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014 Sep;22(9):2479-87. doi: 10.1007/s00520-014-2235-y.
24. Moraes FY, Gouveia AG, Freitas Bratti V, Dee EC, Fernandes Pavoni J, Carson LM, et al. Global linear accelerator requirements and personalised country recommendations: a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol*. 2025 Feb;26(2):239-248. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00678-8.
25. Irabor OC, Swanson W, Shaukat F, Wirtz J, Mallum AA, Ngoma T, et al. Can the adoption of hypofractionation guidelines expand global radiotherapy access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2020 Apr;6:667-678. doi: 10.1200/JGO.19.00261.
26. Kraus RD, Weil CR, Abdel-Wahab M. Benefits of adopting hypofractionated radiotherapy as a standard of care in low-and middle-income countries. *JCO Glob Oncol*. 2022 Dec;8:e2200215. doi: 10.1200/GO.22.00215.
27. Santos M, Chavez-Nogueda J, Galvis JC, Merino T, Oliveira E Silva L, Rico M, et al. Hypofractionation as a solution to radiotherapy access in latin america: expert perspective. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022 Dec 29;27(6):1094-1105. doi: 10.5603/RPOR.a2022.0108.
28. Spencer K, Defourny N, Tunstall D, Cosgrove V, Kirkby K, Henry A, et al. Variable and fixed costs in NHS radiotherapy; consequences for increasing hypofractionation. *Radiother Oncol*. 2022 Jan;166:180-188. doi: 10.1016/j.radonc.2021.11.035.
29. Lievens Y, Defourny N, Corral J, Gasparotto C, Grau C, Borrás JM, et al. How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO-HERO analysis of reimbursement. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):e42-e54. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30794-6.
30. Chakraborty S, Chatterjee S; Hypot Adjuvant Author Group. HYPOT adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance results - Interim analysis. *Radiother Oncol*. 2022 Sep;174:59-68. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.003.
31. Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, et al. Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost. *Breast*. 2021 Feb;55:105-111. doi: 10.1016/j.breast.2020.12.009.
32. Ivanov O, Milovančev A, Petrović B, Prvulović Bunović N, Ličina J, Bojović M, et al. Ultra-Hypofractionated vs. Moderate Fractionated Whole Breast Three Dimensional Conformal Radiotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 30;58(6):745. doi: 10.3390/medicina58060745.
33. Alison C Tree, Victoria Hinder, Andrew K Chan, Shaun Tolan, Peter Ostler, Hans van der Voet, et al. Acute toxicity from PACE-C comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with moderate hypofractionation (MHRT): 3395. *Radiother Oncol*. 2024 May; 194(suppl. 1):S2645-S2647. doi: 10.1016/S0167-8140(24)03365-6.
34. Moghanaki D, Karas T, Timmerman R D, Cameron R B, Ritter T A, Shi H., et al. Protocol for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program Study Number 2005: A phase 3 randomized trial of lung cancer surgery or stereotactic radiotherapy for operable early-stage non-small cell lung cancer *Chest Pulm*. 2023; 1, 100024.
35. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang LM, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667.
36. Kim MJ, Lee DW, Kang HC, Park JW, Ryoo SB, Han SW, et al. Total neoadjuvant therapy with short-course radiotherapy Versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal cancer, Korean trial (TV-LARK trial): study protocol of a multicentre randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2023 Aug 8;23(1):734. doi: 10.1186/s12885-023-11177-7.

37. Kang MK, Park SY, Park JS, Kim HJ, Kim JG, Kang BW, et al. Preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy versus long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a multicenter, randomized controlled trial (SOLAR trial). *BMC Cancer*. 2023 Nov 3;23(1):1059. doi: 10.1186/s12885-023-11363-7.
38. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
39. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Sep 1;8(9):1263-1270. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2319.
40. Oar A, Lee M, Le H, Wilson K, Aiken C, Chantrell L, et al. AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021 Aug 19;21(1):936. doi: 10.1186/s12885-021-08666-y.
41. Bouchart C, Navez J, Borbath I, Geboes K, Vandamme T, Closset J, et al. Preoperative treatment with mFOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-paclitaxel +/- isotoxic high-dose stereotactic body Radiation Therapy (iHD-SBRT) for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma (the STEREOPAC trial): study protocol for a randomised comparative multicenter phase II trial. *BMC Cancer*. 2023 Sep 21;23(1):891. doi: 10.1186/s12885-023-11327-x.
42. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. Stereotactic body radiotherapy vs sorafenib alone in hepatocellular carcinoma: The NRG Oncology/RTOG 1112 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2025 Feb 1;11(2):136-144. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5403.

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

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

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

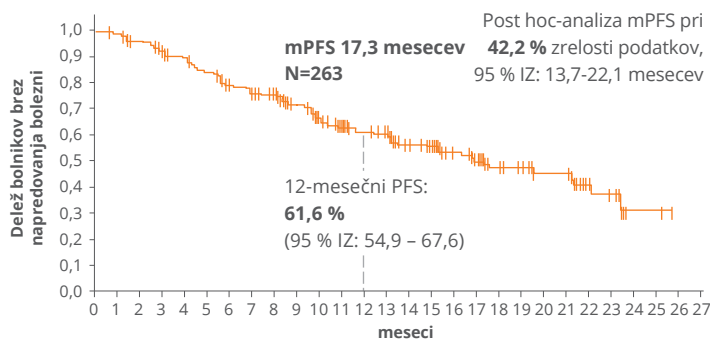
PREMIKAMO MEJE ZDRAVLJENJA

Z UČINKOVITOSTJO,
KI PRESEGA PRIČAKOVANJA

- Terapija izbora v smernicah za 2L HER2+ raka dojke¹⁻⁵
- Prvo in edino zdravljenje proti HER2, ki je učinkovito tudi pri bolnikih z rakom dojke z nizkim izražanjem HER2*^{1,3-6}

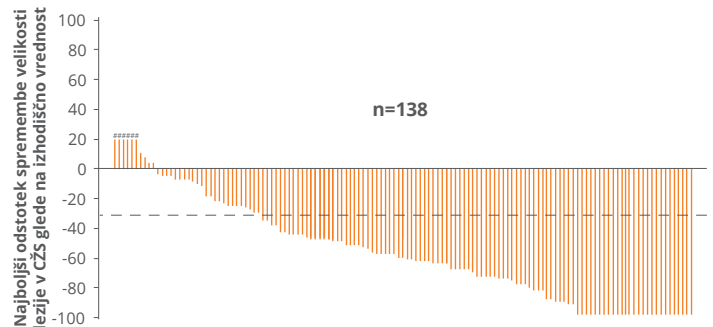
Učinkovitost pri bolnikih s HER2+ razsejanim rakom dojk in možganskimi metastazami ob izhodišču zdravljenja

Čas do napredovanja bolezni



Celotna populacija bolnikov z možganskimi metastazami ob izhodišču zdravljenja
(analiza Kaplan-Meier)

Delež objektivnega odgovora v CŽS



Bolniki z merljivo boleznijo v CZŠ ob izhodišču zdravljenja (post-hoc analiza)

Ob zdravljenju s trastuzumab derukstekanom je potrebno bolnike spremljati za pojav intersticijskega pnevmonitisa in ukrepati ob prvih simptomih.

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.

ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

OPREDELITEV: Ena vrsta rakov za koncentracijo za infundiranje vseh vrst malignih tuzastvumov druska. Po rekonstrukciji ena vrsta 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml tuzastvumov druska. Tuzastvum druska je konjugat proteina in druska, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protiteleso proti IGC1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislotin, kot ga ima tuzastvum. Proizvajajo ga ssealske celice (ovari klijatskega raka), ki v praznevalcevrje veznika na tetrapetridni bazi kovalentno vezna na DVD, ki je derivat cisteina in zavira to pozmozelec. Na vsako molekulo proteina se vezani priblizno 8 molekul druska. *Pomazno* nsh: L-histidin, L-histidinyl Hlorid monohidrat, shahala, polisorbat 80 (E433). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** *Rak druska:* HER2-pozitivni rak druska; dravilo Ehtuot je indikacijo za dravjenje odraslih bolnikov z ne-resekalibilni ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom druska, ki so pred tem je prejeti eno ali vseh shem dravjenja na podlagi anti-HER2. *Rak druska z nizkim statusom HER2:* dravilo Ehtuot konoterapija je indikacijo za dravjenje odraslih bolnikov z neresekalibilni ali metastatskim rakom druska, pozitivnim na hromoskne receptorje, z nizkim statusom HER2 ali z nizkim statusom HER2, ki so pred tem prejeti vsaj eno endokrinto terapijo v prisotnosti metastaz, ki ni veljajo za primere za endokrinto terapijo kot naslednjo linijo dravjenja ter rakom druska z nizkim statusom HER2, ki so pred tem je prejeti kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je njih bolzen ponovila med adjuvanto kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zakljuaku. *Neobrobnealni rak druska (NSCLC – non-small cell lung cancer):* dravilo Ehtuot konoterapija je indikacijo za dravjenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki imajo tumorji z aktivirajoajo mutacijo HER2 (ERBB2) in potrebujejo sistemska terapijo po kemoterapiji na podlagi platine z imunoterapijo ali brez nje. *Rak zelodca:* dravilo Ehtuot v obliki konoterapije je indikacijo za dravjenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom zelodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem je prejeti shemo na podlagi tuzastvumov. **ODMERJANJE IN NACIN UPORABE:** dravilo Ehtuot mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkusa v uporabi zdravil proti raku. Za prepreait napak, povezanih z dravili, je pomembno, da prevrte nalepke na vialah in se preprait, da je dravilo, ki se pripravljajo in daje, res dravilo Ehtuot (tuzastvum druska), in ne tuzastvum ali tuzastvum emanzin. Dravilo Ehtuot se ne sme zamenjati z tuzastvumom ali tuzastvum emanzinom. Bolniki, ki se dravijo s tuzastvum druska zaradi *HER2-pozitivnega raka druska, rak zelodca ali gastroezofagealnega prehoda*, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitivni status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3+ na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje ≥ 2.0 na podlagi *in situ* hibridizacije (ISH) ali fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno z *in vitro* diagnostiko (IVD) mediskimskim pripomoakom z oznako CE. Bolniki, ki se dravijo s tuzastvum druska zaradi *raka druska z nizkim in zelo nizkim statusom HER2*, morajo imeti dokumentiran nizki status HER2 tumorja, ki je opredeljen kot ocena IHC 1+ ali IHC 2+/ISH, ali ali ocenjeno z IVD obarvanjem membrane (IHC $<0-1+$) bolnikov z IVD z oznako CE. Bolniki, ki se dravijo s tuzastvum druska zaradi *dravjedevalnega NSCLC*, morajo imeti aktivirajoajo mutacijo HER2 (ERBB2), odkrito z *in vitro* diagnostiko (IVD) mediskimskim pripomoakom, oznaenim s CE. CE VVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 in status mutacije HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** *Rak druska in NSCLC:* Priporoeno odmerje dravila Ehtuot je 5.4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsaj 3 tedne (21-dnevni cikel), ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsaj 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolzni ali nesprejemljive tokskosti. *zaeti odmerje* je treba dati 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejino infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednjo odmerje dravila Ehtuot dajejo kot 30-minutno infuzijo. Hitrost infundiranja dravila Ehtuot je treba zmanjati ali infundiranje preiniti, če ni pri bolniku razvilo simptomov, povezanih z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba dravilo Ehtuot trajno ukiniti. **Predmedikacija:** dravilo Ehtuot je emetogeno, kar vkljua zapoznele navzeo in/ali bruhanje. Pred vsakim odmerjem dravila Ehtuot je treba bolnika predmedicirati s kombiniranim rehimom dveh ali treh zdravil (npr. deksetamazon z antagonistom receptorjev 5-HT3 in/ali antagonistom receptorjev NK1 ter drugimi dravili, kot je indikacijo) za prepreait navzeo in bruhanja zaradi kemoterapije. **Prilaganje odmerja:** Obvladovanje nezeelenih ukinov lahko zaasno zaaeno prekinitev uporabe, zmanjano odmerje ali ukinitve dravjenja z dravilom Ehtuot, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih znaailnosti dravila (pregledni 1 in 2). Po zmanjšanju odmerja dravila Ehtuot se odmerek ne sme vev ponovno poveati. **Naat zmanjavanja odmerja:** Priporoeni zaeti odmerje je 5.4 mg/kg pri raku druska in NSCLC oz. 6.4 mg/kg pri raku zelodca; prvo zmanjavanje odmerja (4.4 mg/kg oz. 5.4 mg/kg), drugo zmanjavanje odmerja (3.2 mg/kg oz. 4.4 mg/kg), pri potrebi po nadaljnji zmanjšanju odmerja ukinitve dravjenja. *Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih znaailnosti dravila Ehtuot za prilaganje odmerja zaradi nezeelenih ukinov. Intersticijska pljuina bolezen (IPB)/pnevmonitis (asimptomatska) IPB/asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1 ali viia):* *nevropcija* (stopnja 3 manj) kot 1.0-0.5 x 10^6 /l, stopnja 4 manj kot 0.5 x 10^6 /l, *febrilna nevropcija* (absolutno številno nevrotrofikov manj kot 1.0×10^6 /l v telesna temperatura, viia 38.3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali viia, ki vztraja vev kot eno uro). *Zmanjšan iztisni delc levega prekata (LVEF)* (LVEF vev kot 45 % in absolutno zmanjavanje glede na izhodno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjavanje glede na izhodno vrednost za vev kot 10 %; simptomatično kongestivno srano popuianje). **Za-** **kasneji ali izpueni odmerki:** Če se ne naitovani odmerki kasneji ali izpuji, ga je treba dati takoj, ko je mogote, brez akanja na naslednji naatovni cikel. Posodi naat dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenaal pri zadnji infuziji. **Posebne populacije:** *Starost:* Pri bolnikih, starih 65 let ali starejih, prilaganje odmerka dravila Ehtuot ni potrebno. *Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. Oskara levi:* Prilaganje odmerka pri bolnikih z tebra (oistek kreatinina (CrCl): ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CrCl ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro levi ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro levi ali konano ledvino odpovedjo ni mogote opredeliti, ker je bila huda okvara levi v kliniskih studijih izkljuitveni kriterij. Pri bolnikih z zmerno okvaro levi so opazili vsaj pogostost IPB stopnje 1 in 2/pnevmonitis, ki sta vodila do zveanja števil prekinitev dravjenja. Pri bolnikih z zmerno okvaro levi v izhodni, ki so prejimali dravilo Ehtuot 6.4 mg/kg, so ugotovili vev pogostost resnih nezeelenih ukinov kot pri tistih z zmernim delovanjem levi. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro levi je treba natanano spremljati glede nezeelenih ukinov, vkljua IPB/pnevmonitis. *Okvara jetr:* Pri bolnikih, ki imajo celopokil bilirubin ≥ 1.5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celopokil bilirubin ≥ 1.5 -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogote opredeliti zaradi omejenih podatkov. **Zato je treba te bolnike natanano spremljati. Nacin uporabe:** dravilo Ehtuot je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstruirati in razrediti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Dravilo Ehtuot se ne sme dati pri intravenski injekciji ali kot hitro intravensko injekcijo ali kot hitro. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobutljivost na ukinkovno ali katero koli pomozno snov. **POSEBNA OPOROILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Intersticijska pljuina bolezen/pnevmonitis:* Pri dravilu Ehtuot so poroali o primerih intersticijske pljuine bolezni (IPB) in/ali pnevmotonisa. Nekateri primeri so bili smrtni. Bolnike je treba naroiti, naj takoj poroajo o kalju, dispnoji, zviiani telesni temperaturi in/ali kateri koli drugih dihalnih simptomih ali poslabaanju obstojecih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov IPB/pnevmotonisa. Dokaze za IPB/pnevmotonis je treba takoj prouti. Bolnike s sumom na IPB/pnevmotonis je treba oceniti z radiografskimi sni posnetki, nalobiti z raunalniko tomografijo (CT). Treba je razmisli o posvetu s pulmologom. *Neuropcija:* V kliniskih studijah z dravilom Ehtuot so poroali o primerih nevropcije, vkljua s primeri febrilne nevropcije s smrtnim izidom. Pred uvedbo dravila Ehtuot in pred vsakim odmerjem ter vsaki, ko je kliniio indikacijo, je treba prevriti celotno krvo silo. Morda bo treba zaasno prekiniti dajanje dravila Ehtuot ali zmanjati odmerki, odvisno od okoli, koda huda je nevropcija. *Okvara levega prekata:* Pri zdravljenjih anti-HER2 so poroali o zmanjšanem iztisnem delcu levega prekata (LVEF). Pred uvedbo dravjenja z dravilom Ehtuot in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliniimi indikacijami) je treba izvesti standarde preiskave delovanja srca (ehokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zmanjšan LVEF je treba obvladovati s prekinitvami in dravili. Zdravljenje z dravilom Ehtuot je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjavanje glede na izhodno vrednost za vev kot 20 %. Dravilo Ehtuot je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srnim popuianjem. *Embriofetalna tokskost:* dravilo Ehtuot lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se do noseeni. Pri Zenskah v rodni dobi je treba pred uvedbo dravjenja z dravilom Ehtuot preveriti status noseenosti. Bolnice je treba seznaniti z moimi tveganji za plod. Zenskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo ukinkovito kontracepcijo med dravjenjem in vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku dravila Ehtuot. Moim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo ukinkovito kontracepcijo med dravjenjem z dravilom Ehtuot in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku dravila Ehtuot. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jetr: dravilo Ehtuot je treba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jetr dajati previdno. **MESEDOBJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILNE INTERAKCIJE:** Pri soaanem dajanju tuzastvum druska z dravili, ki so zavirali CYP3A ali OAT

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 31. 3. 2025. 2. Cortes J et al; Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer; NEJM 2022;386(12):1143-1154. 3. Gennari A et al: Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495 4. Curigliano G et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v.1 May 2023. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>, dostopno 16. 4. 2025. 5. NCCN guidelines Breast Cancer, v2.02025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, dostopno 16. 4. 2025. 6. Hurvitz SA. DESTINY-changing results for advanced breast cancer. N Engl J Med. 2023;387(1):75-76. 7. Harbeck et al. Nat Med. 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. 8. Lin NU, et al. Presented at: European Society of Medical Oncology (ESMO) Meeting 2024. Sep 13-17, 2024.

* rak dojke z nizkim izražanjem HER2 je definiran kor IHK1+ ali IHK2+/ISH+; Pripisane vrednosti: pripisana je bila vrednost >20 %, če deleža najbolje spremembe ni bilo mogoče izračunati zaradi manjkajočih podatkov v primerih, da je imel bolnik novo lezijo ali napredovanje necilijnih ali cilijnih lezij ali se je umaknil zaradi napredovajočih bolezni in pred tem ali ob napredovanju bolezni ni bilo podatkov o za oceno odziva v ciljni leziji.

2L - drugi red, ČZS - centralni živčni sistem, mPFS - srednji čas do napredovanja bolezni, IZ - interval zaupanja

ENHERTU® je registrirana blagovna znamka družbe Daiichi Sankyo Company, Limited. © 2025 Daiichi Sankyo Company, Ltd. in AstraZeneca

ENHERTU® je registrirana blagovna znamka družbe Daiichi Sankyo Company, Limited.
Datum priprave materiala: april 2025. Samo za strokovno javnost. SI-5040

Plevralni, abdominalni in perikardialni limfocitni izliv

Pleural, abdominal, and pericardial lymphocytic effusion

Kloboves Prevodnik Veronika^{1,2}, Ledinek Živa^{2,3},
Rode Aleš¹, Gašljevič Gorana^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska Ulica 8, 2000 Maribor

³Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za patologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.

E-mail: VKloboves@onko-i.si

Poslano / Received: 2.4.2025

Sprejeto / Accepted: 16.4.2025

doi:10.25670/oi2025-002on

IZVLEČEK

Limfocitni izliv je zaplet različnih bolezni. Malignomi in tuberkuloza sta najpogostejši vzrok za večino limfocitnih izlivov. Limfociti v izlivu so lahko reaktivni ali neoplastični. Reaktivni limfocitni izliv nastane zaradi vnetij, sistemskih ali avtoimunskih bolezni, karcinoze ali drugih redkih vzrokov. Maligni limfocitni izliv najpogosteje nastane pri bolnikih z napredovalimi nodalnimi in ektranodalnimi limfomi, ki so se razširili v plevralni, perikardialni ali abdominalni prostor. Zelo redko nastane zaradi limfomov, ki vzniknejo na seroznih površinah. Diagnozo limfoma v izlivu postavimo na podlagi kliničnih podatkov, mikroskopske slike in dodatnih imunofenotipskih ter molekularnih preiskav. V skladu z mednarodnimi smernicami limfoproliferativne bolezni v izlivih razdelimo v pet diagnostičnih kategorij: nediagnostično, benigno, atipične celice neopredeljene, sumljivo za malignom in maligno.

Ključne besede: limfocitni izliv, limfom, citopatološka diagnostika, imunofenotipizacija s pretočnim citometrom

ABSTRACT

Lymphocytic effusion is a complication of several diseases. The main causes of most lymphocytic effusions are malignomas and tuberculosis. Lymphocytes in effusion can be reactive or neoplastic. Reactive lymphocytic effusion develops due to inflammation, systemic and autoimmune diseases, carcinosis, and other rare causes. Malignant lymphocytic effusions are mostly found in patients during the progression of nodal and extranodal lymphomas to the pleural, pericardial or abdominal cavity while effusions caused by lymphomas evolving from serous surfaces are very rare. Cytopathological diagnostic of lymphomas in effusions is based on clinical, morphological, immunophenotypic and molecular features of the disease. According to the international guideline we categorize lymphoproliferative diseases in effusions in five categories: nondiagnostic, benign, atypical cells of undetermined significance, suspicious for malignancy and malignant.

Keywords: lymphocytic effusion, lymphoma, cytopathological diagnostics, flow cytometric immunophenotyping

UVOD

Limfocitni izliv je eksudat, v katerem je med belimi krvnimi celicami (nevtrofilci, monociti, limfociti, eozinofilci, bazofilci) več kot 50 % limfocitov. Tuberkuloza in malignomi so vzrok večine limfocitnih izlivov (1,2).

Limfociti v limfocitnem izlivu so lahko reaktivni ali neoplastični. Reaktivne limfocite najdemo v vseh limfocitnih izlivih, neoplastične pa le v izlivih, ki nastanejo zaradi limfomov. Reaktivni limfociti so nekoliko večji od zrelih, imajo pičlo, bazofilno citoplazmo ter okrogla ali ovalna jedra s fino zrnatim kromatinom. Jedrna membrana je lahko gladka ali iregularna (Slika 1).

Običajno predstavljajo monomorfno populacijo celic, ki so zelo podobne drobnim limfomskim celicam, zato le z mikroskopskim pregledom ne moremo ločiti, ali gre za reaktivne ali neoplastične limfocite. Zelo redko so reaktivni limfociti v izlivu polimorfni. Za razlikovanje med reaktivnimi in neoplastičnimi limfociti so zato potrebne imunofenotipske in molekularne analize. Največ se uporablja imunofenotipizacija s pretočnim citometrom. V reaktivnih limfocitnih izlivih prevladujejo limfociti T (80–100 %), ki izražajo CD3, CD5, CD7, CD2 ter CD4 ali CD8 in predstavljajo monomorfno populacijo celic. Limfociti B so običajno maloštevilni, izražajo CD19, CD20, so politipični in v primerjavi z limfociti T bolj polimorfni (2,3). Imunofenotipske analize s pretočnim ci-

tometrom niso indicirane pri vseh bolnikih z limfocitnim izlivom, predvsem zaradi cene in dostopnosti preiskave. Indicirane so pri bolnikih s ponavljajočim se limfocitnim izlivom, kjer vzroka za izliv ni bilo mogoče opredeliti, bolnikih s kliničnim ali mikroskopskim sumom na limfom in bolnikih, ki se že zdravijo zaradi limfoma. Podobno velja za molekularne analize. Indicirane so v primerih, ko klonalnosti limfocitov s pretočnim citometrom ni možno opredeliti ali če je treba določiti specifične molekularne označevalce, ki so pomembni za prognozo in načrtovanje zdravljenja.

Limfocitni izliv je lahko reaktivne ali maligne narave. Reaktivni limfocitni izlivi nastanejo zaradi tuberkuloze, virusnih ali glivičnih infekcij, sarkoidoze, avtoimunskih (revmatoidni artritis) ali sistemskih bolezni (srčno popuščanje, odpoved ledvic, jetrna ciroza), toksičnih učinkov zdravljenja (dasatinib, radioterapija) ter neoplastičnih ali drugih redkih vzrokov (po poškodbi srca (*angl. post cardiac injury syndrome*), operaciji obkoda koronarnih arterij, hilotoraksu, sindromu rumenih nohtov (*angl. yellow nail syndrome*) (1-3). Reaktivni limfocitni izlivi so lahko tudi prvi znak razvoja malignomov, predvsem karcinomov, kjer so karcinomske celice v izlivu lahko maloštevilne ali pa jih sploh ni. Zato je pri bolnikih s kliničnim sumom na karcinoma smiselno pregledati več zaporednih vzorcev izliva (3).

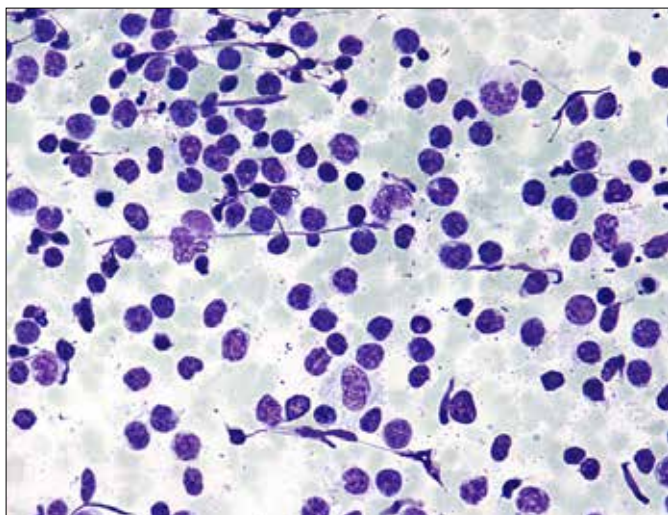
Maligni limfocitni izlivi nastanejo pri bolnikih z napredovalimi limfomi, kjer so limfomske celice pomešane z reaktivnimi limfociti, lahko pa tudi z drugimi imunskimi celicami in vnetnimi (Slika 2). Zelo redko je maligni limfocitni izliv prvi znak bolezni, kjer gre lahko za napredovali limfom ali pa izjemno redko za primarni limfom, ki vznikne na seroznih površinah. Maligni limfocitni izlivi predstavljajo več kot 10–15 % vseh malignih izlivov in so najpogostejši razlog za maligne izlive pri otrocih. Izlivi v plevralni prostor so veliko pogostejši od abdominalnih ali perikardialnih izlivov (2,3).

Limfomi so zapletene in raznolike maligne bolezni, ki se med seboj razlikujejo po klinični sliki in poteku bolezni ter po morfoloških, imunofenotipskih in molekularnih lastnostih limfomskih celic. Zaradi novih spoznanj na tem področju so klasifikacije in diagnostični kriteriji, ki jih uporabljamo za postavitev histopatološke diagnoze limfoma, vse bolj zapleteni (5,6.). Za postavitev histopatološke diagnoze limfoma so zato poleg kliničnih podatkov potrebne obsežne imunohistokemične,

pretočno citometrične in po potrebi tudi molekularne preiskave. Ker se citopatološka preiskava v limfomski diagnostiki uporablja predvsem v sekundarni limfomski diagnostiki (opredelitev stadija, spremljanje uspehov zdravljenja, potrditve ponovitve limfoma in določanje prediktivnih dejavnikov), nam za postavitev diagnoze limfoma v izlivih praviloma zadoščajo omejene imunofenotipske in po potrebi tudi molekularne preiskave. Je pa citopatološka preiskava plevralnega izliva metoda izbora v diagnostiki primarnih plevralnih oz. efuzijskih limfomov. Poleg tega je za postavitev diagnoze limfomov v izlivih potrebno poznavanje osnovnih principov histopatološke klasifikacije limfoidnih neoplazem, značilnosti limfomov in kako pogosto posamezne histološke tipe limfomov srečamo v izlivih.

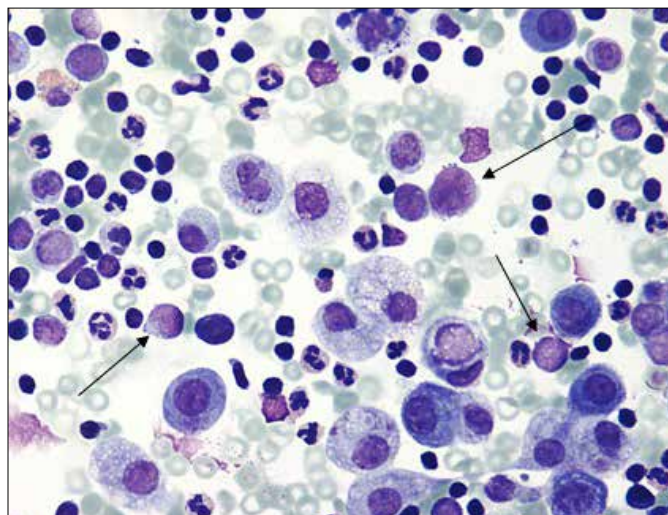
V skladu z veljavnimi histopatološkimi klasifikacijami limfome v grobem razdelimo na neoplazme, ki nastanejo iz zarodnih celic v kostnem mozgu ali v timusu (progenitorske neoplazme, kamor sodita limfoblastni limfom in levkemija), ter zrele neoplazme, ki vzniknejo v perifernih limfatičnih organih (bezgavke, tonzile, vranica, jetra, Peyerjeve plošče, področja s kroničnim vnetjem ...). Na podlagi celičnega izvora jih še naprej razdelimo na B-celične, T-celične ali NK-celične, glede na velikost celic na drobnocelične in velikocelične ter glede na mesto izvora na nodalne in ekstranodalne. Nodalni limfomi vzniknejo v bezgavkah, ekstranodalni pa v sekundarnih limfatičnih organih (kostni mozeg, tonzile, vranica, jetra, timus, Peyerjeve plošče in druga limfatična tkiva, ki jih normalno najdemo v votlih in solidnih organih) ali v tkivih s kroničnim limfocitnim vnetnim infiltratom, ki nastane zaradi vnetja, avtoimunih bolezni ali drugih vzrokov (ščitnica, žleze slinavke, želodčna sluznica ...). Limfome lahko najdemo tudi v krvi in telesnih tekočinah (plevralni, perikardialni in abdominalni izlivi, likvor, steklovina, prekatna vodica, psevdocieste, urin ...). Prisotnost limfomskih celic v krvi lahko govori za levkemijo ali levkemizacijo limfoma. O levkemiji govorimo takrat, kadar je prisotnost limfomskih celic v krvi značilna za določen tip limfoma (npr. kronična limfocitna levkemija B, limfoblastna levkemija ...) in o levkemizaciji, kadar limfomske celice v krvi najdemo le pri posameznih bolnikih (limfom plašnih celic, folikularni limfom, difuzni velikocelični limfom B, anaplastični velikocelični limfom T ...). Limfome lahko razdelimo tudi glede na klinični potek bolezni na indolentne (počasi napredujoče) in agresivne (hitro napredujoče). Indolentni limfomi so praviloma sestavljeni iz

Slika 1: Citološka mikroskopska slika reaktivnih limfocitov v izlivu (Giemsa, 40x).



Slike so last avtorja prispevka.

Slika 2: Citološka morfološka slika malignih limfocitov pri limfomu, kjer so limfomske celice slabo vidne (puščice) in pomešane z reaktivnimi limfociti, monociti, makrofagi, granulociti in mezotelijskimi celicami (Giemsa, 40x).



Slike so last avtorja prispevka.

malih, monomorfnih limfomskih celic, agresivni limfomi pa iz velikih limfomskih celic (4,5).

V primarni diagnostiki limfomov se citopatološka preiskava uporablja za razlikovanje med reaktivnimi in neoplastičnimi limfocitnimi proliferacijami in za izbor bezgavke ali tkiva, ki je najprimernejše za biopsijo in histopatološko preiskavo. Citopatološka preiskava je metoda izbora diagnostike primarnih limfomov, ki jih najdemo v telesnih tekočinah, med katere sodijo tudi izlivi. V teh primerih je poleg morfološke analize vzorca treba opraviti vse zahtevane imunofenotipske in molekularne preiskave, ki so potrebne za postavitev diagnoze, kar bo osnova za načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja. Zato je celoten vzorec izliva ali druge telesne tekočine treba poslati v ustanovo, ki je opremljena in usposobljena za diagnostiko primarnih limfomov v telesnih tekočinah.

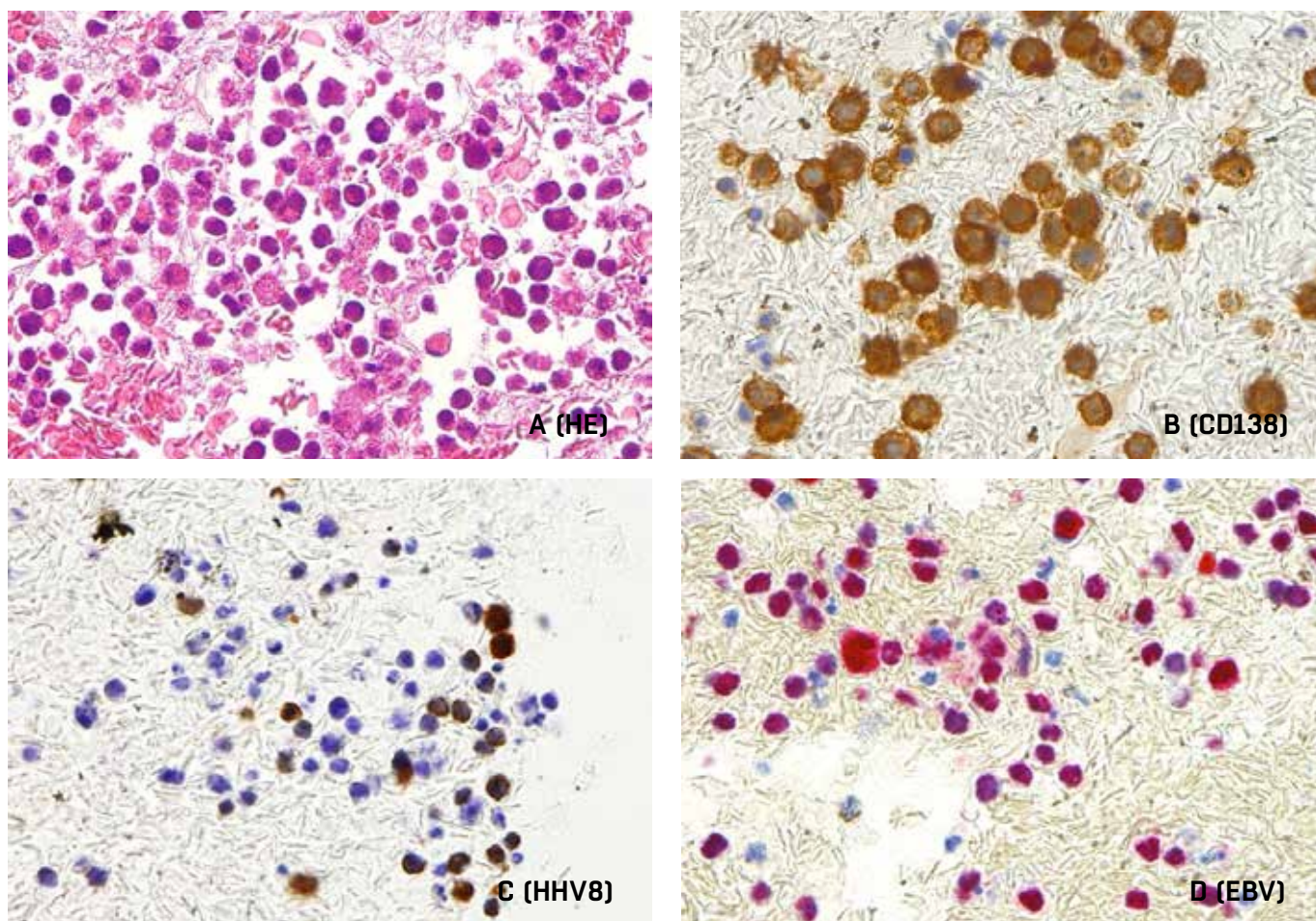
PRIMARNI LIMFOMI V IZLIVIH

Primarni limfom v plevralnem, perikardialnem in/ali abdominalnem izlivu je redka, agresivna oblika velikoceličnega limfoma B. Edini znak bolezni je izliv (eksudat). Bezgavke in sekundarni limfatični organi niso prizadeti. Prav tako tumorske mase ali organomegalije s kliničnimi preiskavami ni možno najti. Izjemoma

je lahko prisotna tumorska masa v steni telesnih votlin. Kljub agresivnemu sistemskemu zdravljenju je prognoza bolezni slaba.

V literaturi so opisni trije različni primarni limfomi v izlivih: i) primarni efuzijski limfom (*angl. primary effusion lymphomas, PEL*), ii) velikocelični limfom B, povezan s kroničnimi izlivi, ter iii) velikocelični limfom B, povezan s kroničnim pitorakom. Večina bolnikov s PEL je imunokompromitiranih zaradi infekcije z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (*angl. human immunodeficiency virus, HIV*) ali imunosupresivne terapije zaradi transplantacije solidnih organov. Za PEL so značilne velike imunoblastne, plazmablastne ali anaplastične limfomske celice (Slika 3), ki imajo značilnosti terminalno diferenciranih postgerminalnih celic B (CD45-/+ , CD19- , CD20- , CD79a- , PAX5- , CD138+ , CD38+ , CD30+/- , EMA+ , MUM-1+ , HLADR+ , površinske lahke verige niso izražene), so KSHV/HHV8 (*angl. Kaposi's sarcoma herpesvirus/Human herpesvirus 8*) in EBV (*angl. Epstein-Barr virus*) pozitivne; IgH kaže somatske hipermutacije. V 30 % primerov je opisana tudi koekspresija T-celičnih antigenov, predvsem CD3. Zato je v diferencialni diagnozi treba izključiti anaplastični velikocelični limfom T, ki se je razširil v plevralni, perikardialni ali abdominalni prostor. Nastanek limfoma je povezan z infekcijo s KSHV/HHV8, ki jo pogosto spremlja koinfekcija z EBV. Limfom ima izrazito slabo prognozo

Slika 3: Primarni efuzijski limfom (PEL).



A: Limfomske celice v celičnem bloku, pobarvane s hematoksilinom in eozinom (HE), 40x.

B: Imunohistokemični prikaz izražanja CD138, 40x.

C: Imunohistokemični prikaz okužbe s KSHV/HHV8, 40x.

D: Prikaz okužbe z EBV z metodo in situ hibridizacije EBER, 40x.

Mikroskopske slike PEL je za objavo prispevka prispeval dr. John Goodlad, hematopatolog, z Univerze v Edinburgu na Škotskem.

(4,6,7). V Sloveniji je PEL izredno redka bolezen, ker je število bolnikov s HIV majhno. Zaradi selitve prebivalcev s KSHV/HHV8 in HIV endemskih področij v Evropo in naraščajočega števila transplantacij lahko pričakujemo, da se bo incidenca PEL tudi v Sloveniji sčasoma povečala.

Velikocelični limfom B, povezan s kroničnimi izlivmi, se pojavlja pri bolnikih, ki niso imunokompromitirani in imajo kronične izlive zaradi kroničnega srčnega popuščanja, odpovedi ledvic, hipoalbuminemije ali odpovedi jeter. Nastanek limfoma ni povezan z infekcijo s KSHV/HHV8, redko je prisotna infekcija z EBV, praviloma pri imunodeficientnih pacientih. Gre za redko bolezen, ki se pojavi predvsem pri starejših moških. Limfomske celice imajo centroblastno, imunoblastno ali anaplastično morfologijo, izražajo označevalce celic B (CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+). Prognoza je nekoliko boljša kot pri bolnikih s PEL (4,6,7).

Velikocelični limfom B, povezan s kroničnim piotoraksom, je zelo redka bolezen. Opisani so le posamezni primeri, predvsem v Aziji, pri bolnikih z dolgotrajnim (mediana 37 let) piotoraksom, ki je nastal zaradi zdravljenja tuberkuloze z iatrogeno povzročenim pneumotoraksom (4,6,7). Njegova patogeneza je povezana z EBV-infekcijo.

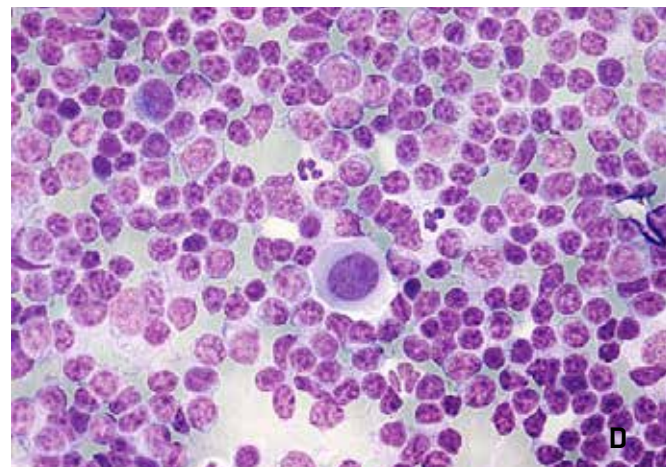
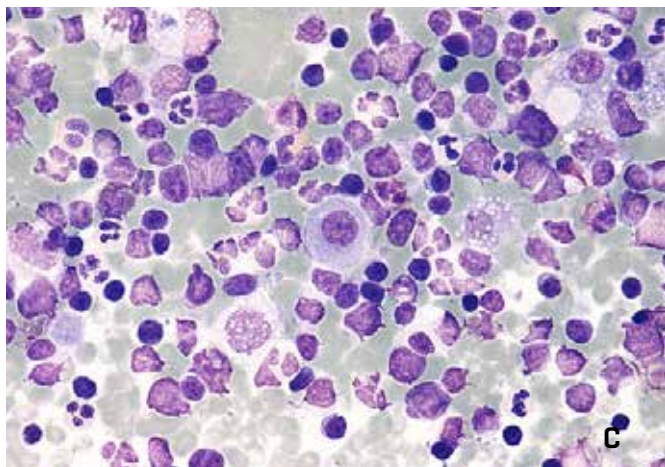
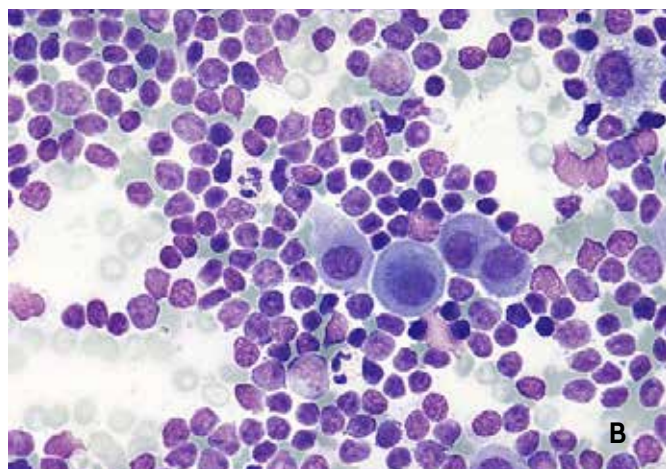
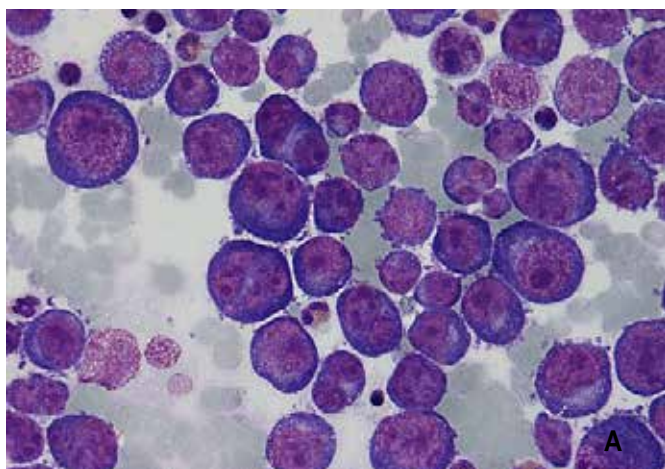
Nedavno so se v literaturi pojavila poročila o limfocitnih izlivih, ki se pojavljajo pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem tirozin-

skih kinaz druge generacije, dasatinibom. Izlivi se pojavijo pri 20–40 % bolnikov, ki se z dasatinibom zdravijo zaradi BRC-ALB pozitivne kronične mieloične levkemije. Etiopatogeneza teh izlivov ni poznana. Pri manjšem številu bolnikov so v izlivih opisani velikocelični limfomi B, pri drugih pa limfocitni izlivi, v katerih prevladujejo monoklonski citotoksični limfociti T in NK-celice. Za slednje je značilno, da po zmanjšanju doze dasatiniba ali začasni prekinitvi zdravljenja izlivi popolnoma izginejo. Zato teh izlivov ne smemo zamenjati z izlivmi, ki nastanejo zaradi limfomov T (2,4).

ŠIRJENJE LIMFOMOV V PLEVRALNO, PERIKARDIALNO ALI ABDOMINALNO VOTLINO

Maligni limfocitni izlivi nastanejo zaradi širjenja nodalnih in ektranodalnih limfomov v plevralni, preikardialni ali abdominalni prostor in so v primerjavi s primarnimi limfomi, ki vzniknejo na seroznih površinah, veliko pogostejši. Prisotni so lahko ob prvi prezentaciji razširjene bolezni ali ob napredovanju bolezni. Najpogostejše jih srečujemo pri bolnikih z napredovalimi zreli limfomi B, ki se zdravijo zaradi difuznega velikoceličnega limfoma B, limfoma plaščnih celic, folikularnega limfoma, kronične limfocitne levkemije B, marginalno celičnega limfoma ali limfoplazmicitnega limfoma (Slika 4). Maligne limfocitne izlive imajo lahko tudi bolniki, ki

Slika 4: Limfomi, ki jih v izliv najpogostejše srečujemo.



A: Difuzni velikocelični limfom (Giemsa, 40x).

B: Folikularni limfom (Giemsa, 40x).

C: limfom plaščnih celic (Giemsa, 40x).

D: kronična limfocitna levkemija B (Giemsa, 40x).

Slike so last avtorja prispevka.

se zdravijo zaradi drugih zrelih limfomov B (Burkittov limfom, klasični Hodgkinov limfom, plazmocitom ...), zrelih limfomov T ali limfomov NK-celic, vendar se z njimi le redko srečamo (Slika 5). Pri otrocih in mladih odraslih je maligni limfocitni izliv lahko prvi znak limfoblastnega limfoma/levkemije (Slika 6).

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA LIMFOMOV V IZLIVIH

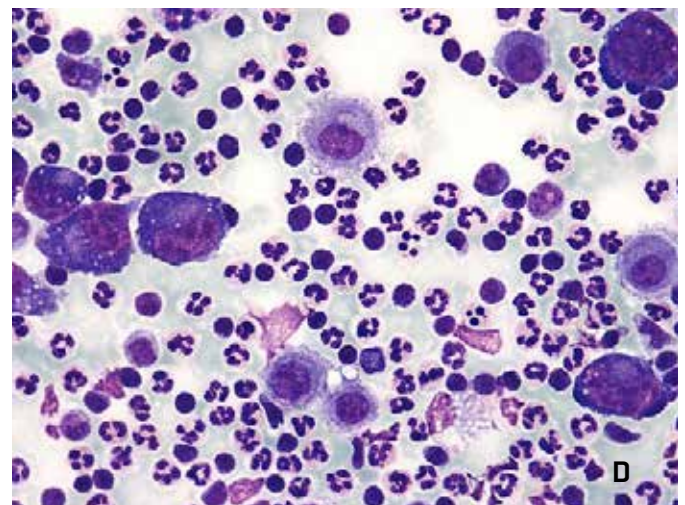
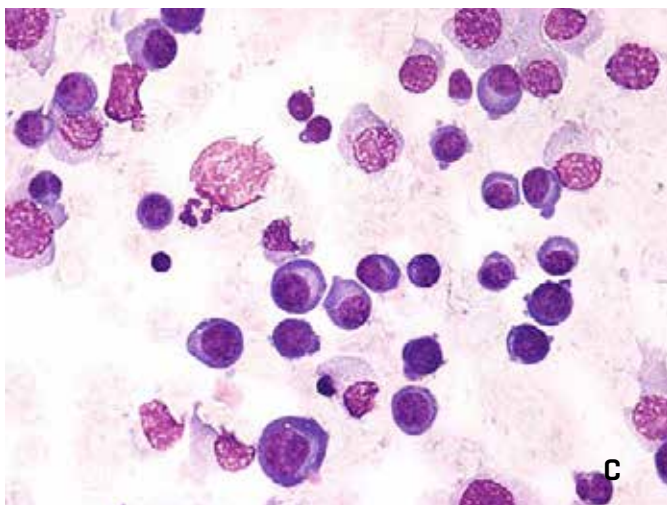
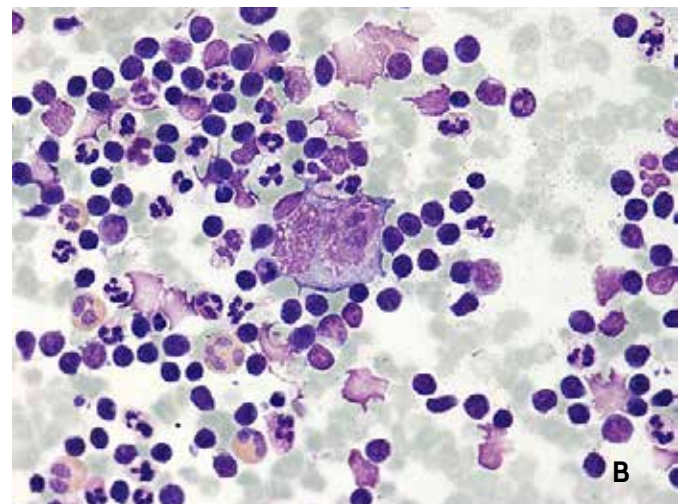
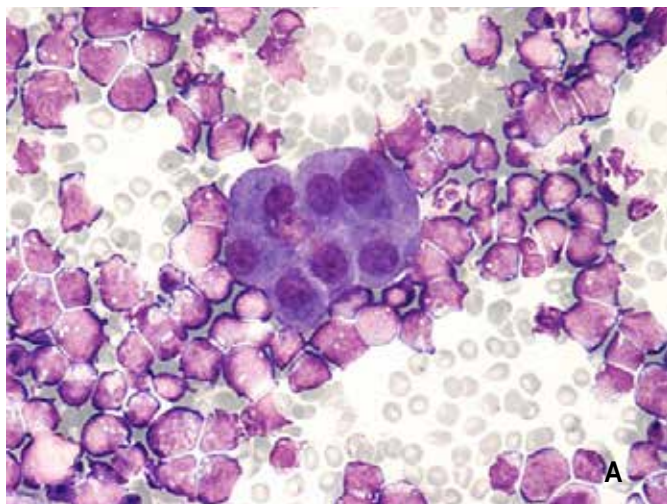
Citopatološko diagnozo limfoma postavimo na podlagi kliničnih podatkov ter morfoloških, imunofenotipskih in molekularnih značilnosti limfomskih celic (4). Najprej je treba preveriti klinične podatke: i) klinični sum na limfom pri bolniku, kjer diagnoza limfoma še ni potrjena, ii) bolnik z že znano diagnozo limfoma (na specifičnem onkološkem zdravljenju ali na opazovanju, v remisiji, s sumom na ponovitev bolezni), iii) ponavljajoč limfocitni izliv neznane etiopatogeneze. Sledi mikroskopski pregled citospinov in/ali razmazov, ki so pobarvani po May-Grünvald Giemsi in Papanicolaou. Po izključitvi drugih bolezni z nekohezivnimi, disociranimi celicami sledi diagnostika limfoma. Za citološke vzorce z limfomi so značilne tri mikroskopske slike: i) številne drobne do srednje velike, monomorfne limfa-

tične celice, z ali brez jedrne atipije in premerom celic, ki je manjši od premera dveh zrelih limfocitov ali eritrocitov, ii) številne velike, atipične limfatične celice s premerom celic, ki je običajno 3–4-krat večji od premera zrelega limfocita ali eritrocita ali iii) posamezne limfomske celice, pomešane z granulociti, reaktivnimi limfociti, monociti, makrofagi in mezotelijskimi celicami.

Male do srednje velike, monomorfne limfatične celice so značilne za drobnocelične limfome (Tabela 1, Slika 4B–D). Le z mikroskopskim pregledom vzorca jih ni mogoče ločiti od reaktivnih limfocitov. Morfološke značilnosti, ki govorijo v prid limfoma, so: številne limfatične celice, iregularna jedrna membrana, zažeta ali lobulirana jedra, hiperkromazija, grudast kromatin, neenakomerna razporeditev kromatina. Mikroskopski sum na limfom je treba potrditi z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, po potrebi pa tudi z molekularnimi preiskavami.

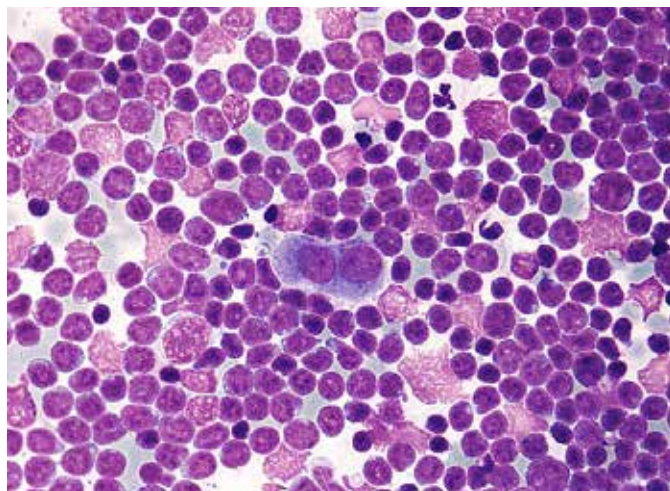
Številne velike, atipične limfatične celice, mitoze, apoptotska telesa in nekroza so značilne za velikocelične limfome (Tabela 1, Slika 4A, Slika 5 in 6). Z mikroskopskim pregledom vzorca v večini primerom lahko ugotovimo, da gre za maligni izliv. Z dodatnimi imunofenotipskimi analizami s pretočnim citometrom ali imu-

Slika 5: Limfomi, ki jih v izlivih poredko srečamo.



A: Burkittov limfom (Giemsa, 40x).
B: Klasični Hodgkinov limfom (Giemsa, 40x).
C: Multipli mielom (Giemsa, 40x).
D: Anaplastični velikocelični limfom T (Giemsa, 40x).
Slike so last avtorja prispevka.

Slika 6: Limfoblastni limfom /levkemija (Giemsa, 40x).



Slika je last avtorja prispevka.

nocitokemičnimi reakcijami na celičnem bloku je treba potrditi diagnozo limfoma in opredeliti, ali gre za limfom B, T ali NK-celic. V diferencialni diagnozi je treba upoštevati tudi druge malignome z nekohezivnimi, disociranimi celicami: mieloidne levkemije, drobnocelične karcinome, melanom, maligni timom, rabdomiosarkom, Ewingov sarkom/PNET, nevroblastom, nefroblastom ... Pri sumu na primarni limfom v izlivih je treba poleg pretočno citometričnih meritev narediti tudi celični blok za dokaz prisotnosti KSHV/HH8V in EBV v limfomskih celicah (4,6,7).

Limfomske celice v izlivih so lahko le posamezne in pomešane z granulociti, reaktivnimi limfociti, monociti in makrofagi (Slika 2 in Slika 4C). Če gre za posamezne male limfomske celice, jih z mikroskopskim pregledom ni mogoče opaziti in prepoznati. Nasprotno pa posamezne velike limfomske celice lahko opazimo,

lahko pa jih hitro tudi spregledamo, če nismo zelo natančni. Zato je v teh primerih, posebej, če obstaja klinični sum na limfom ali gre za bolnika z znanim limfomom, treba narediti dodatne imunofenotipske analize s pretočnim citometrom. Izdelava celičnega bloka ni smiselna, ker posameznih limfomskih celic, ki so pomešane z imunskimi in vnetnimi celicami z imunocitokemičnimi reakcijami, ni mogoče zanesljivo opredeliti.

Dodatne imunofenotipske analize so sestavni del citopatološke diagnostike limfomov v izlivih (2,3,8). Najprej je treba narediti imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, da opredelimo celično linijo (celice B, T ali NK), klonalnost celic in antigenske lastnosti, ki so nujne za postavitve diagnoze limfoma. Za velikocelične limfome se v literaturi imunofenotipizacija s pretočnim citometrom ne priporoča, ker med pripravo vzorcev limfomske celice lahko propadejo in dobimo lažno negativen rezultat (3). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana uporabljamo protokole, ki so prilagojeni citološkemu vzorcu in so primerni tudi za velikocelične limfome, zato menimo, da so pretočno citometrične metode primerne tudi za diagnostiko velikoceličnih limfomov. Pri velikoceličnih limfomih, kjer so v vzorcu izliva številne, velike limfomske celice, se priporoča izdelava celičnega bloka za dodatne imunohistokemične preiskave in in-situ hibridizacijo, ki so nujne za postavitve diagnoze primarnih limfomov v izlivih. Citospini, fiksirani v metanolu, v teh primerih ne zadoščajo, ker protokolov za določanje KSHV/HHV8 in EBV na citospinih za zdaj še nimamo. Celični blok je lahko v veliko pomoč tudi v primerih, kjer poleg limfoma v diferencialni diagnozi pride v poštev še kak drug drobnocelični maligni tumor. Molekularne metode v diagnostiki limfomov v izlivih uporabljamo le izjemoma, kadar klonalnosti limfomskih celic s pretočnim citometrom ni mogoče opredeliti ali pri limfomih T, kjer s sekvenciranjem nove generacije lahko dokažemo značilne genetske aberacije (2,3,8). Za molekularne preiskave so primerni tako sveži vzorci kot tudi celični bloki. Na Sliki 7 je prikazan diagnostični algoritem za citopatološko diagnostiko limfomov v izlivih.

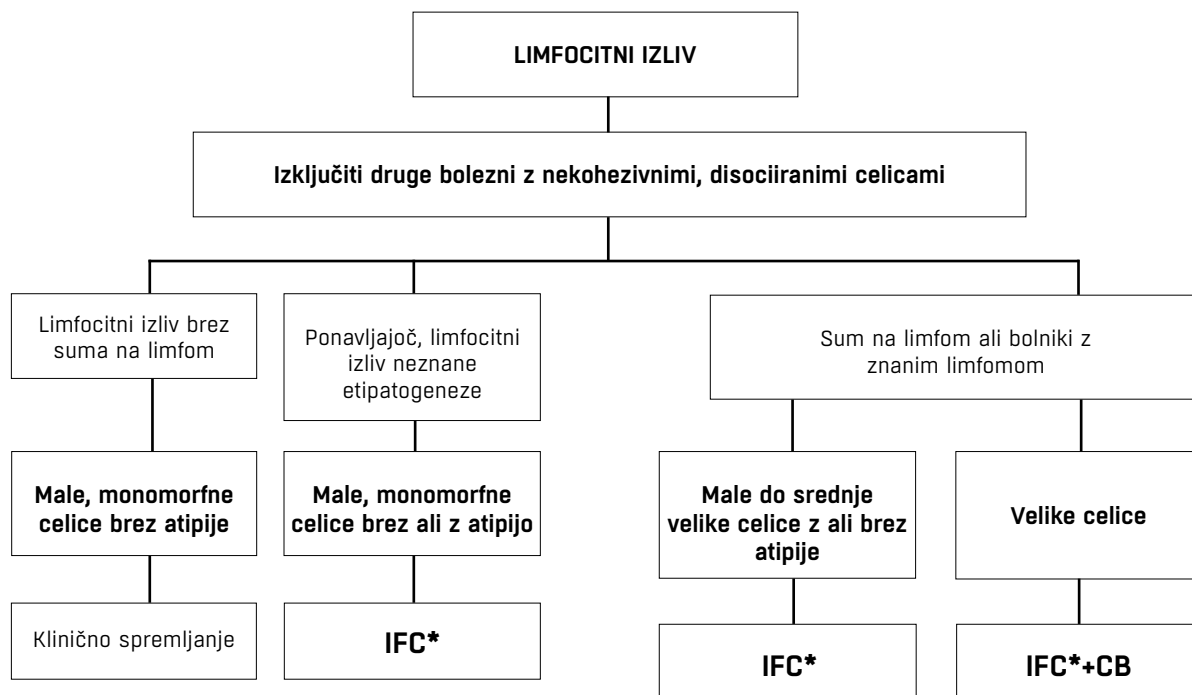
Tabela 1. Etiologija malignih limfocitnih izlivov
Povzeto po Koh J. et al. J Pathol Transl Med. 2022; 56 (4):173-186.

Velikost limfomskih celic	Vrsta limfoma/levkemije
Male do srednje velike celice	Limfom plaščnih celic
	Folikularni limfom
	Drobnocelični limfocitni limfom/kronična limfocitna levkemija
	Limfoplazmacitni limfom
	Marginalno celični limfom
	Limfoblastni limfom
	Burkittov limfom
	Mieloidne levkemije*
	T/NK-celični limfomi
Velike celice	Difuzni velikocelični limfom B
	Primarni limfomi v izlivih
	Multipli mielom
	Burkittov limfom
	Limfoblastni limfom
	Mieloidne levkemije*
	T/NK-celični limfomi

T ... celice T, NK ... naravne celice ubijalke,

*nekateri avtorji mieloidne levkemije uvrščajo med maligne limfocitne izlive, ker so lahko levkemični blasti v izlivih morfološko tako podobni srednjim in velikim limfomskim celicam, da jih le z mikroskopsko analizo ni mogoče ločiti med seboj.

Slika 7: Algoritem za diagnostiko limfomov v izlivih



IFC* - imunofenotipizacija s pretočnim citometrom in po potrebi molekularne preiskave

CB - celični blok; pri sumu na primarni limfom v izlivih je potrebno v limfomskih celicah dokazati HHV8 in EBV

MEDNARODNI SISTEM ZA POROČANJE PATOLOŠKIH SPREMEMB V IZLIVIH

V zadnjih letih potekajo številna prizadevanja za standardizacijo diagnostičnih kriterijev in izvidov na različnih področjih citopatologije. Plod teh prizadevanj je tudi mednarodni sistem za poročanje o patoloških spremembah v izlivih (*angl. The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology*), ki je bil objavljen leta 2020. Glavni cilj sistema je poenotiti diagnostične kriterije, izboljšati ponovljivost diagnoz in komunikacijo med citopatologi in kliniki. Patološke spremembe v izlivih so razdeljene v pet diagnostičnih kategorij: nediagnostično, benigno, atipične celice neopredeljene, sumljivo za malignom in maligno. Za vsako diagnostično kategorijo je navedeno tveganje za malignost (3). Podatkov o tveganju za malignost za hematolimfoidne neoplazme v izlivih nimamo. Naši neobjavljeni rezultati kažejo, da sta občutljivost in specifičnost citopatološke diagnostike limfomov v izlivih 100 %, če uporabljamo ustrezen nabor protiteles (CD45, CD19, CD20, CD3, kapa. lambda, CD5, CD23, FMC7, CD10, CD7, CD4 in CD8), tri- ali večbarvne pretočno citometrične meritve in kombinirano zamejevanje limfocitnih populacij (*angl. gating strategy*) na podlagi granularnosti celic in izražanja označevalcev celic B ali T. Tak način dela nam omogoča, da tveganja za malignost v nediagnostični, benigni in atipični kategoriji praktično ni, v suspektni in maligni kategoriji pa je tveganje zelo veliko, praktično 100 %. Dobri rezultati so plod dobrega dela in uporabe diagnostičnega algoritma (Slika 7), ki je skladen s priporočili v literaturi (2,3,8).

ZAKLJUČEK

Citopatološka diagnostika limfomov v izlivih je zahtevna in se lahko izvaja le v zato opremljenih in usposobljenih ustanovah. Pri sumu na limfom je zato treba poslati svež vzorec izliva v ustanovo,

ki je usposobljena za limfomsko diagnostiko. Poslati je potrebno zadosten volumen vzorca (optimalno 100 ml), ki bo omogočal izdelavo preparatov za mikroskopski pregled, imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, celični blok in/ali molekularne preiskave.

LITERATURA

1. Chang Li, Farah I. Kazzaz, Joanna M. Scoon, Rosa M. Estrada-Y-Martin, Sujith V. Cherian. Lymphocyte predominant exudative pleural effusions: a narrative review. *Shanghai Chest* 2022;6:5. doi: 10.21037/shc-21-11.
2. Koh J, Shin SA, Lee JA, Jeon YK. Lymphoproliferative disorder involving body fluid: diagnostic approaches and roles of ancillary studies. *J Pathol Transl Med.* 2022; 56 (4):173-186. doi: 10.4132/jptm.2022.05.16.
3. Chandra, A., Crothers, B., Kurtycz, D., & Schmitt, F. The international system for serous fluid cytopathology. Cham: Springer Nature, 2020.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022.
5. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., Quintanilla-Martinez L., Swerdlow S.H., Anderson K.C., Brousset P., Cerroni L., de Leval L., Dirnhofer S., et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140:1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
6. Gathers DA, Galloway E, Kelemen K, Rosenthal A, Gibson SE, Munoz M. Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective. *Cancers* 2022; 14: 722. doi: 10.3390/cancers14030722
7. Di Napoli A, Soma L, Quintanilla-Martinez L, De Leval L, Leoncini L, Zama. A, Ng SB, Ondrejka SL, Climent F, Wotherspoon A, Dirnhofer S. Cavity-based lymphomas: challenges and novel concepts. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. *Virchows Archiv* 2023; 483:299–316. doi: 10.1007/s00428-023-03599-2
8. Liu YL, Chuang SS. A simple and practical guide for triaging lymphocyte-rich effusions for ancillary studies. *Adv Anat Pathol* 2021; 28(2):94-104. doi: 10.1097/PAP.0000000000000290.

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

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

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

Četrto stoletje specializacije iz internistične onkologije v Sloveniji

A quarter of a century of specialization in medical oncology in Slovenia

Matos Erika^{1,2}, Borštnar Simona^{1,2}, Grašič Kuhar Cvetka^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 21.2.2025

Sprejeto / Accepted: 7.3.2025

doi:10.25670/oi2025-003on

IZVLEČEK

Sistemsko zdravljenje dokazano izboljša preživetje številnih bolnikov z rakom. Nabor protirakavih zdravil se je v zadnjih desetletjih močno povečal, z njimi zdravimo več kot polovico obolelih. Specifičnost bolezni, specifičnost zdravljenja in zdravil, ki imajo pogosto zelo ozko terapevtsko okno, so zahtevale razvoj nove, od klasične interne medicine ločene specializacije, internistične onkologije. Specializacija iz internistične onkologije je kot samostojna veja specializacije iz interne medicine v Sloveniji priznana od leta 2000. Pojavnost raka v Sloveniji narašča, vse več je bolnikov, ki potrebujejo tudi sistemske zdravljenje in obravnavo pri internistu onkologu. Žal pa skladno z rastjo števila bolnikov ne raste tudi število internistov onkologov, premajhne postajajo tudi obstoječe prostorske zmogljivosti.

Ključne besede: internistična onkologija, internist onkolog, specializacija, sistemske zdravljenje raka

ABSTRACT

Systemic therapy has been shown to improve survival in many cancer patients. The number of anticancer drugs has increased dramatically in recent decades and more than half of all cancer patients are treated with these drugs. The specificity of the disease, the specificity of the treatment, and the drugs, which often have a very narrow therapeutic window, have necessitated the development of a new specialty, medical oncology, separate from internal medicine. Since 2000, medical oncology has been recognized in Slovenia as an independent specialization separate from internal medicine. The incidence of cancer in Slovenia is increasing, and there are more and more patients who need systemic treatment and management by medical oncologists. Unfortunately, the number of oncologists is not increasing at the same rate as the number of patients, and the existing facilities are becoming inadequate.

Keywords: medical oncology, medical oncologist, specialization, systemic cancer treatment

INTERNISTIČNA ONKOLOGIJA IN NJEN NASTANEK

Internistična onkologija je samostojna veja medicine, ki se je razvila iz interne medicine in je danes nepogrešljiv del multidisciplinarnih oskrb bolnikov z rakom. Kot samostojna stroka in temeljna specializacija je bila v Ameriki priznana že leta 1972 (1), Evropsko združenje za specializacije v medicini (UEMS) pa jo je kot temeljno specializacijo v Evropi priznalo šele leta 1997 na podlagi ugotovitve, da je bilo preživetje bolnikov z rakom v Evropi bistveno slabše kot v ZDA (2).

Še v prvi polovici dvajsetega stoletja je zdravljenje raka vključevalo le operacijo in obsevanje. Nobeden od teh dveh terapevtskih načinov ni bil zasnovan za zdravljenje razsejane bolezni. Ta omejitev je nazadnje postala razlog za nov terapevtski pristop obravnave raka kot sistemske bolezni. Pred razvojem sistemskega zdravljenja je bila le pri 35 % bolnikov z rakom dosežena dolgoročna remisija, kar je seveda vzbudilo veliko zanimanja za razvoj novega pristopa – sistemskega zdravljenja. Pomen sistemskega zdravljenja v sklopu multidisciplinarnih oskrb bolnikov z rakom tako narašča vse od prihoda prvih citostatikov (kemoterapije) v drugi polovici 20. stoletja. Skupaj s kirurškim in obsevalnim zdravljenjem je sistemske zdravljenje izboljšalo preživetje

številnih bolnikov s pogostimi, pa tudi redkimi raki. V Sloveniji je bilo v letih 1993–97 (relativno) petletno preživetje za 8 odstotnih točk večje kot v letih 1983–87. Pri moških se je povečalo s 30 % na 38 %, pri ženskah pa z 48 % na 57 % (3). V zadnjih 20 letih (1997–2016) se je petletno (čisto) preživetje bolnikov z rakom (oba spola, vse lokalizacije, razen nemelanomskega raka kože) povečalo za dobrih 11 odstotnih točk, s 46,1 % na 57,6 %. Pri moških se je povečalo z 38,4 % na 55,8 %, pri ženskah pa s 54,3 % na 59,9 % (4). Za obdobje 2017–2021 je bilo petletno (čisto) preživetje moških bolnikov s katero koli vrsto raka (razen nemelanomskega raka kože) že 58,4 %, ženskih pa kar 62,7 % (5). Poleg uspešnih preventivnih ukrepov in dobro organiziranih presejalnih programov gre zagotovo največji del tega uspeha pripisati sistemskemu zdravljenju (6, 7).

Nabor učinkovitih zdravil je že pred več desetletji presegel klasično kemoterapijo. V zdravljenje raka so v osemdesetih letih prejšnjega stoletja vstopila različna hormonska zdravila, kot npr. antiestrogeni in antiandrogeni. Nove tehnološke možnosti, ki so odprle vpogled v najpodrobnejše značilnosti tumorskih celic, so omogočile revolucionarne premike. Omogočile so razvoj tarčnih zdravil (monoklonskih protiteles in zaviralcev različnih signalnih poti, kot so na primer zaviralci tirozinskih kinaz (TKI)), ki so pričela svoj pohod v devetdesetih letih prejšnjega stoletja in katerih raznolikost in število indikacij izjemno hitro narašča. Kot prvi TKI velja omeniti imatinib, ki je pomembno spremenil prognozo bolnikov s kronično mieločno levkemijo, pozneje pa se je dobrobit tega zdravila potrdila tudi pri nekaterih drugih rakih, predvsem gastrointestinalnih stromalnih sarkomih (GIST). Med monoklonskimi protitelesi sta bila prva rituksimab za zdravljenje CD20 pozitivnih limfomov in trastuzumab za zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojke. Prihod rituksimaba je pomenil enega največjih prebojev v zdravljenju različnih hematoloških malignih bolezni, trastuzumaba pa pri zdravljenju raka dojke (8). Zdravljenje tako postaja vse bolj personalizirano, prilagojeno posameznemu bolniku oziroma značilnostim njegove bolezni, to je subtilnim posebnostim tumorskih celic. Vsako leto je registriranih nekaj novih tarčnih zdravil.

V zadnjem desetletju je v paleto sistemskih zdravljenj vstopila imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki je po začetnih uspehih zdravljenja malignega melanoma in raka pljuč preplavila praktično skoraj vse lokalizacije raka (9). Z imunoterapijo pa so prišli tudi novi izzivi s specifičnimi neželenimi učinki, katerih prepoznavanje in reševanje postaja pomemben del delovnega vsakdana internista onkologa. V zadnjih letih so se v zdravljenje vključili še konjugati protiteles-zdravilo in bispecifični. Pri konjugatnih zdravilih monoklonska protitelesa poleg specifičnega delovanja proti tarči služijo kot dostavna molekula za citostatik, bispecifični pa so monoklonska protitelesa, ki se lahko vežejo na dve različni tarči hkrati. Obe novi skupini zdravil pomembno dopolnjujeta trenutno paleto zdravil proti raku (10).

Globalno obstaja več 300 zdravil za zdravljenje raka, od tega jih je 215 registriranih pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) (11). V Sloveniji je delež novih zdravil, vključno z biološko podobnimi zdravili, ki jih krije javno zdravstveno zavarovanje, bistveno večji od povprečnega deleža v Evropski uniji in v gospodarsko primerljivih državah (12). Velik del teh lahko predpisujejo samo internisti onkologi. Z različnimi vrstami sistemskega zdravljenja danes zdravimo več kot polovico obolelih. Dobra četrtina bolnikov sistemsko zdravljenje prejme kot prvo, pred vsemi drugimi načini, ali pa kot edini način zdravljenja (v letu 2021 je bilo takih 4813 oz. 27,9 % (5)). Specifičnost bolezni, specifičnost zdravljenja in zdravil, ki imajo pogosto zelo ozko terapevtsko okno, so zahtevale razvoj nove, od klasične interne medicine ločene specializacije, internistične onkologije.

Zaradi stalnega priliva inovativnih zdravil in povečevanja števila bolnikov se za onkologijo v naslednjih petih letih napoveduje največji dotok novih zdravil in 15-odstotni porast stroškov za zdravila. Vsemu temu pa sledi tudi potreba po izobraženih internistih onkologih, ki bodo zmogli in znali ustrezno ter varno predpisati ta zdravila (13).

NALOGE INTERNISTA ONKOLOGA

Naloge internista onkologa z novimi oblikami zdravljenja postajajo vse zahtevnejše. Internist onkolog mora za načrtovanje usmerjenega zdravljenja dobro poznati celično biologijo, signalne poti v rakavi celici, ki so pomembne za načrtovanje tarčnega zdravljenja, skladno s tem pa mora načrtovati tudi ustrezno molekularno diagnostiko. Po drugi strani mora biti dobro podučen o številnih neželenih učinkih, ki jih zdravljenje lahko povzroča. Nekateri neželeni učinki so prehodni, kratkotrajni, drugi na žalost tudi trajni in pomembno vplivajo na kakovost življenja. Varna in učinkovita uporaba zdravil s tako specifično farmakodinamiko in farmakokinetiko, kot so zdravila za sistemsko zdravljenje raka, zahtevajo od internista onkologa poglobljeno znanje farmakologije in hkrati poznavanje številnih patoloških stanj drugih področij medicine, predvsem internističnih in nevroloških. Internist onkolog mora sodelovati tudi pri načrtovanju celostne oskrbe bolnika z rakom, kamor sodijo rehabilitacija, podporno in paliativno zdravljenje ter sledenje po zaključenem zdravljenju (*angl. surveillance*). Pridobitev tako specifičnega in obenem širokega znanja omogoča specializacija iz internistične onkologije.

KLINIČNE RAZISKAVE

Vsa spoznanja, na katerih temelji današnja obravnava bolnikov, so plod številnih kliničnih raziskav, ki potekajo na področju onkologije. Raziskave s protirakavimi zdravili, teh je daleč največ na področju medicine, vodimo internisti onkologi. Vključevanje bolnikov v klinične raziskave je pomembna naloga in zaveza, saj se zavedamo, da brez raziskovanja ni napredka. S sodelovanjem v kliničnih raziskavah ne dosegamo le novih mejnikov in novih prebojev, ampak tudi pomembno prej in hkrati zelo podrobno spoznavamo lastnosti novih zdravil, bolnikom pa omočimo zgodnejši dostop do novih zdravil.

SPECIALIZACIJA IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Specializacija iz internistične onkologije je kot samostojna veja specializacije iz interne medicine v Sloveniji priznana od leta 2000. Ponosni smo, da je bila Slovenija ena od prvih evropskih držav, ki je priznala internistično onkologijo kot samostojno specializacijo. Po zadnjih podatkih je internistična onkologija kot samostojna specializacija priznana v 39 državah sveta in kot subspecializacija v osmih državah. Podatki izhajajo iz globalne raziskave, ki je bila objavljena v letu 2021 in je preverjala stanje priznavanja in sprejemanja tretje izdaje globalnega učnega načrta ESMO/ASCO iz leta 2016 za področje internistične onkologije (14).

Kontinuiteta dobre prakse in dobrega dela temelji na dobro postavljenih temeljih, ki sta jih s svojim poznavanjem onkologije v svetu, vizionarstvom ter prizadevanjem in vztrajnostjo že pred 25 leti postavila profesorja Tanja Čufer in Branko Zakotnik.

UČNI NAČRT SPECIALIZACIJE IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

V letu 2003 je bila v okviru Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) oblikovana delovna skupina za izdelavo učnega načrta iz internistične onkologije. Le-ta se je že kmalu

po ustanovitvi povezala z ameriškim onkološkim združenjem (ASCO) in že leta 2004 oblikovala prvi globalni učni načrt za internistično onkologijo. Ta je določal priporočila za usposabljanje internistov onkologov. Končni in najpomembnejši cilj je bil zagotoviti bolnikom, da jih zdravijo dobro usposobljeni zdravniki. V letu 2023 je bila izdana četrta, posodobljena različica, ki ponuja spremenjeno strukturo poglavij, kakovost učnih ciljev vsake teme pa je razdeljena v tri kategorije: ozaveščenost, znanje in veščine (15, 16). Po zbranih podatkih jo je podprlo 51 nacionalnih onkoloških združenj, med drugimi tudi Sekcija za internistično onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu (SZD). ESMO/ASCO globalni učni načrt bo tudi osnova za prenovu slovenskega učnega načrta.

SPECIALIZACIJA IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE V SLOVENIJI

V Sloveniji specializacija iz internistične onkologije traja šest let in je v skladu s priporočili UEMS in ESMO sestavljena iz treh delov. Prvi del je t. i. skupno deblo (dve leti), v katerem specializant pridobi temeljno znanje iz interne medicine. Sledi nadaljevalni del, ki je razdeljen na osnove internistične onkologije (eno leto) in posamezna področja internistične onkologije ter z njo povezane dejavnosti (dve leti). Zadnje leto predstavlja izbirni del, v katerem specializant poglobi znanje z določenih področij internistične onkologije. V tem letu je zaželeno, da se intenzivneje vključi v raziskovanje ali gre na izpopolnjevanje v onkološki center v tujini. Specializacija se zaključi s preverjanjem znanja. Le-to sicer poteka tudi sproti, s kolokviji, ki sledijo vsakemu delu izobraževanja. Specialistični izpit je sestavljen iz dveh delov. Prvi je pisni, mednarodni izpit ESMO, sledi praktični, ustni izpit pred komisijo v Sloveniji. Izpit ESMO poteka enkrat leto, v času kongresa ESMO. Na voljo je v štirih jezikih: angleščini, francoščini, španščini in od leta 2022 tudi v slovenščini. Število udeležencev izpita iz leta v leto narašča. Na zadnjem izpitu, ki je potekal 14. 9. 2024, je bilo 688 kandidatov. Izpit je sočasno potekal na naslednjih lokacijah: Atene, Bagdad, Barcelona, Biratnagar, Kairo, Chennai, Heideberg, Istambul, Ljubljana, Milano, Moskva, Pariz in Thun. V Ljubljani izpit poteka od leta 2021 dalje, v letu 2024 se ga je udeležilo 12 kandidatov, od tega šest Slovencev. Slovenski specializanti so pri opravljanju izpita vsako leto med najuspešnejšimi. Od leta 2002, odkar se podeljuje nagrada za najboljši dosežek na izpitu, sta bila na prvem mestu slovenska specializanta dvakrat, leta 2014 in 2017.

TEŽAVE INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Državni program obvladovanja raka (DPOR) si že vse od svojega začetka leta 2010 prizadeva zagotoviti enako kakovostno obravnavo vseh bolnikov z rakom v Sloveniji. DPOR aktivno pristopa k uresničevanju tega cilja z vzpostavitvijo kliničnih registrov za najpogostejše rake (rak dojke, kožni melanom, rak prostate, pljučni rak ter raka debelega črevesa in danke), ki bodo omogočili spremljanje kazalnikov kakovosti obravnave, in delovanjem skupine predstavnikov izvajalcev onkološke dejavnosti DPOR, ki bo pripravila predlog mreže izvajalcev za zdravljenje bolnikov z rakom v Sloveniji v skladu s strokovnimi standardi.

Pojavnost raka v Sloveniji narašča, in ker se slovensko prebivalstvo stara, je samo zaradi vedno večjega deleža starejših pričakovati, da se bo število novih primerov raka še večalo (17). Vse več je bolnikov, ki potrebujejo tudi sistemsko zdravljenje in obravnavo pri internistu onkologu, žal pa skladno z rastjo števila bolnikov ne raste tudi število internistov onkologov. Trenutno že krepko zaostajamo za potrebami, saj bi moralo število internistov onkologov že v letu 2021 doseči število 90, a je resničnost drugačna. Trenutno je v Sloveniji le 52 internistov onkologov, ki

opravljajo delo internista onkologa. Izračun potreb za leto 2030, torej čez pet let, je 106 (18). Premajhne postajajo tudi obstoječe prostorske zmogljivosti. Večina bolnikov je glede systemskega zdravljenja še vedno vezana na Onkološki inštitut v Ljubljani, nekatere rake zdravijo tudi internisti onkologi v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, manjši delež na kliniki Golnik in v Splošni bolnišnici Nova Gorica. Da rak predstavlja enega največjih javnozdravstvenih bremen, je že pred več desetletji prepoznala tudi politika, zato je bil leta 2010 ustanovljen Državni program za obvladovanje raka (DPOR). DPOR si s svojimi cilji ter ukrepi prizadeva zagotoviti enakost obravnave vsem bolnikom z rakom v Sloveniji in izboljševanje kakovosti življenja med boleznijo in po njej. Strateški načrt, ki temelji na povezovanju vseh ravni zdravstvene oskrbe, vključuje širitev mreže izvajalcev zdravstvene oskrbe bolnikov z rakom na več centrov po Sloveniji. Pri realizaciji pa se žal soočamo s številnimi težavami, med drugimi tudi s pomanjkanjem ne le internistov onkologov, ampak tudi drugih v obravnavo bolnikov z rakom usmerjenih strok. Število zdravnikov v Sloveniji je za Francijo namreč drugo najnižje v Evropi (12).

VLOGA ESMO IN ASCO

Evropsko (ESMO) in ameriško (ASCO) združenje onkologov predstavljata ključno vlogo pri razvoju internistične onkologije po svetu, tudi v slovenskem prostoru. Obe združenji vsako leto organizirata mednarodni kongres (ASCO običajno v maju, ESMO v septembru). Vsako leto privabita številne udeležence, na njih pa so predstavljeni pomembni izsledki raziskav s področja onkologije in internistične onkologije, ki spreminjajo smernice vsakodnevne obravnave bolnikov z rakom. Članstvo v vsaj enem od omenjenih združenj je za vsakega internista onkologa ali specializanta internistične onkologije izjemnega pomena. Odpira mu dostop do številnih seminarjev, tečajev, mednarodnih izmenjav in do najnovejših izsledkov v realnem času (19).

SKLEP

Zaradi naraščanja števila obolelih za rakom, vse daljšega preživetja bolnikov in vse več indikacij za sistemsko zdravljenje se povečuje tudi potreba po ustrezno usposobljenih internistih onkologih. Internistična onkologija je zelo dinamična veja medicine. Povezuje napredke tehnologije, kot so umetna inteligenca, strojno učenje in novi pristopi k zdravljenju. Optimalno zdravljenje mora biti načrtovano in vodeno v multidisciplinarnem timu, v katerem ima internist onkolog ključno vlogo. Bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje je najučinkovitejše in povezano z najmanj neželenimi učinki. Ob vse intenzivnejšem zdravljenju in daljšem preživetju bolnikov z rakom je v zadnjih letih vse večji poudarek namenjen tudi ohranjanju kakovosti življenja.

LITERATURA

1. Kennedy BJ. Origin and evolution of medical oncology. *Lancet* 1999 Suppl:SIV41. doi: 10.1016/s0140-6736(99)90384-7.
2. Casali PG. Medical oncology: the long-awaited prize of recognition. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1695-7. doi: 10.1093/annonc/mdr314.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji = Cancer patients survival in Slovenia. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
4. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997-2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.
5. Rak v Sloveniji 2021= Cancer in Slovenia 2021: letno poročilo=annual report. Ljubljana: Onkološki inštitut, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2024.
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1784-1792. doi: 10.1056/NEJMoa050518.
7. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM et al. Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000-2012. *JAMA*. 2018 Jan 9;319(2):154-164. doi: 10.1001/jama.2017.19130. Erratum in: *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):724. doi: 10.1001/jama.2018.0632.
8. Pantziarka P, Capistrano I R, De Potter A, Vandeborne L, Bouche G. An open access database of licensed cancer drugs. *Front Pharmacol* 2021; 11;12:627574. doi: 10.3389/fphar.2021.627574.
9. Dy GK, Adjei Aa. Systemic cancer therapy: Evolution over the last 60 years. *Cancer* 2008; 113: 1857-1887. doi: 10.1002/cncr.23651.
10. Raghani NR, Chorawala MR, Mahadik M, Patel RB, Prajapati BG, Parekh PS. Revolutionizing cancer treatment: comprehensive insights into immunotherapeutic strategies. *Med Oncol* 2024; 41(2):51. doi: 10.1007/s12032-023-02280-7.
11. Shim H. Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations. *Biomolecules* 2020; 10(3):360. doi: 10.3390/biom10030360.
12. European Comission: ECIR - European Cancer Inequalities Registry [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 24.3.2025]. Dostopno na: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/country-cancer-profiles-2025>.
13. The global use of medicines 2024: Outlook to 2028 [e-knjiga]. Parsippany: IQVIA Institute for Human Data Science; 2024. [pridobljeno 24. 3. 2025]. Dostopno na: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2024-outlook-to-2028>.
14. Cufer T, Kosty M, Osterlund P, Jezdic S, Pyle D, Awada A et al. Current landscape of ESMO/ASCO Global Curriculum adoption and medical oncology recognition: a global survey. *ESMO Open* 2021; 6(6):100219. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100219.
15. Cufer T, Kosty MP. Curriculum Development Subgroup—ESMO/ASCO Global Curriculum Working Group. ESMO/ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2023. *ESMO Open* 2023; 8(6):101631. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101631.
16. Cufer T, Kosty MP. Curriculum Development Subgroup—ESMO/ASCO Global Curriculum Working Group. ESMO/ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2023. *JCO Glob Oncol* 2023; 9:e2300277. doi: 10.1200/GO.23.00277.
17. Slora.si: Incidenčne mere[spletna stran na internetu]. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025. [pridobljeno 24. 3. 2025]. Dostopno na: <http://www.slora.si/incidenca>.
18. Lokar K, Bernot M, Ebert Moltara M, Marc-Malovrh M, Pribaković Brinovec R, Skela-Savić B et al. Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji. *Onkologija* 2020. 24(2): 24–32. doi 10.25670/oi2020-009on.
19. Monfardini S, Cavalli F. The origin and development of the European Society for Medical Oncology (ESMO) [spletna stran na internetu]. Milano: European School of Oncology; 2025. [pridobljeno 24. 3. 2025]. Dostopno na: [https://www.oncopediawiki.com/contributions/the-origin-and-development-of-the-european-society-for-medical-oncology-\(esmo\)](https://www.oncopediawiki.com/contributions/the-origin-and-development-of-the-european-society-for-medical-oncology-(esmo))

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

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

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

S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN)

Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)

Dejanović Katja^{1,3}, Andlovic Aljoša^{2,3}, Škrbinc Breda^{1,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Aljoša Andlovic, dr. med., specialist nevrolog

E-mail: aandlovic@onko-i.si

Poslano / Received: 16.4.2025

Sprejeto / Accepted: 29.4.2025

doi:10.25670/oi2025-005on

IZVLEČEK

S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN) je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogostejši povzročitelji CIPN so taksani, derivati platine in vinka alkaloidi, njihovi vzročni mehanizmi CIPN se razlikujejo in so vezani na njihovo citotoksično aktivnost. CIPN se najpogosteje kaže s simptomatiko senzoričnega sistema, redkeje so motorične motnje in motnje avtonomnega živčnega sistema. Dejavniki tveganja za CIPN so splošni, ki jih dobro poznamo in jih do določene mere lahko tudi zamejimo, genetski dejavniki tveganja pa so aktualno predmet intenzivnih raziskav. Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki povzročijo okvare na nivoju živčnih končičev, aksonske okvare, motnje senzoričnih ganglijev pa tudi okvare hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi nevro-imunski procesi. Diagnoza CIPN je klinična, v pomoč so lahko specifični vprašalniki za oceno kvalitete življenja, objektivni metoda ocene CIPN je EMG. CIPN ima praviloma reverzibilen potek, v posameznih primerih pa ugotavljamo kronično ireverzibilno stanje. Za zdravljenje CIPN uporabljamo v večji meri nefarmakološke ukrepe, v hujših primerih pa tudi medikamentozno podporo z gabapentinom, pregabalinom ter z amitriptilinom.

Ključne besede: s kemoterapijo povzročena polinevropatija - CIPN, senzori-motorična polinevropatija, taksani, derivati platine, vinka alkaloidi, simptomatsko zdravljenje

ABSTRACT

Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dysfunction of the peripheral nervous system as a result of treatment with one or a combination of several cytostatic agents. The most common causative agents of CIPN are taxanes, platinum derivatives and vinca alkaloids, their causative mechanisms of CIPN differ and are related to their cytotoxic activity. CIPN is most often manifested by the sensory symptoms, motor disorders and disorders of the autonomic nervous system are rare. The risk factors for CIPN are general, which we know well and can be limited to a certain extent, while genetic risk factors are currently under intensive research. The pathophysiological processes of the formation of CIPN are partially known, they involve several overlapping mechanisms that cause defects at the level of nerve endings, axonal defects, sensory ganglia disorders, as well as spinal cord injury. Neuro-immune processes are also involved. The diagnosis of CIPN is clinical, specific questionnaires for semi-objective quality of life assessment can be helpful, however the objective method of assessing CIPN is EMG. As a rule, CIPN has a reversible course, but in individual cases we find a chronic irreversible condition. For the treatment of CIPN, non-pharmacological measures are mostly used, and in severe cases also medical support with gabapentin, pregabalin and amitriptyline can be beneficial.

Keywords: chemotherapy-induced polyneuropathy - CIPN, sensorimotor polyneuropathy, taxanes, platinum derivatives, vinca alkaloids, symptomatic treatment

1. UVOD - SIMPTOMI IN DEJAVNIKI TVEGANJA CIPN

CIPN je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogosteje se kaže s simptomatiko senzoričnega sistema: parestezije, dizestezije, hipoestezije, hiperestezije, alodinija, izguba proprioceptivnih občutkov, v najhujših primerih izguba senzibilitete na sploh – anestezija. Za senzorično simptomatiko je značilna razporeditev po vzorcu rokavic in nogavic s postopnim širjenjem proksimalno, prizadeti pa so lahko tudi možganski živci (najpogosteje ototoksičnost). Redkeje pride do pojava motorične simptomatike, ki se kaže z motnjami hoje (klinično je vtis težav z ravnotežjem), motnjami fine motorike, mišično oslabelostjo, krči, fascikulacijami, v napredovali fazi pride zaradi atrofije drobnih mišic tudi do deformacije stopal. Tudi avtonomna simptomatika je redka, kaže se lahko z drisko, z zaprtjem vse do paraličnega ileusa, z retenco/inkontinenco urina, z ortostatsko hipotenzijo, z motnjami srčnega ritma, lahko tudi z erektilno disfunkcijo.

Dejavniki tveganja za razvoj CIPN so splošni, kamor prištevamo visoko starost, kajenje, sladkorno bolezen, ledvično bolezen, hipotirozo, revmatske bolezni, predhodno prisotno nevropatijo (alkoholna, diabetična, nutricejska, nevrotoksični antibiotiki in drugi nevrotoksini). Sodobne raziskave so usmerjene predvsem na genetske dejavniki, nekateri so že tudi dobro poznani (Slika 1).

2. PATOFIZIOLOGIJA CIPN

Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, vsekakor gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki lahko povzročijo okvare že na nivoju živčnih končičev, lahko gre za aksonske

okvare, za motnje senzoričnih ganglijev, ali za okvaro hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi nevro-imunski procesi.

3. MEHANIZMI DELOVANJA NEVROTOKSIČNIH KEMOTERAPEVTIKOV

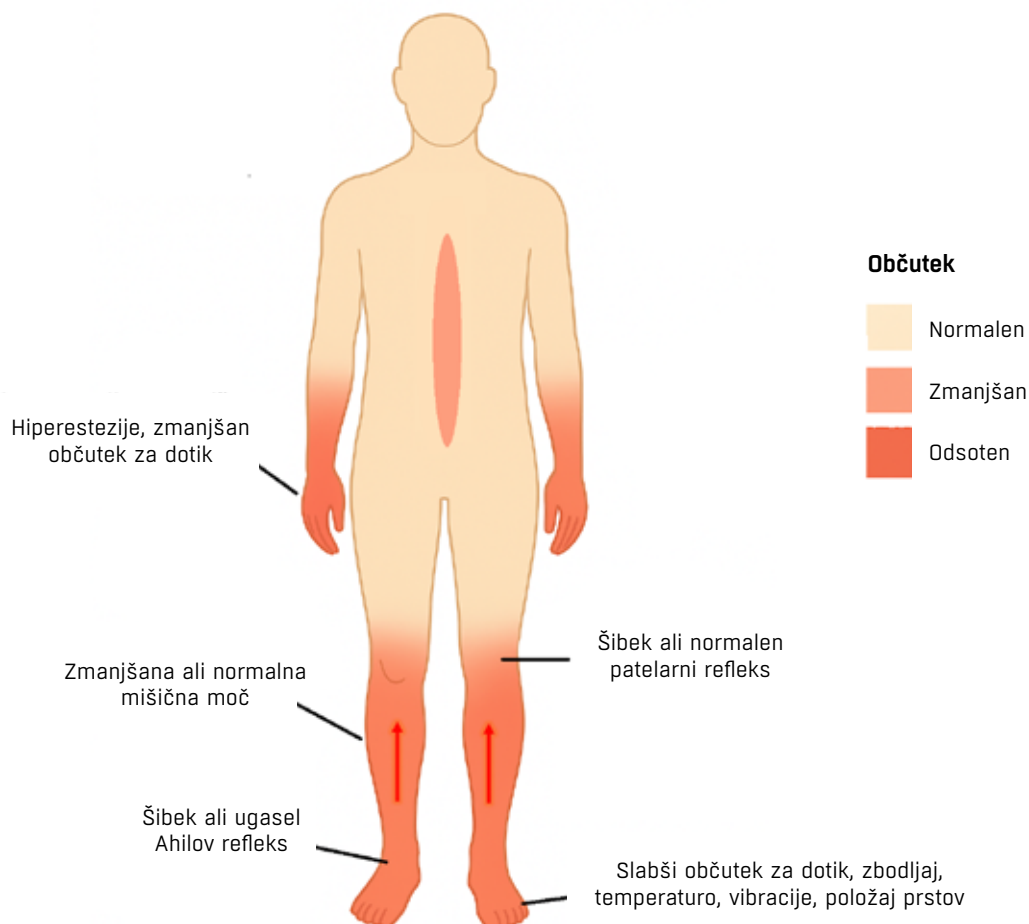
Znani in pogosti povzročitelji CIPN so predvsem, taksani, derivati platine in vinka alkaloidi.

3.1. TAKSANI

Taksani najpogosteje povzročajo senzorično nevropatijo, zelo redko pa motorično ali avtonomno nevropatijo. Pri paklitakselu je incidenca CIPN višja kot pri docetakselu ali pri kabazitakselu, simptomatika CIPN je bolj izražena, simptomi se lahko pojavijo že nekaj dni po 1. odmerku paklitaksela in korelirajo z višino odmerka ter s kumulativno dozo. Po prekinitvi zdravljenja s taksani se simptomatika CIPN praviloma izboljša, okrevanje lahko traja tudi do 3 leta, v posamičnih primerih pa je stanje ireverzibilno.

Mehanizem kemoterapevtskega delovanja taksanov je inhibicija disociacije mikrotubulov (frozen microtubules), zaradi česar pride do oslajenega aksonskega transporta, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo (degeneracija distalnih živčnih segmentov), spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov ter hiperekscitabilnost perifernih nevronov. Taksani povzročajo tudi poškodbe mitohondrijev in posledično povišano nastajanje ROS in motnje homeostaze Ca, kar vodi v apoptotske spremembe in demielinizacijo perifernih živcev.

Slika 1: Simptomi in znaki CIPN.



Aktivacija glia celic in astrocitov dodatno povzroči povišanje nivoja proinflammatoryh citokinov in nastanek vnetja.

3.2 DERIVATI PLATINE

Za derivate platine je značilen pričetek in nato poslabševanje simptomov CIPN šele po končanem zdravljenju, lahko celo po nekaj mesecih. Pri cisplatinu je relativno pogosta tudi ototo-ksičnost, pri karboplatinu pa se CIPN pojavlja le izjemoma. Oksaliplatin edini povzroča tudi akutno tranzitorno nevropatijo, ki se razvije pri 65–98% bolnikov znotraj nekaj ur po aplikaciji, lahko traja 5–7 dni, z višanjem kumulativnega odmerka oksaliplatina pa lahko tudi precej dlje. Akutna tranzitorna nevropatija se najpogosteje kaže v obliki z mrazom sproženih parestezij rok in nog, nadalje kot faringolaringealna disestezijska (občutek težkega dihanja ali požiranja), ptoza vek ali hripavosti, pojavljajo se mišične fascikulacije, v najhujših primerih pa se simptomatika stopnjuje vse do tetaničnih krčev. Najpomembnejši vzročni mehanizem akutne tranzitorne nevropatije je prehodna oslabeitev aktivacije Na-kanalčkov v dorzalnih senzoričnih ganglijih in hiperekscitabilnost živcev zaradi metabolitov oksalata. Pri pacientih, ki prejemajo oksaliplatin, je najpomembnejše preventivno ravnanje – preprečevanje stika s hladnimi površinami ter izogibanje mrzlemu zraku.

Kemoterapevtsko delovanje derivatov platine temelji na tvorbi vezi s celično DNA. Vežejo se tudi na mtDNA, kar povzroča poškodbe mitohondrijev ter vodi v zvišano koncentracijo ROS in v oksidativni stres, v encimske motnje, v okvare strukture lipidov in proteinov znotraj nevrona pa tudi v disregulacijo homeostaze Ca. Oksalat je tudi vezalec Ca in tudi kot tak zelo verjetno vpliva na razvoj CIPN. Dodaten patomorfološki mehanizem derivatov platine je še aktivacija glia celic s posledičnim sproščanjem proinflammatoryh citokinov. Spojine platine tudi vplivajo na aktivnost Na, K in TRP ionskih kanalčkov, kar vodi v hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

3.3. VINKA ALKALOIDI

Vsi vinka alkaloidi povzročajo senzorično-motorično nevropatijo, ki je odvisna od kumulativnega odmerka. Simptomi CIPN se običajno pojavijo znotraj 3 mesecev od pričetka zdravljenja. Najprej se pojavijo senzorični simptomi v smislu parestezij, čemur lahko sledi oslabelost distalnih mišičnih skupin. Avtonomni simptomi se pojavijo pri tretjini pacientov. Pogosteje kot pri drugih kemoterapevtikah pride do prizadetosti možganskih živcev. Najbolj nevrotoksičen vinka alkaloid je vinkristin, CIPN, ki jo povzroča, je pogosto boleča in pogosto prizadene tako senzorične kot motorične nevrone.

Kemoterapevtski mehanizem delovanja vinka alkaloidov je zavora polimerizacije mikrotubulov, zaradi česar pride do inhibicije aksonskega transporta in končno tudi do morfološke okvare aksonov. Vinka alkaloidi povzročajo spremembe v dolgih aksonih in v dorzalnih ganglijih, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo, spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov in hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

4. DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE CIPN

Diagnozo CIPN postavimo klinično s podrobnim nevrološkim pregledom. Pri postavitvi diagnoze lahko kot orodja za pomoč pri objektivizaciji sicer subjektivne ocene CIPN uporabljamo tudi različne vprašalnike za oceno kvalitete življenja, izmed katerih je najbolj poznan EORTC QLQ20-CIPN20. Kot objektivno metodo za postavitev diagnoze CIPN sicer uporabljamo EMG.

Zdravljenje CIPN je simptomatsko. Od nefarmakoloških metod zdravljenja uporabljamo akupunkturo, krioterapijo, kompresijsko terapijo, s fizično vadbo pa krepimo moči distalnih mišičnih skupin, ter izboljšujemo vzdržljivost, koordinacijo in ravnotežje. Prvi red farmakološkega zdravljenja je duloksetin. Od drugih zdravil lahko uporabljamo še: gabapentin, pregabalin in triciklični antidepresivi amitriptilin. Pri zdravljenju CIPN je pomembno tudi prepoznavanje in zdravljenje anksioznosti, depresije in motenj spanja, saj le te nevropatsko bolečino lahko poslabšajo.

LITERATURA

- Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1306–1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003.
- Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
- Tay N, Laakso EL, Schweitzer D, Endersby R, Vetter I, Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022 Oct 14;9:1015746. doi: 10.3389/fmolb.2022.1015746.
- Yang Y, Zhao B., Gao X, Sun J, Ye J, Li J, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *J Exp Clin Cancer Res* 40, 331 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02141-z>.

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

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

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

ZDRAVILO BAVENCIO® JE INDICIRANO¹

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC).



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila BAVENCIO®, marec 2025.

MERCK
SI-AVE-00026; 05/2025

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočni odmerek zdravila Bavencio na monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu

na imunsko posredovane neželene učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko posredovani neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni obojini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: marec 2025

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmpo.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3800, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk: prikaz primera

Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: case report

Novak Bošnjak Nadja^{1,2}, Andlovic Aljoša^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Aljoša Andlovic, dr. med., specialist nevrolog

E-mail: aandlovic@onko-i.si

Poslano / Received: 16.4.2025

Sprejeto / Accepted: 29.4.2025

doi:10.25670/oi2025-006on

IZVLEČEK

Pomembnemu ugodnemu učinku zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk so relativno pogosto pridruženi neželeni zapleti, med katerimi so nevrološki redki, a lahko življenje ogrožujoči. V prispevku so predstavljeni nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk. Podana klinična primera opišeta nevrološka zapleta s klinično sliko prizadetosti periferne živčevja, in sicer miozitisom in akutno inflamatorno demielinizirajočo polinevropatijo.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, toksičnost zdravil, imunske bolezni živčnega sistema, akutna inflamatorna demielinizirajoča polinevropatija, miozitis

ABSTRACT

The significant beneficial effect of treatment with immune checkpoint inhibitors is relatively often accompanied by adverse events, of which neurological events are rare but can be life-threatening. The article presents neurological complications of treatment with immune checkpoint inhibitors. Two given clinical cases describe neurological adverse events with a clinical picture of peripheral nervous system involvement, namely myositis and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, drug toxicity, nervous system immune diseases, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, myositis

1. UVOD

Za tumorsko mikrookolje je značilna povečana izraženost molekul, ki utišajo T-celični odziv na antigene iz nekrotičnih tumorskih celic in s tem onemogočijo citotoksično reakcijo proti njim. Pri sistemskem zdravljenju raka lahko z uporabo zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) okrepimo odziv imunskega sistema na tumorske celice. Uporabljamo monoklonska protitelesa usmerjena bodisi proti s citotoksičnimi T-limfociti povezanim proteinom 4 (CTLA4), bodisi receptorju programirane celične smrti 1 (PD-1) oziroma njegovemu ligandu (PDL-1). Nenadzorovan imunski odziv, ki je posledica zdravljenja z ZINT lahko poleg zelenega uničenja tumorskih celic privede tudi do neželenega učinka v obliki pojava novih ali poslabšanja prej prisotnih

subkliničnih avtoimunskih obolenj. Pojav slednjih je relativno pogost. Redko takšno avtoimunsko dogajanje prizadene živčevje, ki je relativno zaščiteno s krvno možgansko pregrado. Incidenca nevroloških zapletov zdravljenja z ZINT je 3,8 do 12 %. Kljub redkemu pojavu nevroloških zapletov je poznavanje in pravočasno prepoznavanje teh bistveno, saj imajo v 25 % smrten izid.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Pogosteje z nevrološkim zapletom zbolijo moški (66 %). Večina bolnikov (85 %), ki utrpijo zaplet, je starejših od 50 let. Srednja starost je 64 let. Višja starost ob nastopu zapleta je povezana s slabšim izhodom. Starost je povezana tudi z vrsto zapleta. Pri

starejših je v 88 % prizadeto periferno, pri mlajših od 50 let pa v 72 % osrednje živčevje. Incidenca nevroloških zapletov je najvišja v primeru uporabe kombiniranega zdravljenja z ZINT (12 %), nižja pa v primeru monoterapije, in sicer 6 % v primeru uporabe protiteles proti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab, pidilizumab) in 3,8 % proti CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab). Mediana pojavljanja nevroloških zapletov je 6 tednov od začetka zdravljenja z ZINT, možni pa so vse do 12 mesecev od začetka zdravljenja in le izjemoma po daljšem času.

3. KLINIČNA SLIKA

Spekter nevroloških zapletov, ki jih opažamo pri zdravljenju z ZINT je širok. Prizadet je lahko katerikoli del živčevja. Večina zapletov je blage do zmerne stopnje, kar pomeni, da gre za simptome in znake, ki so za pacienta lahko moteči, a ne povzročajo pomembne oviranosti v vsakodnevem življenju.

Dvakrat več je zapletov, ki prizadanejo periferno živčevje. Takšno razmerje je predvsem značilno za ZINT usmerjene proti PD-1, PDL-1. Prizadetost perifernega živčevja se najpogosteje izrazi z motnjami živčnomišičnega stika (miastenija gravis), periferno nevropatijo (akutno ali kronično inflamatorno demielinizirajočo polinevropatijo, vaskulitično nevropatijo ali mononevropatijo), miopatijo (miozitisom), redkeje z enterično ali avtonomno nevropatijo. Prizadetost osrednjega živčevja se lahko kaže s poslabšanjem predhodno prisotnega avtoimunskega obolenja (npr. multiple skleroze) ali nastankom novega v obliki demielinizacijskih sindromov (optičnega nevritisa, akutnega diseminiranega encefalomyelitisa, transverznega mielitisa, na kortikosteroidno zdravljenje odzivnega sindroma kroničnega limfocitnega vnetja s perivaskularnimi infiltrati v ponsu), vaskulitisa, aseptičnega meningitisa, encefalitisa, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije, epileptičnih napadov, ishemične možganske kapi ali prehodnih ishemičnih dogodkov, hipofizitisa, cerebelarnega sindroma, nevropatije možganskih živcev in drugih stanj. Med najpogostejšimi nevrološki zapleti osrednjega živčevja je glavobol, ki je lahko ali posledica drugega sistemskega obolenja (npr. avtoimunske prizadetosti ščitnice) ali pa je neposredno povezan z nevrološkim zapletom zdravljenja z ZINT (npr. z aseptičnim meningitisom, hipofizitisom). Pojem encefalopatija

zajema različna stanja prizadetosti osrednjega živčevja (Slika 1).

4. ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju se ravnamo po zadnjih ESMO (2022) in ASCO (2018) smernicah. Nevrološki zaplet zdravljenja z ZINT praviloma terja vsaj začasno prekinitev zdravljenja, v primeru hujše klinične slike, ki zahteva hospitalizacijo (zaplet stopnje 3 ali 4) pa trajno prekinitev zdravljenja. V primeru blagega zapleta se izjemoma lahko odločimo za nadaljevanje zdravljenja z ZINT ob hkratni uvedbi peroralne kortikosteroidne terapije. Zaplete blage do zmerne stopnje zdravimo s peroralno kortikosteroidno terapijo v odmerku 0,5 – 1 mg/kg telesne teže, kar lahko v primeru odsotnosti ali nezadostnosti učinka v sedmih dneh od začetka zdravljenja intenziviramo v intravenozno terapijo v enakem ali v visokem odmerku, t.j. 2 mg/kg telesne teže. Intravenozno kortikosteroidno terapijo vzdržujemo pet do sedem dni oz. do začetka kliničnega izboljšanja, nato pa preidemo na peroralno zdravljenje v shemi postopno upadajočih odmerkov. Z visokimi odmerki kortikosteroidov zdravimo vse zaplete stopnje 3 in 4. Pri slednjih v primeru možne življenjske ogroženosti dodamo zdravljenje z intravenoznimi imunoglobulini v odmerku 2 g/kg telesne teže v petih deljenih odmerkih (t.j. 5 dni) ali dodatno s petimi do sedmimi plazmaferezami. Glede na klinično sliko dodamo ustrezno simptomatsko zdravljenje (npr. zdravljenje nevropatske bolečine).

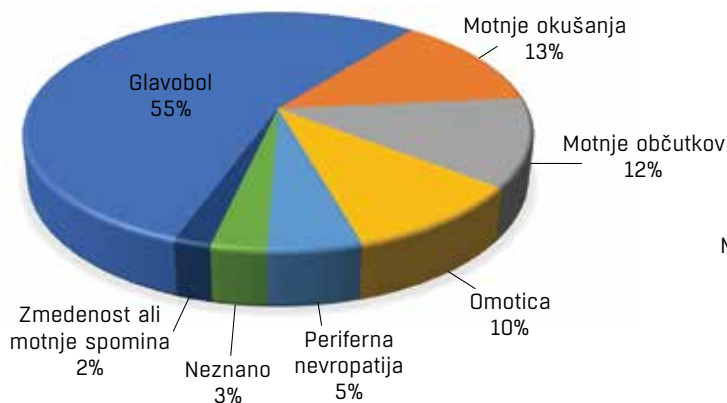
Smernic glede ponovne uvedbe zdravljenja z ZINT po utrpeljem nevrološkem zapletu ni. Odločitev je individualna in praviloma osnovana na podlagi mnenja multidisciplinarnega tima.

5. KLINIČNI PRIMER 1

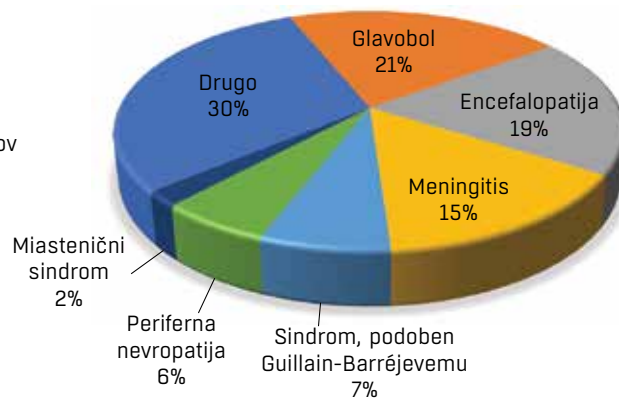
Primer 86-letnega moškega s skvamoznoceličnim karcinomom obraza, pri katerem je bilo ob ugotovljenem progresu bolezni z razsojem v mediastinalne bezgavke in pljuča indicirano zdravljenje z ZINT, je natančneje opisan v prispevku dr. Arko na temo kardiotoksičnosti povzročene z ZINT. Pri gospodu se je nekaj dni po drugi aplikaciji cemiplimaba (t.j. 3–4 tedne po pričetku zdravljenja) ob že prej prisotni blagi parezi obraznih mišic desno po perifernem tipu prizadetosti obraznega živca (na račun stanja po parotidektomiji) subaktno razvila klinična slika

Slika 1: Delež najpogostejših nevroloških zapletov glede na izraženost klinične slike.

Blažji zapleti (NZ stopnje 1-2)



Težji zapleti (NZ stopnje 3-4)



NZ – nevrološki zapleti

Med blažjimi zapleti (stopnje 1 in 2) si po pogostosti sledijo glavobol (55%), motnje okušanja (13%), motnje občutkov (12%), omotica (10%), periferna nevropatija (5%).

z obojestransko ptozo, napredujočo šibkostjo okončin, nestabilno hojo, motnjami požiranja in ortopnejo. V nevrološkem statusu smo ugotavljali ptozo, diplopijo, obojestransko šibkost obraznih mišic po perifernem tipu prizadetosti obraznega živca, dizartirijo, disfagijo ter blago do zmerno simetrično proksimalno mišično šibkost. V laboratorijskih izvidih so izstopale visoke vrednosti kreatin kinaze in mioglobina, kar je govorilo vpriid prizadetosti mišič. Elektromiografija je pokazala nizke amplitude potencialov motoričnih enot brez za miastenijo značilnega dekrementa amplitude ob repetitivnem draženju živca ter fibrilacijske potenciale z miotoničnimi izbruhi. Izvid je torej govoril vpriid miopatskim spremembam z možnimi pridruženimi znaki motnje živčno-mišičnega stika. Protitelesa proti acetilholinskim receptorjem, ki jih sicer ugotovimo pri do 80 % bolnikov z miastenijo gravis, so bila negativna, prav tako paraneoplastična protitelesa v serumu. Biopsija mišice je pokazala miozitis. Zdravljenje z ZINT je bilo trajno ukinjeno. Uvedeno je bilo intravensko zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 2 g/kg telesne teže sedem zaporednih dni. Zdravljenje smo nadaljevali s peroralnimi odmerki po postopno padajoči shemi. 14 dni po uvedbi zdravljenja s steroidi smo opazili pomembno izboljšanje klinične slike, vztrajala je blaga šibkost proksimalnih mišičnih skupin oz. utrujanje ob vzdrževani aktivnosti, znižana moč fleksije v vratu, diskretna ptoza in dizartirija. Kontrolne radiološke preiskave so pokazale dober odziv rakave bolezni na zdravljenje z ZINT.

6. KLINIČNI PRIMER 2

49-letni moški s svetloceličnim karcinomom ledvice, z razsojem bolezni v prsnih vretencih (Th 5, Th 12) in pljučih je po lokalni resekciji karcinoma in paliativnem obsevanju skeletnih zasevkov s skupnim odmerkom 24 Gy pričel s sistemskim zdravljenjem z ZINT. Marca 2021 je bilo uvedeno kombinirano zdravljenje z ipilimumabom in nivolumabom. Dva tedna po drugi aplikaciji ZINT (5 tednov po pričetku zdravljenja) je razvil klinično sliko z napredujočimi bolečinami v spodnjih udih, pekočimi občutki na spodnjih okončinah po vzorcu nogavic, postopnim slabšanjem mišične moči in nestabilno hojo. Prvi nevrološki pregled, opravljen dva tedna po prvi prezentaciji kliničnega poslabšanja, je razkril hudo paraparezo s posledično nepokretnostjo. Prisotna je bila arefleksija s senzibilitetnimi motnjami, skladnimi s sliko simetrične distalne polinevropatije in hudimi nevrološkimi bolečinami. V laboratorijskih izvidih ni bilo znakov okužbe, prisotna je bila blaga hiponatremija. Elektrofiziološka preiskava je pokazala pomembno podaljšan čas prevajanja tako po senzoričnem kot po motoričnem nitju in odsotne F valove, kar je govorilo v prid hudi senzomotorični demielinizacijski polinevropatiji. V osnovni analizi likvorja smo ugotavljali proteinozahijo in limfocitno pleocitozo. Zaradi mejno zvišane vrednosti IgM protiteles proti Boreliji Burgdorferi v likvorju smo uvedli sedemdnevno intravenozno zdravljenje s ceftriaksonom. Tri dni po prvi likvorski analizi je kontrolna analiza pokazala negativne vrednosti protiteles proti Boreliji ter negativno intratekalno sintezo imunoglobulinov, na podlagi česar smo sklepali, da je bil prvi mikrobiološki izvid klinično nepomemben. Razširjene likvorske preiskave na paraneoplastična, antigangliozidna in anti-MAG protitelesa so bile negativne. Z MR glave smo naključno ugotavljali manjši meningeom levo frontalno. Za MR hrbtenice se zaradi odsotnosti kliničnih znakov za okvaro hrbtenjače, kljub znanim kostnim zasevkom v prsni hrbtenici nismo odločili. Tako klinična slika kot izvidi preiskav so govorili vpriid hudemu zapletu zdravljenja z ZINT z akutno inflamatorno demielinizacijsko polinevropatijo, znano tudi pod imenom sindrom Guillain-Barre. Zdravljenje z ZINT je bilo trajno ukinjeno. Uvedeno je bilo intravenozno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 2 g/kg telesne teže pet zaporednih dni. Nadaljevali smo

s peroralnimi odmerki v postopno upadajoči shemi. Hude nevrološke bolečine smo obvladovali z visokimi odmerki pregabalina in duloksetinom, prehodno je potreboval dodatek oksikodona. 14 dni po začetku zdravljenja s steroidi smo beležili pomembno izboljšanje mišične moči, in sicer je bil bolnik ponovno zmožen hoje s hoduljo s kolesi. Po dveh mesecih je zmožel samostojno hojo brez pripomočka. Kontrolne radiološke preiskave štiri mesece po zdravljenju z ZINT so pokazale napredovanje bolezni v mediastinumu, pljučih in ledvicah. Nadaljeval je z zdravljenjem z zaviralcem tirozin kinaze.

7. ZAKLJUČEK

Nevrološki zapleti zdravljenja z ZINT so redki, zato je pri obravnavi pacienta potrebno najprej misliti na druge pogostejše vzroke poslabšanja kliničnega stanja. Na zaplet, ki je etiološko povezan z uporabo ZINT, pomislimo predvsem, kadar ugotavljamo subakutno nastale nevrološke simptome ali znake (zmedenost, glavobol, motnje očesnih gibov, ptozo, disfagijo, mišično šibkosti, nestabilno hojo, motnje občutkov, dispnejo, hipo-/a-refleksijo ...) v značilnem obdobju po začetku zdravljenja z ZINT (najpogostejše v štirih do šestih tednih po začetku zdravljenja) in obenem le-teh ne moremo pojasniti s pogostejšimi stanji (epileptično aktivnostjo, metabolnimi, strukturnimi, infekcijskimi ali toksičnimi vzroki). Pri zapletih, ki zahtevajo bolnišnično obravnavo, vključimo nevroonkologa z namenom indiciranja smiselni diagnostičnih postopkov, uvedbe zdravljenja in spremljanja. V primeru zapletov po zdravljenju z ZINT običajno beležimo tudi dober odziv rakave bolezni na zdravljenje, na podlagi česar domnevamo, da pojav toksičnosti lahko napoveduje boljši izhod rakave bolezni.

LITERATURA

1. Valencia – Sanchez C, Zekeridou A. Paraneoplastic neurological syndromes and beyond emerging with the introduction of immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Front Neurol*. 2021 Apr 9;12:642800. doi: 10.3389/fneur.2021.642800.
2. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
3. Khan E, Shrestha AK, Elkhooly M, Wilson H, Ebbert M, Srivastava S, et al. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2022 Jan 15;432:120089. doi: 10.1016/j.jns.2021.120089.
4. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021 Apr 20;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.00000000000011795.
5. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.

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

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

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

NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

Zdravilo KISQALI® je sedaj **odobreno v EU** tudi za uporabo pri bolnicah **z zgodnjim HR+/HER2-rakom dojk.**¹

**NOVICA, KI JO
Z VESELJEM DELITE.**

Zdravilna učinkovina ribociklib in zdravilo Kisqali se za 107 držav po celem svetu IZDELUJETA V SLOVENIJI.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zgodnji rak dojk: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitev (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). Napredovali ali metastatski rak dojk: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zgodnji rak dojk: 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojave nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. Napredovali ali metastatski rak dojk: 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, 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 pojave nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilaganje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočen začetni odmerek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, 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 hepatobiliarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo 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. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracijo 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. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x 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. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk (začetni odmerek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): trombotična, febrilna nevtropenija, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferni edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk (začetni odmerek 600 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): trombotična, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okužanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000): multiformni eritem. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion 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:** december 2024.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. November 2024.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: maj 2025 | FA-11421185



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana



Uvealni melanom: priporočila zdravljenja

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with uveal melanoma

Perić Barbara^{2,3}, Hawlina Gregor¹, Debelič Vladimir¹, Ocvirk Janja^{2,3}, Reberšek Martina^{2,3}, Kokalj Marko², Plavc Gaber², Zadnik Vesna^{2,3}, Lavrič Groznik Alenka¹

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.

E-mail: BPeric@onko-i.si

Poslano / Received: 11. 4. 2025

Sprejeto / Accepted: 19. 4. 2025

doi:10.25670/oi2025-007on

IZVLEČEK

Uvealni melanom je najpogostejši primarni maligni znotraj očesni tumor pri odraslih. Med uvealne melanome uvrščamo melanom žilnice (90 %), ciliarnika (6 %) in šarenice (4 %). Med leti 2017 in 2021 je za uvealnim melanomom v Sloveniji letno zbolelo povprečno 23 oseb, kar predstavlja 3,7 % vseh melanomov.

Prva slovenska celostna in multidisciplinarna priporočila zdravljenja vključujejo melanome žilnice in ciliarnika in so povzeta po ameriških smernicah NCCN. Priporočila celostno predstavijo tako dejavnike tveganja, kot klinično sliko in možnosti lokalnega zdravljenja tega raka, kot tudi sodobne načine multidisciplinarnega zdravljenja oddaljenih zasevkov vključno z možnostjo genotipizacije polne krvi na prisotnost človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A*02:01.

S priporočili želimo specialistom različnih strok olajšati tako pogovor z bolnikom in svojci, kot izbiro ustreznega zdravljenja.

Ključne besede: uvelani melanom, multidisciplinarno zdravljenje, priporočila

ABSTRACT

Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor in adults. Uveal melanomas include choroidal melanoma (90%), ciliary body melanoma (6%), and iris melanoma (4%). Between 2017 and 2021, an average of 23 people were diagnosed with uveal melanoma annually in Slovenia, representing 3.7% of all melanomas.

*The first comprehensive and multidisciplinary treatment guidelines in Slovenia cover choroidal and ciliary body melanomas and are based on the American NCCN guidelines. These recommendations provide a holistic overview of risk factors, clinical presentation, and local treatment options for this cancer, as well as modern approaches to the multidisciplinary management of distant metastases—including the possibility of full blood genotyping for the presence of the human leukocyte antigen (HLA)-A*02:01.*

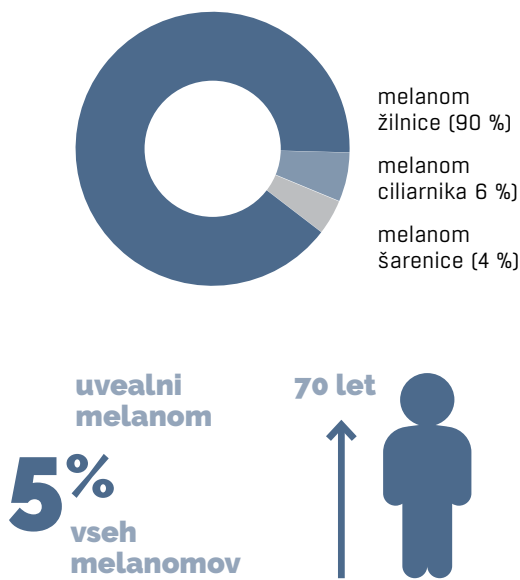
The aim of these guidelines is to support specialists from various fields in both communicating with patients and their families, and in choosing the most appropriate treatment options.

Keywords: uveal melanoma, treatment, multidisciplinary management, recommendations

UVOD

Uvealni melanom (UM) je najpogostejši primarni maligni znotrajočesni tumor pri odraslih. Med uvealne melanome uvrščamo melanom žilnice (90 %), ciliarnika (6 %) in šarenice (4 %).

Predstavlja 5 % vseh melanomov. Incidenca uvealnega melanoma je med 5 in 10 primerov na milijon prebivalcev letno. V svetu pojavnost narašča s starostjo in doseže vrh pri starosti 70 let. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških.



V Registru raka Republike Slovenije so podatki o uvelanem melanomu na voljo za zadnjih 20 let (2002-2021).

V tem obdobju je zbolelo 347 oseb, število zbolelih pa se s časom rahlo povečuje. Med leti 2017 in 2021 je za uvealnim melanomom letno zbolelo povprečno 23 oseb (1,15 na 100.000 prebivalcev), kar predstavlja 3,7 % vseh melanomov. V Sloveniji je med zbolelimi približno enako število moških in žensk, več kot 90 % jih ima melanom žilnice. Povprečna starost zbolelih je 63,5 let.

Prva slovenska celostna in multidisciplinarna priporočila zdravljenja vključujejo melanome žilnice in ciliarnika in so povzeta po ameriških smernicah NCCN (angl. National Comprehensive Cancer Network, verzija 1.2004 Melanoma: Uveal). Opisana priporočila ne vključujejo melanomov šarenice, saj so ti melanomi redki in imajo drugačno klasifikacijo AJCC TNM (angl. American Joint Committee Tumor, Node, Metastasis Classification) in boljšo prognozo od ostalih uvelanih melanomov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

- Prisotnost nevusa žilnice
- Svetlopolti ljudje in/ali modra, svetla šarenica
- Okularna ali okulodermalna melanocitoza
- Nevrofibromatoza tip 1, tumor BAP1 predispozicijski sindrom
- Osebna ali družinska anamneza raka:
 - starost pod 30 let
 - anamneza drugega primarnega raka pri bolniku z UM
 - Družinska ali osebna anamneza drugih vrst raka, za katere je znano, da so povezani z dednim sindromom:
 - BAP1 (mezoteliom, bazalnocelični karcinom, kožni

melanom, karcinom ledvičnih celic, hepatocelularni karcinom, holangiokarcinom, meningeom);

- BRCA, PALB2 (rak dojke, ovarija, trebušne slinavke);

Prisotnost kožnega melanoma ne poveča tveganja za razvoj uvealnega melanoma.

Priporoča se napotitev na gensko testiranje pri mlajših in družinsko obremenjenih bolnikih.

SIMPTOMI IN KLINIČNI ZNAKI

Simptomi:

- poslabšanje ali izguba vida
- izpad v vidnem polju
- motnjave v vidnem polju
- bliskanje
- bolečina v zrklju in/ali orbiti
- bolniki so lahko asimptomatski

Klinični znaki:

- široke episkleralne žile (sentinel žile)
- razkrožena zenica
- lokalizirana pigmentirana ali nepigmentirana tvorba (cilairnika ali žilnice)
- serozni odstop mrežnice
- motnjave v steklovini
- siva mrena
- neovaskularizacija šarenice in/ali povišan očesni pritisk

DIAGNOSTIKA

Osebna in družinska anamneza malignih bolezni

(glej dejavnike tveganja za razvoj uvealnega melanoma).

Pregled sprednjega dela očesa in očesnega ozadja pri široki zenici:

- določitev vidne ostrine
- določitev lokacije, velikosti tumorja, oddaljenost tumorja od vidnega živca in fovee, prisotnost seroze in oranžnega pigmenta

Ultrazvok zrklja (A in B sken, UBM, Doppler ultrazvok (UZ)):

- premer in debelina tumorja
- reflektivnost tumorja
- lokalizacija (žilnica, ciliarnik, iris, orbita)
- ocena ožiljenosti tumorja z Doppler UZ

Fotografija očesnega ozadja in/ali sprednjih delov očesa

Optična koherentna tomografija (ocena subretinalne tekočine, edema mrežnice)

Fluorescinska in indocianin zelena angiografija (ocena lastnega žilja tumorja)

Transiluminacija oziroma presvetlitev tumorja (za določitev robov in lege tumorja)

Avtofluorescenca očesnega ozadja (dokumentacija oranžnega pigmenta na tumorju)

Magnetna resonanca (MRI) s kontrastom (v primeru goste krvavitve v steklovino, suma na širjenje melanoma v orbito ali vidni živec)

Biopsija (preko sprednjega prekata, transvitrealna, transskleralna):

- diagnostična: v kolikor z zgoraj omenjenimi preiskavami lezije ne moremo opredeliti;
- prognostična.

KLINIČNI STADIJ

Diagnoza uvealnega melanoma NI POTRJENA

in/ali je št. dejavnikov tveganja za rast < 3

Dejavniki tveganja za rast malih melanocitnih tumorjev:

- prisotnost simptomov
- debelina tumorja ≥ 2 mm, premer tumorja ≥ 5 mm
- rob tumorja znotraj 3 mm od vidnega živca
- subretinalna tekočina
- lipofuscin
- akustična senca na ultrazvoku
- odsotnost haloja

Priporočilo obravnave: opazovanje, ponovna ocena rasti tumorja in/ali pojava dejavnikov tveganja. Pregled priporočamo vsakih 2-6 mesecev.

Uvealni melanom POTRJEN

Pomembni klinični dejavniki: starost bolnika, višina in premer tumorja, prizadetost ciliarnika, ekstraokularno širjenje.

Izključitev oddaljenih zasevkov:

- UZ trebuha, CT trebuha ob indikaciji
- RTG pc
- laboratorij (jetrni testi)

Ob sumu na razsoj:

PET CT ali CT prsnega koša, trebuha in glave, MRI jeter (ob klinični indikaciji).

Priporočilo: nadaljnja obravnava na OI Ljubljana.

KLASIFIKACIJA TNM

Klasifikacija melanoma žilnice in ciliarnika sledi klasifikaciji AJCC (American Joint Committee on Cancer, 8th ed., 2017) TNM (tumour, node, metastasis).

Definicija T, N, M

T Primarni tumor

TX Primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 Ni dokazov o primarnem tumorju

N Zasevki v regionalnih bezgavkah

M Oddaljeni zasevki

Melanomi žilnice in ciliarnika so razvrščeni v štiri kategorije od **T1** do **T4** glede na naraščajočo debelino tumorja in največji bazalni premer tumorja (razdeljen v korakih po 3 mm), kot prikazuje slika 1.

Subkategorije a do d kažejo na obseg širitve bolezni:

a tumor brez prizadetosti ciliarnika in brez ekstraokularnega širjenja;

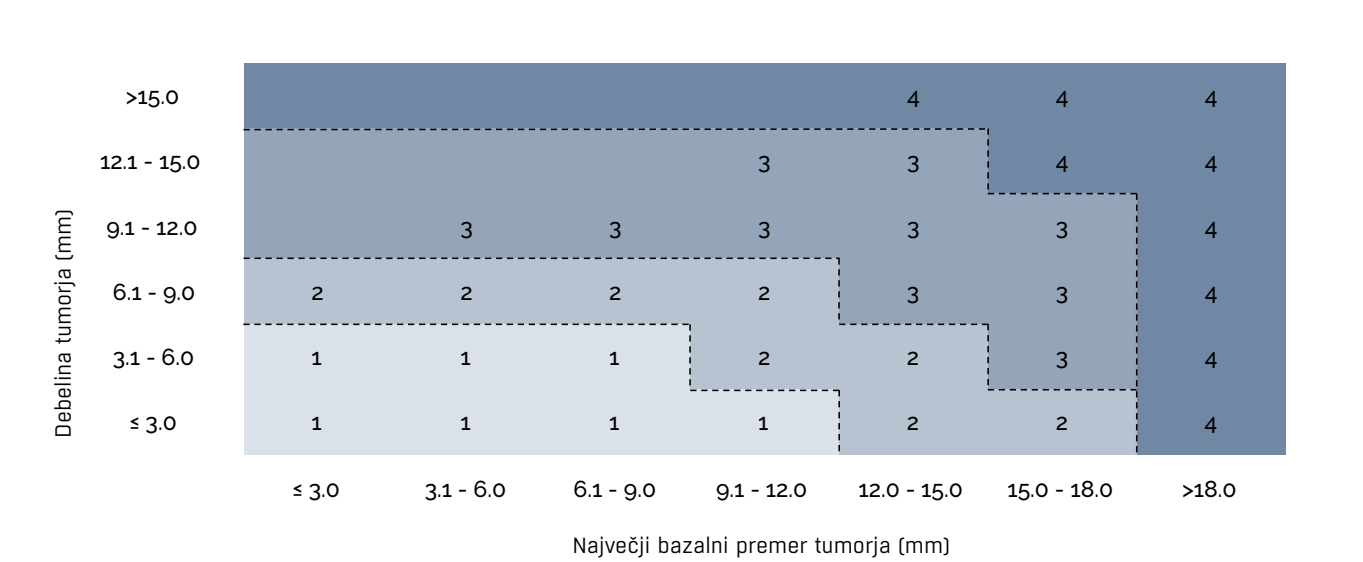
b tumor s prizadetostjo ciliarnika;

c tumor brez prizadetosti ciliarnika vendar z ekstraokularnim širjenjem premera ≤ 5 mm;

d tumor s prizadetostjo ciliarnika in z ekstraokularnim širjenjem premera ≤ 5 mm.

Subkategorija **T4c** kaže na tumor katerekoli velikosti z ekstraokularnim širjenjem premera > 5 mm.

Slika 1: Kategorije primarnega tumorja (T) glede na debelino v mm.



N Regionalne bezgavke

NX Regionalnih bezgavk ni možno oceniti

N0 Brez prizadetosti regionalnih bezgavk

N1 Metastaze regionalnih bezgavk ali depoziti tumorja v orbiti

N1a Metastaze v eni ali več regionalnih bezgavkah

N1b Regionalne bezgavke niso pozitivne, v orbiti so prisotni diskretni tumorski depoziti, ki niso neposredno nadaljevanje primarnega tumorja v očesu.

M Oddaljene metastaze

M0 Brez metastaz

M1 Sistemske metastaze, ki jih razdelimo v subkategorije glede na največji premer največje metastaze:

M1a ≤ 3.0 cm

M1b 3.1–8.0 cm

M1c ≥ 8.1 cm

S pomočjo opisanih kategorij lahko določimo stadij bolezni. Stadiji so navedeni v tabeli 2.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od lokacije tumorja, višine in premera tumorja, statusa drugega očesa ter bolnikove želje in starosti. Pred začetkom zdravljenja naredimo pri bolniku oceno stadija bolezni na podlagi mednarodne klasifikacije TNM. Očesno bolezen razvrstimo glede na velikost tumorja (največji bazalni premer in višino tumorja), prizadetost ciliarnika in ekstraokularno širjenje tumorja.

Možna je biopsija primarnega tumorja za prognostično analizo. Pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo se lahko odločimo za opazovanje primarnega tumorja. Potrebna je histološka preiskava enukleiranega očesa.

Tabela 1: Stadij bolezni AJCC.

	T	N	M
Stadij 1	T1a	N0	M0
Stadij IIA	T1b-d	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadij IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stadij IIIA	T2c-d	N0	M0
	T3b-c	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-c	N0	M0
Stadij IIIC	T4d-e	N0	M0
Stadij IV	Katerikoli T	N1	M0
	Katerakoli T	Katerakoli N	M1 a-c

Lokalno zdravljenje

Lokalno zdravljenje vključuje radioterapijo, fototerapijo in kirurgijo.

Brahiradioterapija

Mali/srednji/veliki melanomi premera < 18 mm

- rutenij 106 (melanomi, visoki do 6 mm)
- jod 125 (melanomi, visoki do 10 mm)*

Radioterapija s protoni *

Za tumorje vseh velikosti, primerna za peripapilarne melanome in tumorje, ki jih ne moremo zdraviti z brahiradioterapijo.

Stereotaktično obsevanje *

- Primerno za peripapilarne melanome in bolnike, ki niso primerni za brahiradioterapijo.

Transpupilarna termoterapija

- Adjuvantna terapija po radioterapiji (pri lokalni ponovitvi bolezni).

Fotodinamična terapija

- Melanocitni nevusi z visokim tveganjem in sumom na maligno alteracijo.

Enukleacija

- Slep, boleče oko, neovaskularni glavkom;
- Veliki melanomi

Eksenteracija

- Obsežno širjenje tumorja v orbito.

Radioterapija +/- endoresekcija*

- Srednje veliki melanomi;
- Toksični tumor sindrom po protonskem obsevanju.

Trans-skleralna resekcija +/- brahiradioterapija*

- Srednji do veliki melanomi z manjšim premerom.

*** Napotitev v tujino v skladu s priporočilom MDT (MultiDisciplinary Tumor) konzilija in odobritvijo ZZZS**

Dopolnilno zdravljenje po zaključenem kirurškem zdravljenju je indicirano, če je po enukleaciji prisotno ekstraokularno širjenje tumorja:

- Inkapsulirano ekstraokularno širjenje manjše od 3 mm: opazovanje ali radioterapija orbite;
- Ekstraokularno širjenje > 3 mm: intraoperativna krioterapija, orbitalna eksenteracija, radioterapija orbite v 2 mesecih po operaciji.

Priporočenega standardnega neoadjuvantnega in adjuvantnega sistemskega zdravljenja zaenkrat še ni na voljo.

SLEDENJE PO LOKALNEM ZDRAVLJENJU

- **Po radioterapiji:** na 3-6 mesecev prvih 3-5 let, kasneje na 6-12 mesecev, odvisno od klinične slike (vidna ostrina, očesni pregled, slikanje očesnega ozadja, ultrazvok). Redni pregledi so potrebni tudi zaradi razvoja postradiacijske retinopatije in/ali nevropatije, ki jo zdravimo z lasersko fotokoagulacijo mrežnice +/- antiVEGF injekcijami +/- steroidnimi intravitrealnimi injekcijami.
- **Po enukleaciji** se bolnike pregleda en mesec po operaciji in čez 6 mesecev, nato letno (pregled vek, veznične vrečke in ustreznosti očesne proteze).
- Kontralateralno oko ni izpostavljeno povečanemu tveganju za razvoj UM.

ZDRAVLJENJE LOKALNE PONOVIITVE

Lokalne ponovitve bolezni po zaključenem zdravljenju so redke, zgodijo se pri manj kot 10 % zdravljenj.

Zdravljenje ponovitve tumorja intraokularno (odvisno od velikosti in lokacije):

- radioterapija (brahiradioterapija ali protonsko obsevanje)
- transpupilarna termoterapija (za manjše lokalne ponovitve, lahko kot posledica nepopolnega kritja s ploščico)
- enukleacija

Zdravljenje tumorja, ki se je razširil ekstraokularno (potrjen histološko):

- kirurška resekcija tumorja (delna resekcija ali enukleacija oz. eksenteracija +/- radioterapija orbite +/- krioterapija)

TVEGANJE ZA RAZVOJ ODDALJENIH ZASEVKOV

Kljub učinkovitemu zdravljenju primarnega melanoma je tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov pri bolnikih z uvealnim melanomom do 50 odstotkov (odvisno od genetskega podtipa tumorja). Večina bolnikov razvije metastatski uvealni melanom v petih do sedmih letih po zdravljenju primarnega uvealnega melanoma, pri čemer je srednji čas približno tri leta. Zasevki pa se lahko pojavijo tudi po desetletju ali več. Prognoza teh bolnikov je slaba s srednjim celokupnim preživetjem približno eno leto.

Uvealni melanom zaseva najpogosteje v jetra (90 %), sledijo pljuča (20-30 %), kosti (16-18 %), koža in mehka tkiva (11 %) ter bezgavke (10 %). Zasevki v možganih se pojavijo redko (4-5 %). Bolniki s primarnim uvealnim melanomom in sinhronimi oddaljenimi zasevki so redki (manj kot štirje odstotki vseh bolnikov z diagnozo uvealnega melanoma).

Tveganje za razvoj zasevkov je odvisno od kliničnih in histoloških, predvsem pa genetskih dejavnikov tveganja.

Upoštevati je potrebno:

- bolnikovo starost in spol
- lokacijo tumorja, višino in največji bazalni premer tumorja
- prizadetost ciliarnika
- ekstraokularno širjenje tumorja (makroskopsko in mikroskopsko)

V primeru enukleacije očesa beležimo:

- celični tip (modificiran Callender sistem)
- število mitoz (število/40x povečavi, H&E barvanje)
- prisotnost "extravascular matrix patterns"
- prisotnost ekstraokularne rasti melanoma (velikost v mm, prisotnost/odsotnost kapsule,
- oddaljenost od kirurškega roba)
- pozitivna ali negativna ekspresija nuklearnega proteina BAP1 v tumorskih celicah

Za zgodnje odkrivanje oddaljenih zasevkov se priporoča UZ ali MRI trebuha na 3- 12 mesecev, glede na nivo tveganja za razvoj metastaz 10 let od postavitve očesne diagnoze. Pri bolnikih z visokim tveganjem svetujejo spremljanje vsakih 3-6 mesecev prvih 5 let, nato na 6-12 mesecev vsaj 10 let. Sledenje poteka s sodelovanjem izbranega osebnega zdravnika na podlagi priporočila lečečega očesnega onkologa.

Jetrni testi so nizko senzitivni, saj postanejo patološki šele pri napredovali bolezni, zato jih rutinsko pri presejanju ne uporabljamo.

Bolniki z UM imajo povišano tveganje za razvoj drugih vrst raka, še posebej bolnikov z družinskimi dednimi sindromi.

Tabela 2: Tveganje za pojav oddaljenih zasevkov.

NIZKO TVEGANJE	SREDNJE TVEGANJE	VISOKO TVEGANJE
Razred 1A GEP	Razred 1B GEP	Razred 2 GEP (gene expression profile)
Disomija 3	3 SF3B1 mutacija	Monosomija 3
Pridobitev ročice kromosoma 6p	T2 in T3 (AJCC)	Pridobitev ročice kromosoma 8q
EIF1AX mutacija		BAP1 mutacija
T1 (AJCC)		PRAME ekspresija
		T4 (AJCC)



ODDALJENI ZASEVKI

Pred pričetkom zdravljenja oddaljenih zasevkov (metastatske bolezni) je potrebno zagotoviti:

- klinični pregled (starost bolnika, prisotnost ascitesa ...);
- opredelitev lokacije, število in premer metastaz;
- biopsijo lezije (metastaza mora biti potrjena histološko);
- jetrne teste (LDH, AF, GGT, bilirubin);
- slikovno diagnostiko: PET CT, CT prsnega koša, trebuha, MRI jeter;
- MRI glave s kontrastom v primeru nevroloških simptomov;
- določitev HLA-A*02:01.

ZDRAVLJENJE SISTEMSKO RAZŠIRJENE BOLEZNI

Zdravljenje oligometastatske bolezni

Skladno s priporočilom konzilija MDT je zdravljenje oligometastatske bolezni kirurško ali z ablativno radioterapijo in drugimi metodami lokalnega zdravljenja.

Sistemske zdravljenje metastatske bolezni

Priporočila so povzeta in pripravljena na podlagi mednarodnih priporočil, ameriških National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo, European Society of Medical oncology (ESMO), še niso na voljo. V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN. Sistemske onkološke zdravljenje je pri uvealnem melanomu trenutno indicirano za zdravljenje metastatske bolezni. Sistemske zdravljenje vodi internist onkolog.

Optimalni pristop k zdravljenju metastatskega uvealnega melanoma se spreminja. Izbira zdravljenja temelji na kliničnih dejavnikih, kot so ocena genotipa HLA-A*02:01, breme tumorja, hitrost rasti in lokacija ter razpoložljivost rezultatov kliničnih raziskav.

Pred začetkom sistemskega zdravljenja pri vseh bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom opravimo genotipizacijo polne krvi na prisotnost človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A*02:01 pozitiven, so kandidati za tarčno zdravljenje z bispecifikom tebentafuspom.

Bolnikom z metastatskim uvealnim melanomom, ki niso pozitivni na HLA-A*02:01 ali imajo obsežno ali hitro napredujočo bolezen, se priporoča vključitev v klinične raziskave, kadar koli je to mogoče, in ponudi drugo sistemske zdravljenje ali lokoregionalno zdravljenje, v kolikor je indicirano.

Pri tistih bolnikih, ki zavrnejo vključitev v klinične raziskave, ali ni indikacij za vključitev v lete, temelji odločitev o zdravljenju na obsežnosti metastatske bolezni, značilnostih bolnika in željah glede zdravljenja. Optimalni pristop k zdravljenju ni določen, saj večjih randomiziranih kliničnih raziskav pri tej redki bolezni ni na voljo. Pri bolnikih z ekstrahepatično boleznijo je indicirana kombinirana imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk, s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba, ali z anti-PD-1 ali anti-CTLA-4 mono-imunoterapijo. Pri bolnikih z mutacijami v BRAF V600 genu je indicirano kombinirano tarčno zdravljenje z zaviralcema BRAF in MEK, dabrafenibom in trametinibom, vendar so te pri metastatskem uvealnem melanomu zelo redke.

Priporočene sheme 1. izbora:

- Vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je na voljo.
- Tebentafusp v primeru HLA-A*02:01- pozitivne bolezni (NCCN kategorija 1, ESMO MCBS 4).
- Imunoterapija:
 - kombinirana imunoterapija nivolumab + ipilimumab;
 - mono-imunoterapija z anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab.

Preostale priporočene sheme:

- **Imunoterapija:**
 - ipilimumab v mono-terapiji.
- **Kemoterapija:**
 - dakarbazin;
 - temozolomid;
 - paklitaksel;
 - na albumin vezan paklitaksel;
 - karboplatin + paklitaksel.
- **Tarčna terapija:**
 - trametinib.

Kategorije priporočila po NCCN:

Kategorija 1	splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni
Kategorija 2A	splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni,
Kategorija 2B	delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje
Kategorija 3	visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu, uporabljamo 2A kategorijo.

VLOGA RADIOTERAPIJE PRI SISTEMSKO RAZŠIRJENI BOLEZNI

Radioterapija omogoča tako primarno kot dopolnilno (adjuvantno) in paliativno zdravljenje oddaljenih zasevkov.

Zasevki v možganih

Stereotaktična radiokirurgija (SRS):

- kot primarno zdravljenje: previdnost pri zasevkih > 3 cm;
- kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm).

Stereotaktična radioterapija (SRT):

- kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm;
- kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm.

Obsevanje cele glave (paliativna radioterapija (RT))

Z bolnikom je pred uvedbo zdravljenja potrebno natančno pretehtati razloge za in proti obsevanju cele glave, upoštevajoč njegove preference oz. cilje obravnave.

- Kot primarno (paliativno) zdravljenje:
 - kadar SRS/SRT ni izvedljiva in je bolnik v dobrem splošnem stanju ter z ugotovljenim napredovanjem možganskih zasevkov;
 - bolniki z znaki karcinomatose mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi).
- Kot adjuvantno zdravljenje:
 - adjuvantno obsevanje cele glave po operaciji ali če zdravljenje s SRS/SRT pri bolnikih z melanomom ni indicirano.

Zasevki izven možganov

- Paliativno obsevanje simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov (kot samostojno zdravljenje, skupaj s sistemsko boleznijo, pooperativno).
- Ablativno obsevanje neoperiranih ekstrakranialnih zasevkov:
 - oligometastatska bolezen

LITERATURA

1. Singh, A. D., Bergman, L., & Seregard, S. (2005). Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmology Clinics of North America*, 18(1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/J.OHC.2004.07.002>
2. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61
3. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2016;10:2113-2119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822007>
4. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1582-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503229>
5. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5
6. Shields CL, Pefkianaki M, Mashayekhi A, et al. Cytogenetic results of choroidal nevus growth into melanoma in 55 consecutive cases. *Saudi J Ophthalmol* 2018;32:28-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755268>
7. Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta analyses. *Curr Eye Res*. 2017;42(8):1085–93
8. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):612–7
9. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, et al. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1982;89:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7133641>
10. Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol* 1998;116:694-695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596516>
11. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, et al. Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients With Germline BAP1 Mutations. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:881-887. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974357>
12. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018;30:102-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988936>
13. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Candidate Genes Associated with Hereditary Predisposition to Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2020;127:668-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081490>
14. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864894>
15. Ah-Fat FG, Damato BE. Delays in the diagnosis of uveal melanoma and effect on treatment. *Eye (Lond)* 1998;12 (Pt 5):781-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070508>
16. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1582-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503229>
17. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012;32:1363-1372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466491>
18. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1230-1244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826405>
19. Tarlan B, Kiratli H. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:123-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27800275>
20. Kivela T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012;49:1-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042009>
21. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017;31:241-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911450>
22. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:1169-1184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116575>
23. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1268-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2205183>
24. Garcia MD, Salomao DR, Marmorstein AD, Pulido JS. Histopathologic Findings in the Areas of Orange Pigment Overlying Choroidal Melanomas. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27190699>
25. Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL, Vaiser A. Ultrasonographic features of choroidal malignant melanomas. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1465-1472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464871>
26. Bagger MM. Intraocular biopsy of uveal melanoma Risk assessment and identification of genetic prognostic markers. *Acta Ophthalmol* 2018;96 Suppl A112:1-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30133961>
27. Frizziero L, Midena E, Trainiti S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers (Basel)* 2019;11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31366043>
28. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667334>
29. Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, et al. Small choroidal melanocytic lesions: features predictive of growth. *Ophthalmology* 2006;113:1032- 1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650475>

30. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118:360-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721958>
31. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097773>
32. Dalvin LA, Shields CL, Ancona-Lezama DA, et al. Combination of multimodal imaging features predictive of choroidal nevus transformation into melanoma. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1441-1447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523045>
33. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th). New York: Springer International Publishing; 2017
34. Sobrin L, Schiffman JC, Markoe AM, Murray TG. Outcomes of iodine 125 plaque radiotherapy after initial observation of suspected small choroidal melanomas: a pilot study. *Ophthalmology* 2005;112:1777-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095708>
35. Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:191-8
36. Abrams MJ, Gagne NL, Melhus CS, Mignano JE. Brachytherapy vs. external beam radiotherapy for choroidal melanoma: Survival and patterns-of-care analyses. *Brachytherapy* 2016;15:216-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846381>
37. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040219>
38. Georgopoulos M, Zehetmayer M, Ruhsurm I, et al. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator. *Ophthalmologica* 2003;217:315-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913319>
39. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109:225-34
40. Jmor F, Hussain RN, Damato BE, et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2017;20:175-81
41. Damato BE, Stewart JM, Afshar AR, et al. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Schachar AP, editor. *Ryan's retina*, vol. 3. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 2591-600
42. Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159027>
43. Kersten RC, Tse DT, Anderson RL, Blodi FC. The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension. *Ophthalmology* 1985;92:436-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3991131>
44. Hykin PG, McCartney AC, Plowman PN, Hungerford JL. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol* 1990;74:36-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106340>
45. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448319>
46. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-48; discussion 48-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545676>
47. Khan, N., Khan, M. K., Bena, J., Macklis, R., & Singh, A. D. (2012). Plaque brachytherapy for uveal melanoma: a vision prognostication model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(3):e285-90. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.04.005>
48. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, Chamberlain RS. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2017;11:153-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115829>
49. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466159>
50. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:804-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645818>
51. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. A review of the M. D. Anderson cancer center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995;76(9):1665-70
52. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2001;119(5):670-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih>
53. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438-44. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.194>
54. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2001;11(3):255-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468514>
55. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66:1596-600
56. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, et al. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983;96:502-9

57. Pe'er J, Gnessin H, Shargal Y, et al. PC-10 immunostaining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in posterior uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1994;101:56–62
58. Eleuteri A, Damato B, Coupland SE, et al. Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis. *Int J Biomed Eng Technol*. 2012;8(1):18
59. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirosko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.optha.2012.02.017. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22521086; PMCID: PMC3404209
60. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, et al. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res* 2016;22:1234–1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933176>
61. Smit KN, van Poppelen NM, Vaarwater J, et al. Combined mutation and copy-number variation detection by targeted next-generation sequencing in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2018;31(5):763–71
62. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2014;27(10):1321–30
63. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1466–1471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332290>
64. Dogrusoz M, Bagger M, van Duinen SG, et al. The prognostic value of AJCC staging in uveal melanoma is enhanced by adding chromosome 3 and 8q status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):833–42
65. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: uveal. V1. 2025 [Accessed 20.1.2025]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf
66. Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. UpToDate April 3, 2024
67. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–2366.

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

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

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

Priporočila za sistemsko onkološko in radioterapevtsko zdravljenje rakov biliarnega trakta

Recommendations for systemic oncological and radiation treatment of the biliary tract cancers

Brecelj Erik^{1,2}, Reberšek Martina^{1,2}, Šečerov Ermenc Ajra^{1,2}, Zadnik Vesna^{1,2}, Ebert Moltara Maja^{1,2}, Hribernik Nežka^{1,2}, Korošec Peter^{1,2}, Mesti Tanja^{1,2}, Ocvirk Janja^{1,2}, Anderluh Franc^{1,2}, Boc Marko^{1,2}, Ignjatović Marija^{1,2}, Jeromen Ana^{1,2}, Oblak Irena^{1,2}, Velenik Vaneja^{1,2}, Azarija Jelena^{1,2}, Volk Neva^{1,2}, Golob Nena^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

E-mail: mrebersek@onko-i.si

Poslano / Received: 13.6.2024

Sprejeto / Accepted: 27.6.2024

doi:10.25670/oi2025-008on

IZVLEČEK

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Imajo slabo prognozo s celokupnim preživetjem manj od 1 leta. Nova dognanja o molekularno genetski heterogenosti rakov biliarnega trakta in novi terapevtskih pristopi omogočajo tem bolnikom daljša preživetja in boljše kvaliteto življenja. V Priporočilih so predstavljena najnovejša priporočila za sistemsko onkološko zdravljenje in radioterapijo te skupine rakov, med katere po mednarodnih priporočilih sedaj prištevamo karcinom žolčnika, intrahepatalne holangiokarcinome in ekstrahepatične holangiokarcinome, s perihilarnim holangiokarcinomom in karcinomom distalnega žolčevoda. Priporočila za sistemsko zdravljenje so povzeta in pripravljena na podlagi mednarodnih priporočil, ameriških, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in evropskih, Evropskega združenja za internistično onkologijo – European Society of Medical oncology (ESMO).

Ključne besede: raki biliarnega trakta, bolniki, priporočila, sistemsko zdravljenje, obsevanje

ABSTRACT

Biliary tract cancers are a rare and heterogeneous group with increasing incidence and high mortality. They have a poor prognosis with an overall survival of less than 1 year. New insights into the molecular genetic heterogeneity of biliary tract cancers and new therapeutic approaches allow these patients to survive longer and have a better quality of life. The Recommendations present the latest recommendations for systemic oncological treatment and radiotherapy of this group of cancers, which, according to international agreements, now include gallbladder carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma, with perihilar cholangiocarcinoma and carcinoma of the distal bile duct. The recommendations for systemic treatment are summarized and prepared on the basis of international recommendations, American National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European, European Association for Internal Oncology - European Society of Medical Oncology (ESMO).

Keywords: biliary tract cancers, patients, recommendations, systemic treatment, radiation therapy

UVOD

Raki biliarnega trakta obsegajo spekter invazivnih malignomov, večinoma adenokarcinomov, ki zrastejo v žolčniku oziroma cističnem vodju in žolčnih poteh. Holangiokarcinome žolčnih poti delimo na intrahepatične, perihilarne in distalne. Prognoza bolnikov z rakom biliarnega trakta je slaba, tudi zato, ker je pri večini bolnikov odkrita bolezen že v lokalno napredovalem, inoperabilnem stadiju ali razsejanem IV. stadiju. Samo radikalno kirurško zdravljenje omogoča potencialno ozdravitev.

V zadnjih letih je sistemska terapija rakov biliarnega trakta napredovala, čeprav v svetovni literaturi še vedno ni popolnoma poenotenih stališč o sistemskega zdravljenju npr. neoadjuvantnem zdravljenju rakov biliarnega trakta. Prihajajo tudi nova tarčna zdravila, kar posledično izboljšuje preživetje bolnikov z metastatsko boleznijo. Zaradi pomembnega napredka pri sistemskega zdravljenju smo se odločili izdati slovenska priporočila za sistemske onkološke zdravljenje rakov biliarnega trakta. Smernice ne obsegajo zdravljenja redkega in agresivnega kombiniranega tumorja: hepatocelularnega karcinoma in holangiokarcinoma niti distalnega ampularnega karcinoma, ker imata oba nekoliko drugačen klinični potek in načine zdravljenja. Izbrane bolnike z rakom biliarnega trakta lahko zdravimo tudi z obsevanjem. Še posebej pomembno je stereotaktično obsevanje (SBRT – *angl. stereotactic body radiotherapy*) (Slika 1).

EPIDEMIOLOGIJA

V epidemiološkem pregledu uvrščamo med rake biliarnega trakta: rake žolčnika (C23 po I0. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB10)), rake ekstrahepatičnih žolčnih poti (C24 po MKB10), brez rakov Vaterijeve ampule (C24.1 po MKB10) ter rake intrahepatičnega žolčevoda (C22.1 po MKB10) (1). V mednarodnih primerjavah so na voljo zanesljivi epidemiološki podatki le za rak žolčnika.

Letno za rakom žolčnika zbolijo več kot 100.000 ljudi, umre pa jih skoraj 90.000. Incidenca je najvišja v južni Aziji, južni Ameriki in severni Afriki. Za Evropo je bilo ocenjeno, da je v letu 2022 za rakom žolčnika zbolelo skoraj 8.000 oseb in Slovenija se uvršča med pet držav z najvišjim bremenom te bolezni.

V Sloveniji je v obdobju 2016–2020 za raki biliarnega trakta zbolelo povprečno 220 oseb letno, približno enako število žensk in moških. Med njimi je bila približno polovica rakov ekstrahepatičnih žolčnih poti, 27 % rakov žolčnika in 23 % rakov intrahepatičnega žolčnega voda. V istem obdobju je zaradi te bolezni povprečno letno umrlo 115 ljudi; zavedati pa se je potrebno, da statistika umrljivosti izjemno slabo loči med biliarnimi in jetrnimi raki. Med nami je konec leta 2020 živelo 329 oseb, ki so kadarkoli v življenju imele diagnozo raka biliarnega trakta (prevalenca). Breme rakov biliarnega trakta se povečuje zaradi rasti incidence rakov intra- in ekstrahepatičnih žolčnih poti, ki se je v zadnjih petindvajsetih letih podvojila. Incidenca raka žolčnika je že več let stabilna.

Raki biliarnega trakta se pojavljajo pri ljudeh v odraslem obdobju, bolezen pa je pogostejša pri starejših; polovica bolnikov je ob diagnozi starejša od 75 let. Slaba polovica bolnikov je diagnosticirana z razsejano boleznijo, manj kot 20 % ima bolezen odkrito v omejeni obliki. Okrog 30 % bolnikov nima mikroskopsko potrjene bolezni.

Raki biliarnega trakta spadajo med rake z najslabšim preživetjem. Pet let po diagnozi preživi le nekaj več kot 10 % bolnikov. Slabo preživetje gre deloma pripisati dejstvu, da je večina rakov biliarnega trakta ob diagnozi že v razširjenem ali razsejanem stadiju, saj je petletno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo ob diagnozi 33 %.

Nevarnostni dejavniki za nastanek raka žolčnika so: žolčni kamni, predvsem v povezavi s kroničnim vnetjem žolčnika, žolčni polipi ter nekatere rakotvorne snovi iz okolja. V nastanek rakov žolčnih vodov pa naj bi se vpletali: vnetje žolčnih vodov, nekateri genetski dejavniki in prisotnost parazitov v žolčnih vodih.

SISTEMSKO ONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE RAKOV BILIARNEGA TRAKTA

Sistemske onkološke zdravljenje je pri raki biliarnega trakta (RBT) indicirano v adjuvantnem zdravljenju in pri zdravljenju metastatske bolezni, neoadjuvantno po ameriških priporočilih National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Priporočila so povzeta in pripravljena na podlagi mednarodnih priporočil, ameriških NCCN in evropskih, Evropskega združenja za internistično onkologijo – European Society of Medical oncology (ESMO) (2, 3). V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN, ravni dokazov in stopnje priporočil glede na ESMO, priporočila ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) za molekularno-genetsko testiranje in ESMO lestvica velikosti klinične koristi zdravljenja, verzija 1.1 (ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)) (2,3,4,5).

NEOADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo – European Society of Medical oncology (ESMO)

Neoadjuvantno sistemske zdravljenje v priporočila ESMO iz leta 2023 ni vključeno oziroma ga ne priporočajo.

Priporočila ameriškega National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Odločitev za neoadjuvantno, predoperativno sistemske zdravljenje lokoregionalno napredovale nemetastatske bolezni je individualna in se sprejme na multidisciplinarnem konziliju v konzultaciji s kirurgom onkologom s področja kirurgije RBT. Standardnega neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja ne priporočajo. Priporočene so sheme sistemskega zdravljenja na osnovi ekstrapolacije učinkovitosti iz kliničnih raziskav zdravljenja metastatske bolezni: FOLFOX, kapecitabin + oksaliplatin (XELOX), gemcitabin + kapecitabin (GEMOX), gemcitabin + cisplatin, durvalumab + gemcitabin + cisplatin in gemcitabin + cisplatin + albumin vezani paklitaksel.

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Bolniki z radikalno operiranimi RBT imajo visoko, do 80 % triletno tveganje za ponovitev bolezni. Do leta 2017 je odločitev o adjuvantnem sistemskega zdravljenju temeljila na meta-analizi manjših kliničnih raziskav faze II, ki je pokazala dodatno korist sistemske kemoterapije pri bolnikih s pozitivnimi regionalnimi bezgavkami in z mikroskopskim ostankom bolezni po operaciji – R1. Do sedaj so bili v celoti objavljeni rezultati treh randomiziranih adjuvantnih kliničnih raziskav zdravljenja z različnimi shemami sistemske kemoterapije v primerjavi samo s kirurgijo. Vse tri raziskave niso pokazale statistično značilnega podaljšanja celokupnega preživetja vseh vključenih bolnikov z namenom zdravljenja (»intention-to-treat (ITT) population«). Vendar pa je dodatna analiza, ki je vključevala samo bolnike, ki so bili zdravljeni po protokolu v klinični raziskavi BILCAP, pokazala daljše srednje celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z osmimi 3-tedenskimi cikli kapecitabina v primerjavi z bolniki na sledenju po operaciji (53 mesecev v primerjavi s 36 meseci; razmerje tveganj (HR) 0.75,

95 % CI 0.58-0.97, $p = 0.028$). Poleg tega je analiza ITT pokazala boljše preživetje brez ponovitve bolezni s kapecitabinom v prvih 24 mesecih. Kljub priznanim omejitvam rezultatov klinične raziskave BILCAP se pri teh bolnikih adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom v monoterapiji priporoča.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNO NAPREDOVALE NEOPERABILNE IN METASTATSKE BOLEZNI

Odločitev o sistemskem zdravljenju metastatske bolezni je odvisna od splošnega stanja bolnika, sočasnih boleznih, mesta metastatske lokalizacije in števila zasevkov, biološke agresivnosti bolezni, morebitne sočasne lokalne terapije in od molekularno-genetskih značilnosti samega raka.

Pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo, ki so v dobrem splošnem stanju za sistemsko zdravljenje (PS ECOG 0-2), je po priporočilih ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) potrebno molekularno-genetsko testiranje s sekvencioniranjem naslednje generacije (NGS) pred odločitvijo o shemi sistemske terapije. V primeru nezadostnega tumorskega tkiva za analizo je priporočena tekočinska biopsija z določanjem cirkulirajoče tumorske DNA.

Poleg anatomske heterogenosti so študije molekularnega profiliranja pokazale precejšnjo medsebojno molekularno heterogenost RBT. Nekatere molekularne aberacije so povezane z anatomsko podenoto tumorja, kot so translokacije gena za receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) 2 in mutacije izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1), ki se pojavljajo skoraj izključno pri intrahepatičnem holangiokarcinomu (IHC), ter mutacije proto-onkogene KRAS (KRAS) in amplifikacija receptorske tirozin-proteinske kinaze erbB-2 (ERBB2), ki so pogostejše pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu (EHC) in raku žolčnika. Pogostost B-raf proto-onkogene (*BRAF*) genske mutacije V600E pri RBT je zelo majhna, 1-5 %, najpogostejše pa jo najdemo pri bolnikih z IHC. RET fuzije so prisotne v manj kot 1 % RBT

Genski panel mora vsebovati določanje:

- NTRK1-3 genskih fuzij
- FGFR 2 genskih fuzij
- RET fuzij
- IDH1/2 mutacij
- HER 2 prekomernega izražanja ali/in pomnožitev
- BRAF mutacij
- tumorskega mutacijskega bremena (TMB)
- KRAS G12C mutacije

Določanje statusa MSI opravimo z molekularno-genetskimi preiskavami ali z imunohistokemičnimi barvanji (IHK) v izražanju proteinov MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 za popraviljanje neujemanja DNK (»mismatch repair« (MMR)), za odločitev o sistemskem zdravljenju z imunoterapijo in zaviralci imunskih kontrolnih točk, v primeru MSI-H oz. dMMR.

Sheme sistemskega onkološkega zdravljenja RBT z opredelitvijo kategorije priporočil, povzeto po ESMO in NCCN

Neoadjuvantno sistemsko onkološko zdravljenje (NCCN)

Priporočene sheme 1. izbire:

- jih ni

Ostale priporočene sheme:

- FOLFOX
- XELOX
- GEMOX
- gemcitabin + cisplatin
- gemcitabin + cisplatin + nab-paclitaksel (NCCN kategorija 2B)
- durvalumab + gemcitabin + cisplatin

Adjuvantno sistemsko onkološko zdravljenje

- kapecitabin [I, A], kategorija 1

Ostale priporočene sheme:

- FOLFOX
- XELOX
- GEMOX
- gemcitabin + cisplatin
- gemcitabin + cisplatin
- kapecitabin + cisplatin, kategorija 3
- monoterapija: 5-fluorouracil, gemcitabin

Sistemsko onkološko zdravljenje lokoregionalno napredovale neoperabilne in metastatske bolezni

Sheme zdravljenja 1. reda

Priporočeni shemi 1. izbire:

- cisplatin + gemcitabin + durvalumab* pri bolnikih s PS ECOG 0-1 [I, A; ESMO MCBS 4], NCCN kategorija I
- cisplatin + gemcitabin + pembrolizumab*, NCCN kategorija I

Tabela 1: Terapevtske tarče pri napredovalih RBT.

Molekularna aberacija	Incidenca
MSI-H/dMMR	1-3 %
TMB-H	< 5 %
BRAF V600E mutacije	1-5 %
IDH1 mutacije	10-20 % pri IHC, redko pri drugih RBT
NTRK fuzije	< 1 %
RET fuzije	< 1 %
FGFR 2 fuzije	9-15 % pri holangiokarcinomih, redko pri drugih RBT
HER2(ERBB2) prekomerno izražanje ali/in pomnožitev	5-20 % pri holangiokarcinomih, 15-30 % pri karcinomu žolčnika
KRAS G12C	1 %

Ostale priporočene sheme:

- **cisplatin + gemcitabin**, NCCN kategorija I
- **FOLFOX** [I, A; ESMO-MCBS 1]
- **XELOX**
- **GEMOX**
- **GEMCAP**
- **gemcitabin + nab-paclitaksel**
- **gemcitabin + cisplatin + nab-paclitaksel** (NCCN kategorija 2B)
- **monoterapija: gemcitabin** pri bolnikih s PS ECOG 2 [IV, B] ali **kapecitabin** ali **5-fluorouracil**

Priporočene sheme v primeru:

- NTRK genskih fuzij: **entrectinib**, **larotrectinib** [ESMO III, A; ESCAT: I-C].
- MSI-H/dMMR*: **pembrolizumab** [ESMO III, A; ESMO-MCBS 3; ocena ESCAT: I-C].
- TMB-H*: **nivolumab + ipilimumab** (NCCN kategorija 2B)
- RET genskih fuzij*: **pralsetinib**, **selperkatenib** (NCCN kategorija 2B)

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil in s tem zagotovljeno financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Sheme zdravljenja 2. reda in nadaljnjih redov**Priporočena shema 1. izbire:**

- **FOLFOX** [ESMO I, A; MCBS 1]

Ostale priporočene sheme:

- **FOLFIRI** [ESMO II, C], NCCN kategorija 2B
- **regorafenib**, NCCN kategorija 2B
- **liposomalni irinotekan**, NCCN kategorija 2B
- **Nivolumab** (NCCN kategorija 2B) **

Priporočene sheme v primeru:

- NTRK genskih fuzij: **entrectinib**, **larotrectinib** [ESMO III, A; ESCAT: I-C]
- MSI-H/dMMR: **pembrolizumab** [ESMO III, A; ESMO-MCBS 3; ESCAT: I-C], **dostarlimab gxy**** (NCCN kategorija 2B)
- TMB-H*: **nivolumab + ipilimumab**, **pembrolizumab**
- RET genskih fuzij*: **selperkatenib**, **pralsetinib** (NCCN kategorija 2B)
- BRAF V600E mutacije*: **dabrafenib + trametinib** [ESMO III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B]
- FGFR 2 fuzij ali preureditev pri holangiokarcinomih*: **futibatinib**, **infigratinib**, **pemigatinib** [ESMO III, A; ESMO-MCBS 3; ESCAT: I-B]
- IDH1/2 mutacij pri holangiokarcinomih*: **ivosidenib** [ESMO I, A; ESMO-MCBS 2; ESCAT: I-A], NCCN kategorija I
- HER2 pozitivnih tumorjev*: **trastuzumab + pertuzumab** [ESMO III, A; ESCAT: I-C]
- Pri bolniki z mutacijami BRCA1/2 ali PALB2, ki se odzivajo na zdravljenje s platino-, zdravljenje z **zaviralci PARP**** [ESMO V, B; ESCAT: III-A].
- KRAS G12C mutacija: **adagrasib** (NCCN kategorija 2A) **

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil in s tem zagotovljeno financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

** Ko bo zdravljenje odobrila Evropske agencije za zdravila (EMA) in bo razvrščeno na B-listo zdravil ter s tem zagotovljeno financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Kategorije priporočila po NCCN:

- **Kategorija 1** – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni
- **Kategorija 2A** – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, ki vključujejo klinične izkušnje
- **Kategorija 2B** – delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, ki vključujejo klinične izkušnje
- **Kategorija 3** – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni v besedilu drugače navedeno, uporabljamo kategorijo 2A.

Ravni dokazov in stopnje priporočil glede na priporočila ESMO

Tabela 2: Ravni dokazov.

I	Dokazi iz vsaj ene velike, randomizirane, kontrolirane študije z dobro metodološko kakovostjo (z majhno možnostjo pristranskosti) ali meta-analize dobro izvedenih, randomiziranih, neheterogenih študij
II	Majhne randomizirane študije ali velike randomizirane študije s sumom na pristranskost (nižja metodološka kakovost) ali meta-analize omenjenih študij ali študij, ki so pokazala heterogenost
III	Prospektivne kohortne študije
IV	Retrospektivne kohortne študije ali študije s kontrolno skupino
V	Študije brez kontrolne skupine, prikazi primerov, izvedenska mnenja

Tabela 3: Stopnje priporočil.

A	Študije brez kontrolne skupine, prikazi primerov, izvedenska mnenja
B	Zanesljivi ali zmerni dokazi o učinkovitosti, vendar z omejeno klinično koristjo, na splošno priporočljivo
C	Nezadostni dokazi o učinkovitosti ali koristi ne odtehtajo tveganja ali pomanjkljivosti (neželenih dogodkov, stroškov itd.), neobvezno
D	Zmerni dokazi o neučinkovitosti ali dokazi za neugoden izid, na splošno ni priporočljivo
E	Trdni dokazi o neučinkovitosti ali dokazi za neugoden izid, ni priporočljivo

ZDRAVLJENJE TUMORJEV BILIARNEGA TRAKTA Z OBSEVANJEM

Adjuvantno zdravljenje z obsevanjem

Raziskave, ki opredeljujejo vlogo adjuvantnega obsevanja, so redke (2).

Dopolnilno obsevanje prihaja eventualno v poštev pri bolnikih z rakom žolčnika in biliarne trakta po neradikalni R1 resekciji, po zaključenem adjuvantnem sistemskem zdravljenju. Priporočeno je obsevanje s sočasnimi radiosenzibilizacijskimi odmerki kemoterapije z derivati fluoropirimidinov:

- ležišča tumorja v celokupnem obsevalnem odmerku 50–60 Gy v dnevni frakciji po 1,8–2 Gy in
- elektivnega področja (bezgavčne lože porte hepatitis, povirje zgornje arterije mesenterike, celiakalne arterije ter gastrohepatično in paraaortalno področje) v celokupnem obsevalnem odmerku 45 Gy v dnevni frakciji po 1,8 Gy.

Stereotaktično obsevanje primarnega tumorja

Za stereotaktično obsevanje (SBRT – *angl. stereotactic body radiotherapy*) so primerni izbrani bolniki brez razsoja bolezni in z daljšim pričakovanim preživetjem (≥ 6 mesecev) ter tisti z dobrim stanjem zmogljivosti, pri katerih ni indicirana kirurška resekcija (6). Odločitev o zdravljenju s tehniko SBRT sprejememo na multidisciplinarnem konziliju, upoštevamo bolnikove pridružene bolezni, predvideno sistemsko zdravljenje in breme raka. Priporočen celokupni obsevalni odmerek je 30–60 Gy v 3–5 dnevni frakciji.

Stereotaktično obsevanje oligometastatske bolezni

SBRT postaja v zadnjih letih pomemben del zdravljenja tudi oligometastatske bolezni (6). Odločitev o zdravljenju s tehniko SBRT sprejememo na multidisciplinarnem konziliju; upoštevamo bolnikove pridružene bolezni, predvideno sistemsko zdravljenje in breme raka (število in velikost zasevkov). Obsevamo lahko zasevke v pljučih, jetrih, trebušni votlini (npr. patološke bezgavke) in v kosteh. Obsevamo običajno v 1–8 frakcijah, z dozo na frakcijo 6–20 Gy, odvisno od mesta zasevka in bližine zdravih organov.

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, pri katerih radikalno onkološko zdravljenje ni možno zaradi preobsežne bolezni, slabega splošnega stanja bolnika ali sočasnih bolezni. Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo simptome oz. težave, kot so npr.: kompresija hrbtenjače zaradi metastaz, bolečine zaradi pritiska tumorja na okoliška tkiva, krvavitve ipd. Običajni obsevalni odmerki so 8–30 Gy v 1–10 frakcijah.

Internist onkolog bolnika glede na indikacijo napoti v ambulantno za prehransko svetovanje in v ambulantno za genetsko svetovanje, ob napredovali metastatski bolezni v ambulantno za zgodnjo paliativno obravnavo.

PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV Z RAKOM BILIARNEGA TRAKTA

Paliativna oskrba je obravnavanje bolnikov z neozdravljivo boleznijo in vključuje tudi podporo njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot po smrti bolnika, v procesu žalovanja (7,8). Njen glavni namen je skrb za kakovost življenja, kar dosežemo z zgodnjim odkrivanjem in ustrezno obravnavo simptomov, tako

telesnih, psiholoških, socialnih kot duhovnih.

Paliativna oskrba se izvaja dvo-nivojsko. Osnovno paliativno oskrbo na domu izvajajo družinski zdravnik s patronažno službo, v bolnišnici zdravniki specialisti skupaj z zdravstveno nego in po potrebi v sodelovanju s socialnimi delavci, psihologi, fizioterapevti, dietetiki, duhovnimi spremljevalci, prostovoljci in drugimi strokovnjaki, ki se vključujejo glede na individualne potrebe bolnika. V 20 % gre za bolnike s kompleksnimi potrebami, ki zahtevajo obravnavo s strani timov za specializirano paliativno oskrbo.

V paliativni oskrbi govorimo o štirih obdobjih: obdobje zgodnje paliativne oskrbe, obdobje pozne paliativne oskrbe, obdobje umiranja in obdobje žalovanja. Za bolnike z boleznimi s predvidenimi kratkimi preživetji se svetuje, da se paliativni pristop začne že ob diagnozi neozdravljive bolezni. Sprva, če je to mogoče, naj se aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba). Pravočasno vključevanje bolnikov s hitro potekajočo boleznijo je smiselno, ker se bolnika in njegove bližnje na ta način dovolj zgodaj podpre v soočanju z novo nastalo življenjsko situacijo, se poskrbi za obvladovanje in preprečevanje težkih simptomov in se ga aktivno spodbuja v zanj primerne vsakodnevne socialne aktivnosti, bolnikove bližnje pa pravočasno pripravi in opolnomoči na postopno prevzemanje bremena oskrbe.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in z njo ne moremo več vplivati na izboljšanje bolnikovega stanja, takrat se obravnava bolnika usmeri le v obvladovanje simptomov napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (obdobje pozne paliativne oskrbe). V tem obdobju se je potrebno vedno znova premišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in neučinkovitim načinom zdravljenja.

Z napredovanjem bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja paliativna oskrba postopoma preide v obdobje oskrbe umirajočega bolnika, ko je najpomembnejše zagotavljanje bolnikovega udobja in dostojanstva ter dodatna podpora bližnjim. To obdobje traja od nekaj dni do dveh tednov. Zadnje obdobje je žalovanje, ki ga večinoma razumemo kot časovno obdobje po smrti, a proces žalovanja se lahko prične tudi prej. Zato je pomembno prepoznati tudi različne potrebe žalujočih v različnih obdobjih in jih po potrebi, v primerih kompleksnega žalovanja, pravočasno usmeriti k ustreznim strokovnjakom za dodatno podporo.

LITERATURA

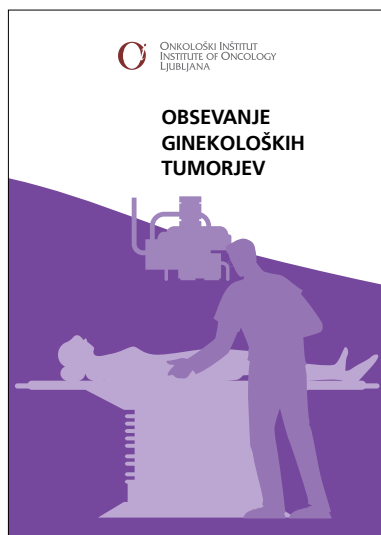
1. Rak v Sloveniji 2020: letno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije; 2023.
2. National Comprehensive Cancer Network, 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary tract cancers. V 1. 2024. Plymouth Meeting, PA. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 9.4.2024]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/>.
3. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
4. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263.
5. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
6. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020; 148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
7. Ebert Moltara M, Bernot M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in usmerite paliativne oskrbe in priporočila za obvladovanje simptomov. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023.
8. National Comprehensive Cancer Network, 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative care. V 3. 2023. Plymouth Meeting, PA. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 31.3.2024]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/>.

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

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

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

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



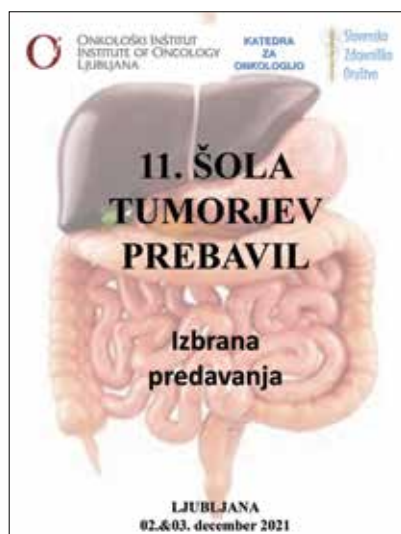
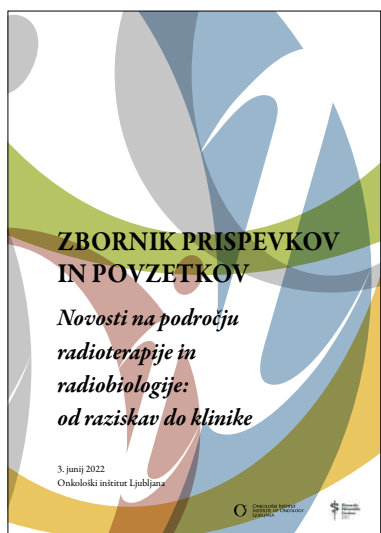
PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije



PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE

Urednika
Erika Matos
Boštjan Šeruga

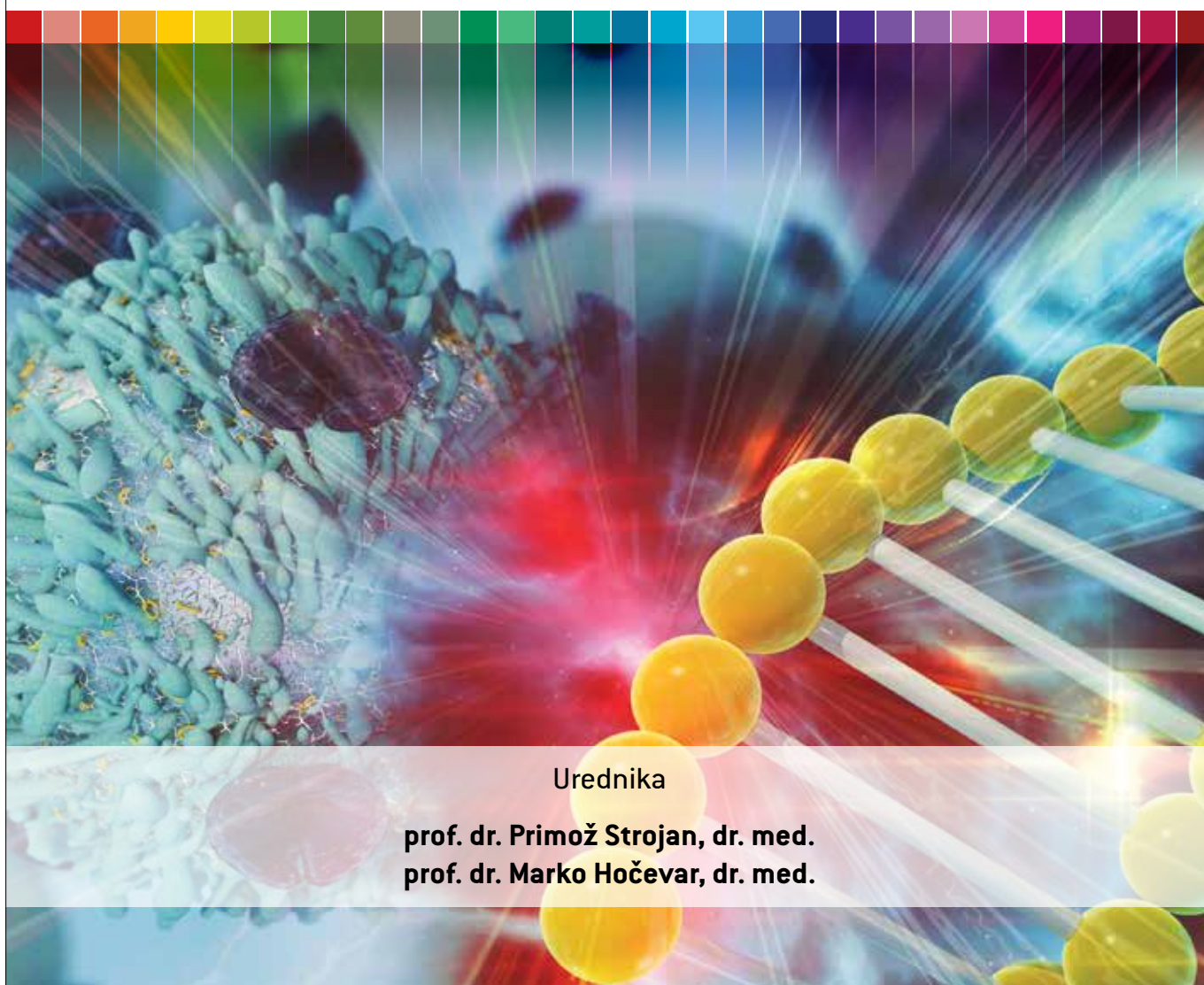


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

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

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal 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 (pdf format). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

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



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

PALIATIVNA OSKRBA ODRASLIH BOLNIKOV Z RAKOM V SLOVENIJI

Temeljni pojmi in priporočila

70 let

Registra raka Republike Slovenije

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

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

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

Etičnost objavljanja

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

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

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

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

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

Honorarji avtorjev in stroški objav

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

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljeni 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 trditve 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.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE bazi) - www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals.

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

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12-16.

- Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. *Radiol Oncol* 2022;56(4):409-419.

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- 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: 589–594.

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.

- članek v reviji z več kot šest avtorji

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

- Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol*. 2022; 168:256-264.

- Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(4):655-665.

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

- 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.

- 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(Suppl 2):89–97.

- članek, objavljen v elektronski obliki, pred njegovo tiskano verzijo (angl. ahead of the print)

- Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

- knjiga z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.

- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.

- knjiga z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena in Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

- Pears R, Shields G. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.

- knjiga z več kot šest avtorji

Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

- Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.

- knjiga z enim ali več uredniki

Priimek avtorja, Začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

- Eden J, ur. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.

- Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review: a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.

- knjiga, katere avtor je organizacija

Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

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

- prispevek ali poglavje v knjigi

Priimek avtorja poglavja, Začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), Začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka ali številka poglavja (Pogl.).

- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999:32-36.

- Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020:49-56.

- prispevek iz zbornika

Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.

- Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022:32-6.

- Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preven-tiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017:7-11.

- konferenčni zbornik

- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

- Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarni-ška zbornica Slovenije; 2021.

- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci

Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.

- 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.

- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182-91.

- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: Univerza, Fakulteta; Leto izida ali objave.

- Krajc M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.

- slovarji

- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.

- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)

Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: Izdajatelj/Glasilo in številka; Leto izida ali objave.

- Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.

- spletne strani

Avtorstvo ali vir, Leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. (Datum posodobitve, če je na voljo) [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparen-cy Of health Research [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13. 8. 2016]. Dostopno na: <http://www.equatornetwork.org/>.

- e-knjiga

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.

- Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

- Hočevar M, Strojman P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: doi:10.25670/oi-2018-001m.

- zbirka podatkov

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. [pridobljeno 29.1.2020]. Dostopno na: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>.

Tabele

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

Slike, ilustracije in fotografije

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

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

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

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

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

1. naslovno stran,

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

2. besedilo prispevka,

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

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

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

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

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

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

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo krepsti 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 plagiat, torstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

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

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

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis in 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 18.4.2023

Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

1 – THE EDITORIAL POLICY

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

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

Ethical Standards

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

Open access and copyright policy

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

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

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

the findings, the author must provide this data when submitting their paper to the editorial board. Authors who use existing data sources in their research are required to cite them properly.

Payment of authors and publication charges

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

2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

Specification of the manuscript typology

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

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

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

1.01 Original scientific article

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

1.02 Review article

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

1.03 Short scientific article

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

1.04 Professional article

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

Title page

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

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

Title

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

Authorship

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

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

The authors have to meet the following authorship criteria:

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

Abstract

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

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

Keywords

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

Citing sources

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

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

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

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

Examples of literature referencing:

Example for a book:

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

Example for a book where the author is an organization:

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

Example for a chapter in a book:

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

Example for a journal article:

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

Example for a journal article with an unknown author:

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

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

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

Example for an article from a journal supplement with a volume and number:

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

Example for a conference report article:

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

Example for master's theses, doctoral dissertations, and Prešeren awards:

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

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Trans-

parency of Health Research [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2016 s spletne strani: <http://www.equator-network.org/>.

- Mayring, Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15.7.2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Example for research data:

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

Tables

Tables should adequately accompany the manuscript. They must be compiled in either Excel or Word. They must consist of rows and columns intersecting in cells. Enumerate them according to the order in which they appear, with each table referenced in the text. A table must be equipped with a concise title. A table key should provide all the acronyms, abbreviations, and non-standard values appearing in the table.

Images, illustrations, and photographs

Images must be professionally created and provided in separate files of the best possible quality. Their location in the text must be clearly marked.

Letters, numbers, or symbols used in the images must be clear, unified, and large enough to be readable in a downsized image. Handwriting in images is impermissible.

Each image must be referenced in the text. The text accompanying the image must include the title of the image, and an explanation of its content. The image should be understandable without the accompanying text. All abbreviations used in the image must be explained. The use of abbreviations in the accompanying text is not allowed. Accompanying texts should be included at the location of the image in the text.

For photographs disclosing a patient's identity, provide an informed consent signed by the patient.

Units of measure

Units of measure must be in accordance with the International System of Units (SI).

Acronyms and abbreviations

Avoid using acronyms and abbreviations, with the exception of international symbols for units of measure. The title and abstract must not include acronyms. In the first occurrence of an expression that is to be substituted with an acronym, the full form should be provided, followed by the acronym enclosed in parentheses. In the text that follows, use the acronym instead of the full expression.

3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The corresponding author must submit the manuscript electronically using the Open Journal System (OJS) available at: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

The authors should adhere to the accepted guidelines and fill in all the sections given. To maintain the anonymity of the review process, the author shall be obliged to submit the manuscript in e-form via the web system of the journal in two separate files:

1. Title page that includes:

- title of the article;
- authors in the order in which they must be listed in the article;
- complete information about all authors (surname, name, level of education, habilitation title, employment, e-address) and information about the correspondence author.

2. Text of the manuscript

is anonymised and includes the title (without mentioning any authors and contact information), extract, key words, text of the article in the prescribed structure, and source literature. If the article also includes illustrative material (images, photos, illustrations, etc.), we kindly ask the authors to submit each piece separately. Their location in the text should be clearly marked.

Further, the authors must also submit a **form with the following statements:** Authorship and originality statement, Copyright and license statement, Conflicts of interest statement, Funding, Statement on the potential risk to human or animal research subjects, Acknowledgments. The statements must be signed by all authors. Forms with the statements are available at <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions/>.

Prior to their publication, all works undergo a double-blind peer review process organized independently by the editorial team.

Editorial decisions about a manuscript are based on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. The journal has an obligation to its readers and patients to ensure that the research published is accurate and that it adheres to the highest ethical standards.

The peer reviewing process plays an essential role in the editorial board's decisions, and is indispensable in ensuring the professionalism and quality of an article. The professional opinion of a peer reviewer helps an editor decide on the publication, and provides the author with feedback.

Based on their objectivity and scientific knowledge, peer reviewers are carefully selected by editors to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of a written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript, and to identify and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, citation manipulation, and data falsification or fabrication. In the process of identifying and dealing with allegations of research misconduct, the journal, editors, and reviewers abide by COPE's guidelines.

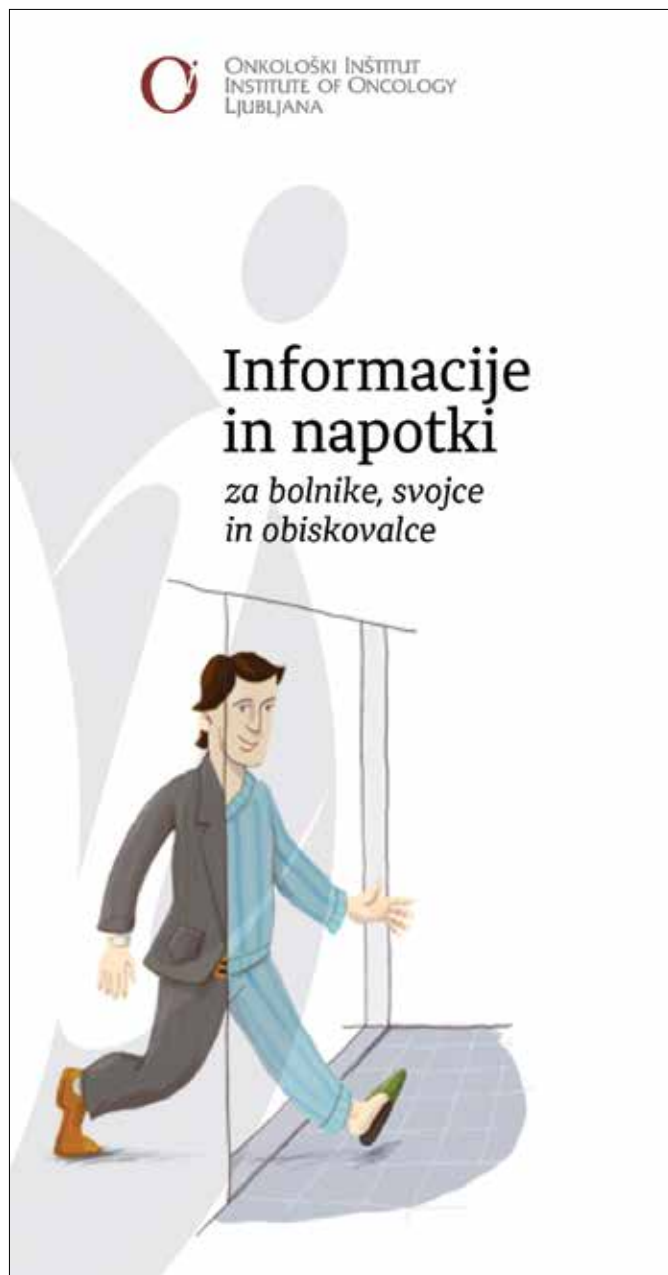
The identities of the reviewer and the author remain undisclosed to each other throughout the review process.

After the peer review, the manuscript is returned to the author for correction approval, consideration, and the preparation of a clean copy. The author is obliged to review the improvements, take them into consideration to the largest extent possible, and amend the article within a deadline set by the editors. Should the author fail to return the article within the set deadline, the article shall be rejected. If the author does not take into account any of the proposed improvements, they must provide in writing the reasons for having done so.

The editors send the clean copy to a proofreader.

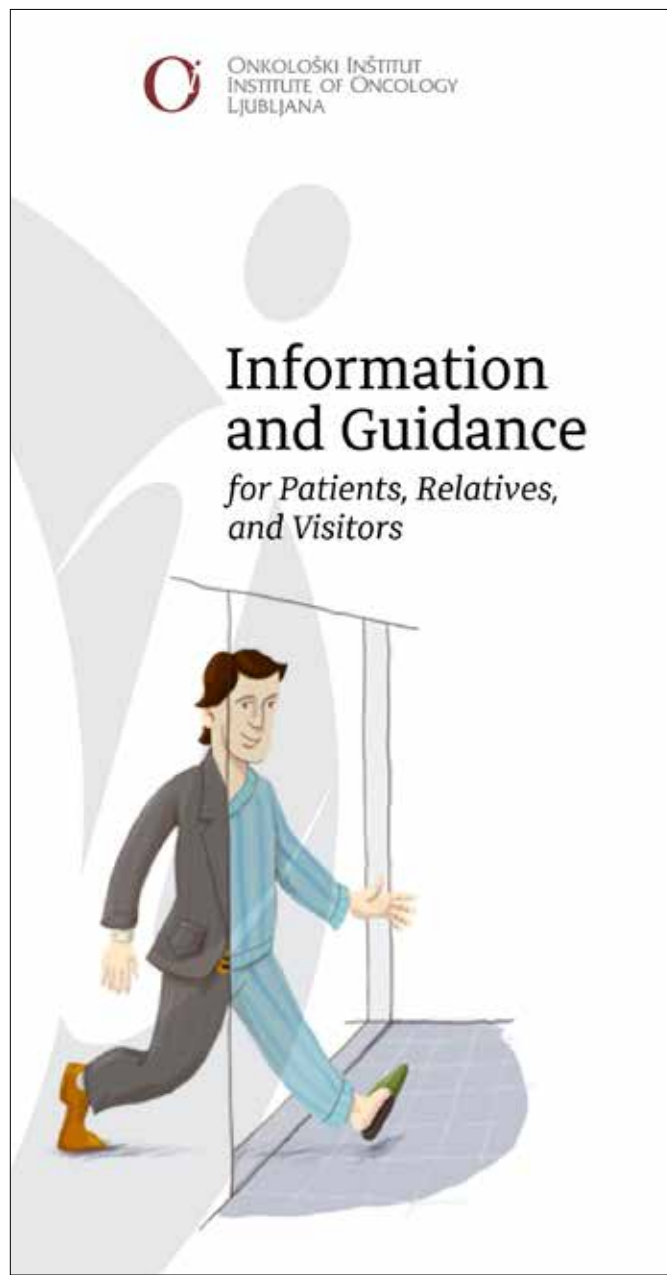
After the review, the text is formatted by a designer. The author receives the first print and is requested to identify any typing errors. The corrections are to be returned within three days; otherwise, the editors shall deem that the author agrees with the first print.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA



V pričujoči knjižici smo na enem mestu združili vse pomembne informacije, ki naj bolnikom, pa tudi njihovim svojcem ali spremljevalcem, olajšajo prihod, gibanje in bivanje na inštitutu. Vsem bolnikom in obiskovalcem želimo, da bi se pri nas počutili dobro in varno, pri tem pa naj jim bo ta knjižica v pomoč.

Onkološki inštitut Ljubljana, 2025, 39 str.,
COBISS.SI-ID 1217915



In this booklet, we have gathered all the important information to make it easier for patients, as well as their relatives or companions, to arrive, move around, and stay at the Institute. We want all our patients and visitors to feel comfortable and safe with us and we hope this booklet will help achieve this.

Institute of Oncology Ljubljana, 2025, 39 p.,
COBISS.SI-ID 228585731

OPDUALAG VEČJEMU ŠTEVILU BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM MELANOMOM OMOGOČA

zdravljenje z dvema zaviralcema
imunskih nadzornih točk
ob podobni varnosti kot pri
monoterapiji z nivolumabom^{1,2}

Opdualag je tam,
kjer se poti združijo

Opdualag
(nivolumab /relatlimab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab/relatlimab)

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. Pred predpisovanjem zdravila prosimo preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: En ml koncentrata vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba. Zdravilo je na voljo v viali z 20 ml koncentrata (240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba). Nivolumab in relatlimab sta humani monoklonski protitelesi IgG4, pridobljeni iz ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA. **INDIKACIJE:** prva linija zdravljenja napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 %. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Bolniki morajo prejeti Kartico za bolnika; seznaniti jih je treba s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom Opdualag. Izbira bolnikov mora temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, potrjeni z validiranim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike (s telesno maso najmanj 30 kg), stare 12 let ali več, je 480 mg nivolumaba in 160 mg relatlimaba vsake 4 tedne v obliki 30-min. iv. infuzije. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerke aplikirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitve zdravljenja ali zadržanje odmerkov in za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. **Posebne populacije:** Pri bolnikih ≥ 65 let, bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. **Način uporabe:** Samo za iv. uporabo. Zdravilo je treba dati v obliki 30-min. iv. infuzije in se ne sme aplikirati v obliki hitre iv. ali bolusne injekcije. Zdravilo Opdualag se lahko uporabi brez redčenja ali se razredči z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNOSTNI UKREPI:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Vrednotenje statusa PD-L1:** Pomembno je, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki zahtevajo ustrezno zdravljenje, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditve zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunске odzivnosti, se zdravljenje z zdravilom Opdualag ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunске odzivnosti, se lahko profilaktično uporabljajo antibiotiki za preprečevanje oportunističnih okužb. Če se kateri koli hudi imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi ali če se pojavi kateri koli življenje ogrožajoči imunsko pogojeni neželeni učinek, je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja navedenih neželenih učinkov in nadaljevanja/ukinitve zdravljenja z zdravilom Opdualag v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. **Imunsko pogojeni pnevmonitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pnevmonitisa, kot so radiografske spremembe, dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojeni kolitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. **Imunsko pogojeni hepatitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojene endokrinopatije:** Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitizmom (vključno s hipopituitarizmom), sladkorno boleznijo in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajni odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevi v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. **Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:** Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem izpuščaju, pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji pa o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Ta neželena učinka bi se morda lahko pojavila tudi pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom. Pri bolnikih s hudimi ali življenje

ogrožajočimi neželenimi učinki na kožo pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe zdravila Opdualag previdno pretehtati. **Imunsko pogojeni miokarditis:** Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. **Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki:** - nivolumab v kombinaciji z relatlimabom: uveitis, pankreatitis, Guillain-Barréjev sindrom, miozitis/rabdomioliza, encefalitis, hemolitična anemija, Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom; - nivolumab v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi odobrenimi učinkovinami: demielinizacija, avtoimunska nevropatija, miastenija gravis, miastenjski sindrom, aseptični meningitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, hipoparatiroidizem in neinfektivni cistitis. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. **Druga pomembna opozorila in previdnostni ukrepi, vključno z učinki skupine:** V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov čvrstih organov. Zdravljenje lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom in nivolumabom v kombinaciji z drugimi učinkovinami so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi, pri čemer so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom poročali o enem dogodku s smrtnim izidom. Potrebna je previdnost. Zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom lahko poveča tveganje za hudo bolezen presadka proti gostitelju (GVHD) in smrt pri bolnikih, ki so imeli predhodno alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic, predvsem tistih z GVHD v anamnezi. **Infuzijske reakcije:** V primeru pojava hude ali življenja ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Bolniki, ki so jih izključili iz ključne klinične študije pri napredovalem melanomu:** Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, pri katerih je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s srednje velikimi ali velikimi odmerki kortikosteroidov ali zdravili za zaviranje imunске odzivnosti, uvealnim melanomom, aktivnimi ali nezdruženimi zasevi v možganih ali leptomeningah in bolniki z miokarditisom, zvišanjem vrednosti troponina na > 2-kratnik ZMN ali z oceno stanja telesne zmogljivosti ECOG ≥ 2 v anamnezi. Pri teh bolnikih je treba zdravilo uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej. **Nosečnost in dojenje:** Zdravila Opdualag ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Opdualag. Ni znano, ali se nivolumab in/ali relatlimab izločata v materino mleko. Znano je, da se humani IgG v prvih nekaj dneh po rojstvu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se kmalu zatem zniža na nizko raven; v tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Če je klinično potrebno, se pozneje zdravilo Opdualag med dojenjem lahko uporablja. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri **vožnji ali upravljanju strojev**, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da zdravilo Opdualag pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko relatlimaba ali nivolumaba. Ni pričakovati, da bi nivolumab in relatlimab vplivala na farmakokinetiko drugih učinkovin, ki se presnavljajo z encimi CYP. **Sistemska imunosupresija:** Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunске odzivnosti v izhodišču zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunске odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih in podrobnejši opis izbranih neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten SmPC. **Povzetek varnostnega profila:** Nivolumab v kombinaciji z relatlimabom je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, imunske-skeletna bolečina, izpuščaj, artralgija, driska, srbenje, glavobol, navzea, kašelj, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem, bolečina v trebuhu, vtiligo, zvišana telesna temperatura, zaprtje, okužba sečil, dispneja in bruhanje. Najpogostejši resni neželeni učinki so insuficienca nadledvičnih žlez, anemija, bolečina v hrbtu, kolitis, driska, miokarditis, pljučnica in okužba sečil. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3–5 pri bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom je bila 43 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, in 35 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVLILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** marec 2025.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdualag, december 2024. 2. Tawbi HA et al. N Engl J Med 2022;386(1):24–34.

Bristol Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown
Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska
1425-ELR-2500012, Approval date: 4/2025

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2025-4-2214
Datum odobritve: 4/2025

Swixx BioPharma

Za več informacij se obrnite na:
Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmšču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com

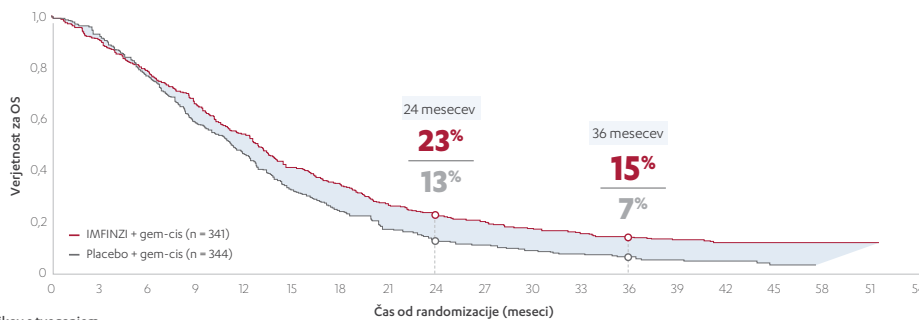
V prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta (RBT)

SEZITE PREKO MEJA

z zdravilom IMFINZI + gem-cis

Edini režim imunoterapije in kemoterapije z dokazanim podaljšanim OS in PFS v primerjavi z gem-cis ob primarni analizi^{1*}

EDINSTVENI PODATKI O 3-LETNEM OS (raziskovalna analiza)^{1,2}



HR = 0,74
(95%-IZ, 0,63–0,87)

Ni formalno preskušeno za
statistično pomembnost.

	Primarna analiza*	Raziskovalna 3-letna analiza ¹
Datum zaključka zbiranja podatkov	11. avgust 2021	23. oktober 2023
Mediana OS	12,8 meseca v primerjavi z 11,5 meseca	12,9 meseca v primerjavi z 11,3 meseca
Razmerje ogroženosti	HR = 0,80 (95%-IZ, 0,66–0,97)	HR = 0,74 (95%-IZ, 0,63–0,87)
P-vrednost	P = 0,021	—

Terapevtska indikacija

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom (gem-cis) je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neresektibilnim ali metastatskim rakom biliarnega trakta (RBT).

* Primarna analiza v študiji TOPAZ-1: Primarni opazovani dogodek je bilo OS; ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo PFS. Podatki o OS so predstavljeni v zgornji preglednici. Tudi PFS je bilo pomembno daljše z zdravilom IMFINZI + gem-cis kot z gem-cis (HR = 0,75 [95%-IZ, 0,63–0,89]; P = 0,001).
IZ = interval zaupanja; **gem-cis** = gemcitabin-cisplatin; **HR** = razmerje ogroženosti; **OS** = celokupno preživetje; **PFS** = preživetje brez napredovanja bolezni.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

SESTAVA: 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba. Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba. **INDIKACIJE: Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano kot neodvajantno zdravljenje in nato kot samostojno adjuvantno zdravljenje pri odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki imajo veliko tveganje za ponovitev in nimajo mutacij EGFR ali preureditev ALK. **Zdravilo IMFINZI** je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovelega, neoperabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženošostjo PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK. **Drobnocelični pljučni rak (SCLC)** Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom v omejenem stadiju (LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer), pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s etopozidom in bodisi karboplatinom bodisi cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC – extensive-stage small cell lung cancer). **Rak biliarnega trakta (RBT)** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s gemcitabinom in cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim ali metastatskim rakom biliarnega trakta (RBT). **Hepatocelularni karcinom (HCK)** Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCK). **Rak endometrija** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, kateremu sledi vzdrževalno zdravljenje z: - zdravilom IMFINZI kot monoterapijo pri raku endometrija z ovčarjem MMR v tumorju (dMMR – Mismatch Repair Deficient) - zdravilom IMFINZI v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija brez okvare MMR v tumorju (pMMR – Mismatch Repair Proficient). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka. **Odmerjanje: Priporočeni odmerki zdravila Imfinzi pri samostojnem zdravljenju pri lokalno napredovalnem NSCLC** je 10 mg/kg na 2 tedna ali 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev, pri LS-SCLC 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev, pri ES-SCLC 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Priporočeni odmerki zdravila Imfinzi pri kombiniranem zdravljenju za operabilni NSCLC** je 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne do 4 ciklov pred operacijo, nato samostojno zdravljenje s 1500 mg na 4 tedne do 12 ciklov po operaciji. Trajanje zdravljenja v neodvajantni fazi je do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, v adjuvantni fazi pa do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 ciklov po operaciji; **za metastatski NSCLC** je med kemoterapijo s platino: 1500 mg v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 ciklov (12 tednov), po kemoterapiji s platino: 1500 mg na 4 tedne kot monoterapija in vzdrževalno zdravljenje s petmetreksdom (na podlagi histologije) na 4 tedne, peti odmek 75 mg tremelimumaba je treba dati 16. teden skupaj z zdravilom Imfinzi. Trajanje zdravljenja je do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri ES-SCLC** je priporočeni odmek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 ciklov in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri RBT** je priporočeni odmek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) do 8 ciklov, nato po 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri HCK** je priporočeni odmek 1500 mg zdravila Imfinzi v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba v enem odmerku 1. dan 1. cikla, nato zdravilo Imfinzi kot monoterapija na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri raku endometrija** je priporočeni odmek 120 mg v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom na 3 tedne (21 dni) minimalno 4 cikla in največ 6 ciklov, nato po 1500 mg zdravila Imfinzi na 4 tedne kot monoterapija (bolnice z dMMR) ali v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan (bolnice z pMMR) do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Način uporabe:** Zdravilo Imfinzi je namenjeno za intravensko uporabo. Dati ga je treba kot raztopino za intravensko infundiranje v obdobju 1 ure. Če je zdravilo Imfinzi uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, je pri NSCLC, ES-SCLC in RBT treba dati zdravilo Imfinzi pred kemoterapijo na isti dan. Če je zdravilo Imfinzi uporabljen v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba najprej dati tremelimumab, ki mu v istem dnevu sledi zdravilo Imfinzi in potem vzdrževalno zdravljenje s petmetreksdom. Zdravilo Imfinzi, tremelimumab in kemoterapijo na osnovi platine je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Če je zdravilo Imfinzi uporabljen v kombinaciji s tremelimumabom, je treba za neoperabilni HCK dati tremelimumab pred zdravilom Imfinzi na isti dan. Zdravilo Imfinzi in tremelimumab je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOMBLA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije ali izključitev drugih etiologij. Glede na resnost neželenega učinka je treba uporabo zdravila Imfinzi ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom prekiniti ali trajno ukiniti. Začetki je treba zdravljenje s kortikosteroidi ali endokrinno terapijo. Pri dogodkih, ki zahtevajo zdravljenje s kortikosteroidi, in po izločanju na ≤ 1 stopnjo, je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če pride do poslabšanja ali pa če ni izboljšanja, je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroidov in/ali o dodatni uporabi sistemskih imunosupresivov. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi zdravilo Imfinzi v kombinaciji z olaparibom ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni pnevmonitis ali intersticijska bolezen pljuč. Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski pnevmonitis in klinična slika pnevmonitisa in radiacijskega pnevmonitisa je zelo podobna. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ali radiacijskega pnevmonitisa. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis, imunsko pogojeni kolitis, imunsko pogojene hipotiroideze, hipertiroideze in tiroiditis, imunsko pogojena adrenalna insuficienca, imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1, imunsko pogojeni hipofizitis/hipofizitizem, imunsko pogojeni nefritis, imunsko pogojeni izpuščaj, imunsko pogojeni miokarditis, drugi imunski pogojeni neželeni učinki (mistična gravis, transverzni mielit, miozitis, polimiozitis, rabdomioliza, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunska pogojena artritis, uveitis in neinfektivni cistitis), z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni pankreatitis. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo podatki iz opazovalnih študij kažejo na povečano tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po terapiji z zaviralci imunске kontrole točke v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili pogosti izbruh osnovne obstoječe avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagi in obvladljivi. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi (RBT): Bolnike z RBT (zlasti tiste z bilarno oporico) je treba natančno nadzorovati glede holangitisa ali okužb biliarnega trakta tako pred uvedbo zdravila kot redno med zdravljenjem. Za zdravljenje specifičen previdnostni ukrep (zdravilo Imfinzi v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija): Hematotoksičnost: Med vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom v kombinaciji z zdravilom Imfinzi, po zdravljenju z zdravilom Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) in avtoimunski hemolitični anemiji (AIHA – Autoimmune Hemolytic Anemia). Če je PRCA ali AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Imfinzi in olaparibom prenehati. **Metastatski NSCLC:** Podatkov o starejših bolnikih (≥ 75 let), zdravljenih z zdravilom Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je malo. Morebitno korist/tveganje je še vedno priporočljivo skrbno pretehtati za vsakega bolnika posebej. **MEDEBOJNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta) pred uvedbo durvalumaba ni priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroide ali druge imunosupresive uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Z durvalumabom smo izvedli formalnih farmakokinetičnih (PK) študij medsebojnega delovanja zdravil. Primarni pti odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelijskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje, zato ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku durvalumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatkov o uporabi durvalumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja durvalumaba lahko vpliva na vzdrževanje nosečnosti; v alogenskem modelu nosečnosti pri miših je bilo ugotovljeno, da moteno signaliziranje PD-L1 poveča izgubo plodu. Pri nosečnicah uporabljeni durvalumab lahko škoduje plodu in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali se durvalumab pri človeku izloča v materinem mleku. Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Določeno tveganje za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odlučiti se je treba, ali ni ženska prekine z dojenjem ali ni prekine zdravljenje z durvalumabom oziroma sploh ne začne zdravljenja z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o možnih vplivih durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. **NEŽELENI UČINKI:** Ugotovite o varnosti zdravila Imfinzi pri samostojnem zdravljenju temeljijo na kumulativnih podatkih 4642 bolnikov z več vrstami tumorjev. Zdravilo Imfinzi so uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, 20 mg/kg na 4 tedne ali 1500 mg/kg na 4 tedne. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) so bili kašelj/productiven kašelj (18,1 %), driska (15,1 %), izpuščaj (15,0 %), artralgija (12,4 %), zvišana telesna temperatura (12,5 %), bolečine v trebuhu (11,8 %), okužbe zgornjih dihal (11,8 %), srbenje (11,1 %) in hipotiroizem (11,6 %). Podatki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo temeljijo na kumulativnih podatkih 1239 bolnikov iz 4 študij (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E in ASCEND). Najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki so bili nevrogenja (42,3 %), anemija (41,6 %), utrujenost (34,5 %), navzea (34,4 %), zaprtje (25,9 %), alopecija (24,1 %), trombotična (23,4 %), zmanjšanje apetita (20,3 %), izpuščaj (19,2 %), periferna nevropatija (18 %), driska (17,2 %), levkopenija (16,5 %), bruhanje (15,8 %), bolečine v trebuhu (15,2 %), kašelj/productiven kašelj (12,2 %), srbenje (12,1 %), artralgija (12 %), hipotiroizem (11,5 %), zvišana telesna temperatura (11,1 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/alamin-aminotransferaza (10,9 %). Izsledki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s 75 mg tremelimumabom in kemoterapijo temeljijo na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NSCLC. Najpogostejši (≥ 20 %) neželeni učinki so bili anemija (49,7 %), navzea (41,5 %), nevrogenja (41,2 %), utrujenost (36,1 %), izpuščaj (25,8 %), trombotična (24,5 %), driska (21,5 %). Izsledki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s enkratnim odmerkom 300 mg tremelimumaba temeljijo na združenih podatkih 462 bolnikov s HCK iz študije HIMALAYA in še ene študije pri bolnikih s HCK, študija 22. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) so bili izpuščaj (32,5 %), srbenje (25,5 %), driska (25,3 %), bolečine v trebuhu (19,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alamin-aminotransferaza (18,0 %), zvišana telesna temperatura (13,9 %), hipotiroizem (13,0 %), kašelj/productiven kašelj (10,8 %), periferni edemi (10,4 %) in zvišana lipaza (10,0 %). **Varnost zdravila Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo Imfinzi v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan,** temelji na podatkih 238 bolnic z rakom endometrija. Najpogostejši (≥ 20 %) neželeni učinki so bili anemija (61,8 %), navzea (54,6 %), utrujenost (54,2 %), periferna nevropatija (51,7 %), alopecija (50,8 %), nevrogenja (39,5 %), zaprtje (32,8 %), trombotična (29,8 %), driska (28,2 %), bruhanje (25,6 %), artralgija (23,5 %), bolečine v trebuhu (23,5 %), zmanjšanje apetita (23,1 %) in levkopenija (20,2 %). **VRSTA IN VARNOST DOJENJA:** 2,4 ml (skupno 120 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomerim zamaškom in belo snemno aluminijasto zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo, 10 ml (skupno 500 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomerim zamaškom in belo snemno aluminijasto zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 31.3.2025 (31-3708) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertälje, Švedska **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 600.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMFINZI, 12.3.2025. 2. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Three-year survival, safety and extended long-term survivor analysis from the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus chemotherapy in biliary tract cancer [oral presentation, 279MO]. Predstavljeno na ESMO Gastrointestinal cancers Annual Congress; 26-29 junij 2024; München, Nemčija.

Močan* začetek

ČAS JE V VAŠIH ROKAH

Začetek zdravljenja v 1L s kombinacijo Erbitux® + dvojček KT[†] podaljša preživetje v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + dvojček KT[†] pri bolnikih z LS RAS wt mKRR^{‡§¶1-4}

*Močan začetek, izraženo kot ORR[†] & DpR.[†]

[†]KT: režima FOLFOX in/ali FOLFIRI; [‡]Studija CALGB/SWOG 80405 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja OS v roki s kombinacijo Erbitux® + KT v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + KT pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[‡]; [§]Studija FIRE-3 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja ORR na podlagi odditkov raziskovalcev pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[‡]; [¶]Zdravilo Erbitux® je odobreno za zdravljenje bolnikov, ki imajo RAS wt mKRR z izraženostjo EGFR: v kombinaciji s KT na osnovi irinotekana, v prvem redu zdravljenja v kombinaciji z režimom FOLFOX ali kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno in ki ne prenašajo irinotekana⁷

Kratice: 1L, prva linija; KT, kemoterapija; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; LS, leva stran; mDpR, mediana globine odgovora; ORR, stopnja objektivnega odgovora; OS, celotno preživetje; mKRR, metastatski kolorektalni rak; wt, divji tip.

Viri in literatura: 1. Heinemann V, et al. Br J Rak. 2021; 124: 587-594; 2. Venook A, et al. ESMO 2016 (Abstract No. 3504 - oral presentation); 3. Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017; 70:87-98; 4. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017; 28: 1713-1729; 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1065-1075. 6. Venook A, et al. JAMA 2017; 317: 2392-2401; 7. Erbitux® EU SmPC, december 2024.

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Zdravilo Erbitux se lahko daje z režimom odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko črpalko, težnostno kapalno infuzijo ali črpalko za brizgo. Začetni odmerek je treba dati počasi, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infuzijo. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukoizitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: december 2024.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

Klinična korist



manjše tveganje za
napredovanje bolezni,
ponovitev bolezni ali smrt
v primerjavi s kombinacijo
R-CHOP.¹

Indikacija

POLIVY (polatuzumab vedotin) je v kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB).



DVCLB = difuzni velikocelični limfom B; R-CHOP = rituksimab + ciklofosfamid + doksorubicin + vinkristin + prednizon.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila POLIVY. Dostopno (18.2.2025) na https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sl.pdf

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA POLIVY

▼ 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. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod „Poročanje o domnevnih neželenih učinkih“.

Ime zdravila: Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje in Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Kakovostna in količinska sestava: Polivy 30 mg: Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji en mililiter vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina. Polivy 140 mg: Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 140 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji en mililiter vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina. Polatuzumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, sestavljen iz antimitotičnega sredstva monometil-avistatina E (MMAE), kovalentno konjugiranega na monoklonsko protiteleso, ki je usmerjeno proti CD79b. Pomozna snov z znanim učinkom: Ena 30-mg viala zdravila Polivy vsebuje 1,8 mg polisorbata 20. Ena 140-mg viala zdravila Polivy vsebuje 8,4 mg polisorbata 20. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Polivy je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHOP) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Difuzni velikocelični limfom B. Predhodno nezdravljeni bolniki: Priporočeni odmerki zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHOP) v obdobju 6 ciklov. Bolniki s ponovljeno boleznijo ali bolniki, neodgovorni na zdravljenje: Priporočeni odmerki zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji s bendamustinom in rituksimabom v trajanju 6 ciklov. **Način uporabe:** Zdravilo Polivy je namenjeno intravenski uporabi. Začetni odmerki zdravila Polivy je treba dati v 90-minutni intravenski infuziji. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po končani infuziji začeti nadzorovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem in preobčutljivostnih reakcij. Če je bolnik prejšnje infundiranje dobro prenesel, je mogoče nadaljnje odmerke zdravila Polivy dati v 30-minutni infuziji, bolnika pa je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po končani infuziji. Zdravilo Polivy je treba rekonstituirati in razredčiti v upoštevanjem aseptičnega postopka in pod nadzorom zdravstvenega delavca. Treba ga je aplicirati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji, opremljeni s sterilnim neprogrnim filtrom, ki malo veže beljakovine in s katerim. Zdravilo Polivy se ne sme aplicirati kot hiter intravenski odmek ali bolus. **Predvidnostni ukrepi, potrebni pri ravnanju z zdravilom ali dajanjem zdravila:** Zdravilo Polivy vsebuje citotoksično komponento, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protiteleso. Upoštevajte ustrezne postopke za ravnanje in odstranjevanje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Mielosupresija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resni in hudi nevtropeniji in febrilni nevtropeniji že v prvem ciklu zdravljenja. Treba je razmisлити o profilaktični uporabi granulocitnega rastnega dejavnika (G-CSF), saj je bila med kliničnim razvojem zdravila potrebna njegova uporaba. Med uporabo zdravila Polivy se lahko pojavi tudi trombotična pomanjšanost ali anemija 3. ali 4. stopnje. Pred vsakim odmerkom zdravila Polivy je treba kontrolirati celotno krvno sliko. Pri bolnikih z nevtropenijo in/ali trombotično pomanjšanostjo 3. ali 4. stopnje je treba pretehtati opravljanje pogostejših laboratorijskih kontrol in/ali odločitev ali ukinitev uporabe zdravila Polivy. **Periferna nevtropenija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o periferni nevtropeniji že v prvem ciklu zdravljenja; tveganje se povečuje z zaporednimi odmerki. Bolnikom z že obstoječo periferno nevtropenijo se nevtropenija lahko poslabša. Bolnike je treba nadzorovati glede simptomov periferne nevtropenije. Bolnikom, pri katerih se pojavi novonastala periferne nevtropenije ali se poslabša obstoječa periferne nevtropenije, bo morda treba odmek zdravila Polivy odložiti, zmanjšati ali uporabo zdravila Polivy ukiniti. **Okužbe:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resnih, življenjsko ogrožajočih ali smrtnih okužbah, vključno z oportunističnimi okužbami. Poročali so tudi o ponovni aktivaciji latentnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati glede znakov bakterijskih, glivnih ali virusnih okužb; če se pojavijo znaki in simptomi okužbe, mora bolnik poiskati zdravniško pomoč. Razmisliši je treba o profilaksi z zdravili proti okužbam v celotnem obdobju zdravljenja z zdravilom Polivy. Zdravilo Polivy se ob prisotnosti aktivne hude okužbe ne sme aplicirati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resne okužbe, je treba ukiniti zdravilo Polivy in sočasno kemoterapijo. **Imunizacija:** Sočasno z zdravljenjem se bolnikom ne sme dajati živih in živih oslajenih cepiv. **Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML):** Med zdravljenjem z zdravilom Polivy so poročali o pojavu PML. Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede novonastalih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih sprememb, ki nakazujejo na PML, oziroma glede poslabšanja takšnih sprememb. V primeru suma na PML je treba uporabo zdravila Polivy in morebitne sočasne kemoterapije odložiti, v primeru potrjene diagnoze pa ukiniti. **Sindrom razpada tumorja:** Bolniki z velikim tumorskim bremenom in hitro proliferirajočim tumorjem imajo lahko večje tveganje za sindrom razpada tumorja. Pred zdravljenjem z zdravilom Polivy je treba uporabiti ustrezne profilaktične ukrepe v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Polivy skrbno spremljati glede pojavnosti sindroma razpada tumorja. **Reakcije, povezane z infundiranjem:** Zdravilo Polivy lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, vključno s hudimi primeri. Zaznane reakcije, povezane z infundiranjem, so se pojavile tudi 24 ur po prejetju zdravila Polivy. Pred zdravljenjem Polivy je treba aplicirati antihistaminiki in antipiretiki in skrbno spremljati bolnike ves čas infundiranja. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, infundiranje prekinite in ustrezno ravnajte oziroma zdravite. **Embrijo-fetalna toksičnost:** Glede na mehanizem delovanja in rezultate predkliničnih študij lahko pri nosečnicah uporabljenega zdravila Polivy škoduje plodu. Nosečnicam je treba svetovati glede tveganja za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 9 mesecev po zadnjem odmerku. Moškim, ki se bodo zdravili z zdravilom Polivy, je priporočljivo pred zdravljenjem shraniti seme. **Starejši bolniki:** Klinične študije z zdravilom Polivy niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko določili, ali se odzovejo drugače od mlajših bolnikov. **Hepatotoksičnost:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so se pojavili resni primeri hepatotoksičnosti. Predhodna bolezen jeter, izhodiščno zvišani jetrni encimi in uporaba sočasnih zdravil lahko tveganje povečajo. Kontrolirati je treba raven jetrnih encimov in bilirubina. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Namenskih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravila s polatuzumabom vedotinom pri človeku niso izvedli. Pri sočasni uporabi zdravila Polivy je potrebna previdnost. Bolnike, ki sočasno prejmejo močne zaviralce CYP3A4, je treba skrbno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE. Sočasna uporaba polatuzumaba vedotina ne vpliva na farmakokinetiko rituksimaba, bendamustina, ciklofosfamida in doksorubicina. **Neželeni učinki:** Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy v kliničnih preskušanjih: Zelo pogosti: pljučnica, okužba zgornjih dihal, febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombotična pomanjšanost, anemija, levkopenija, hipokalemija, zmanjšani apetit, periferne nevtropenije, kašelj, diareja, navzea, zaprtost, bruhanje, mukoziitis, bolečine v trebuhu, alopecija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija, zmanjšanje telesne mase in z infundiranjem povezana reakcija. Pogosti: sepsa, okužba s herpesvirusom, okužba s citomegalovirusom, okužba sečil, limfopenija, hipokalcemija, hipoproteinemija, omotica, pnevmonitis, dispneja, srbenje, okužbe kože, izpuščaj, suha koža, artralgija, mialgija, periferni edem, mrzlica, zvišanje transaminaz, zvišanje lipaze in hipofosfatemija. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana. Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jzpmj.si, spletna stran: www.jzpmj.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/24

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹


Verzenios
abemaciclib
A Lilly Medicine

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN ŠE VEČ

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI 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:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina LHRH – luteinizirajočim hormone-releasing hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). 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. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečani vrednosti ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenije sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. 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 antidiaroi, 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. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. In vivo lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov ter prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična okvara, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgezija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija. **Rok uporabnosti:** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. Datum zadnje revizije besedila: 4. 7. 2024. **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0302, 25.3.2025. Samo za strokovno javnost.


A MEDICINE COMPANY

ODOBREN V PRVI LINIJI
ZDRAVLJENJA mPaCa

ONIVYDE®

pegylated liposomal

V REŽIMU NALIRIFOX

UTIRA NOVO POT

NA PODLAGI TRDNIH DOKAZOV

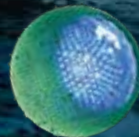
Z zdravilom ONIVYDE v režimu NALIRIFOX lahko bolnikom z mPaCa ponudite učinkovito zdravljenje z obvladljivim varnostnim profilom in omogočite, da se njihova kakovost življenja ohrani.^{1,2}

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je indicirano:

- v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) za prvo izbiro zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih,
 - v kombinaciji s 5-FU in LV za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.
- Zdravilo ni bilo preizkušano pri otrocih, mlajših od 18 let, in je indicirano le za odrasle.¹



onivyde®
pegylated liposomal irinotecan



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml SESTAVA: Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo 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:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal je v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) indicirano za prvo izbiro zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih in v kombinaciji s 5-FU in LV za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Onivyde pegylated liposomal smejo bolnikom predpisati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka. Zdravilo Onivyde pegylated liposomal ni enakovredno drugim meliosupresivnim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjevati. Zdravilo Onivyde pegylated liposomal se ne daje kot samostojno zdravilo. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali bolnik zdravljenja z zdravilom ne preneša več. Priporočeni odmerek zdravila Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, LV in 5-FU je 50 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi 120-minutna intravenska infuzija oksaliplatina v odmerku 60 mg/m², nato 30-minutna intravenska infuzija LV v odmerku 400 mg/m² in zatem 46-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2400 mg/m², vsaka 2 tedna. Priporočeni začetni odmerek zdravila Onivyde pegylated liposomal pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 je nespremenjen. Priporočeni odmerki in režim odmerjanja zdravila Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji s 5-FU in LV je 70 mg/m² intravensko 90 minut, čemur sledi LV 400 mg/m² intravensko 30 minut in nato 5-FU 2400 mg/m² intravensko 46 ur, vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila Onivyde pegylated liposomal 50 mg/m². Če zdravilo bolniki dobro prenašajo, lahko v naslednjih cikih razmislimo o povezanosti z zdravilom Onivyde pegylated liposomal 70 mg/m². Prilagajevanje odmerka se priporoča za obvladovanje toksičnosti, povezane z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. **KONTRAINDIKACIJE:** Anamneza hude preobčutljivosti na irinotekan ali katero koli pomožno snov. **OPOMORILO:** **Meliosupresija/nevtropenija:** Med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevtropenijo in pomena povišane telesne temperature. Febrilna nevtropenija je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki doživijo hude hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. Bolnikov s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. Anamneza predhodnega ozevanja trebuha poveča tveganje za hudo nevtropenijo in febrilno nevtropenijo po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravilo Onivyde pegylated liposomal in so obsevani, je potrebna previdnost. Bolniki s pomanjkljivo glukuronidacijo bilirubina, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom, imajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal lahko večje tveganje za meliosupresijo. **Imunosupresivni učinki in cepiva:** Dajanje živih ali atenuiranih cepiv bolnikom z oslabilim imunskim sistemom lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. **Interakcije z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 in močnimi zaviralci encima UGT1A1:** Zdravila Onivyde pegylated liposomal ne smemo dajati skupaj z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 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 pegylated liposomal. **Driska:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal lahko povzroči hudo in smrtno nevarno drisko. Zdravila Onivyde pegylated liposomal se ne sme dajati bolnikom s črevesno obstrukcijo in kronično vnetno črevesno boleznijo. Pri bolnikih, ki doživijo hudo drisko (v ≤ 24 urah po začetku zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylated liposomal) ali holinergične simptome, 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 izpraznjujoča in v redkih primerih tudi življenjsko nevarna. Loperamid je treba uvesti ob prvem pojavu neoblikovanega ali mehkega blata ali takoj, ko odvajanje blata postane pogostejše kot običajno. Loperamid je treba dajati, dokler bolniki ni brez driske vsaj 12 ur. Da bi se izognili hudi driski, opustite vse izdelke, ki vsebujejo laktozo, ohranjajte hidracijo in uživajte dieto z nizko vsebnostjo maščob. Če driska traja tudi, ko bolnik prejema loperamid več kot 24 ur, je treba razmisliti o dodatni peroralni antibiotični podpori. Loperamid zaradi tveganja za paralični leus ne smemo uporabljati več kot 48 ur zaporedoma. Nov cikel zdravljenja se ne sme pričeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1. stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem). **Holinergične reakcije:** Zgodijo se v holinergični simptome moramo uporabiti atropin. **Preobčutljivostne reakcije, vključno z akutnimi infuzijskimi reakcijami:** V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal prekiniti. **Predhodna Whippleova operacija:** Večje tveganje za resne okužbe. Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe. **Zilne bolezni:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal je bilo povezano s trombotičnimi dogodki, kot so pljučna embolija, venska tromboza in arterijska trombotična bolezen. Treba je pridobiti podrobno zdravstveno anamnezo, da bi prepoznali bolnike z več dejavniki tveganja poleg osnovne neoplazme. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih trombotične in jim svetovati, da se v primeru katerega od teh znakov ali simptomov takoj obrnejo na svoja zdravila ali medicinsko sestro. **Pljučna toksičnost:** Pri bolnikih, ki so prejeli meliosupresivni 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 zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispnije, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal dokončno prekiniti. **Jetrna okvara:** Bolniki s hiperbilirubinemijo so imeli povišane koncentracije skupnega SN-38, zato je tveganje za nevtropenijo 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). Previdnost je potrebna, če zdravilo Onivyde pegylated liposomal dajemo v kombinaciji z drugimi hepatotoksičnimi zdravili. **Bolniki s prejšnjim telesno maso (indeks telesne mase < 18,5 kg/m²):** Potrebna je previdnost. **Pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1,65 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. En mililiter zdravila Onivyde pegylated liposomal vsebuje 0,144 mmol (3,31 mg) natrija. **INTERAKCIJE:** **Previdnostni ukrepi:** Sočasno dajanje z induktori encima CYP3A4

(npr. antikonvulzivi, rifampicin, rifabutin in šentjanževka) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylated liposomal. Sočasno dajanje z zaviralci encima CYP3A4 (npr. grenivkinim sokom, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, lopinavirjem, nefazodonom, nefinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem, telaprevirjem, vorikonazolom) ali encima UGT1A1 (npr. atazanavirja, gemfibrozila, indinavirja, regorafeniba) lahko poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylated liposomal. Sočasna uporaba z zdravili z delovanjem na novotvorbe (flucitozinom) lahko poslabša neželene učinke zdravila Onivyde pegylated liposomal. **PLODNOST:** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylated liposomal premislite o svetovanju bolnikom glede shranjevanja spolnih celic. **NOSEČNOST:** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE:** Zdravilo je kontraindicirano. **KONTRACEPCIJA:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylated liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal 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. **NEŽELENI UČINKI:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom: **Zelo pogosti:** anemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, periferna nevtropatija, disgezija, parestezija, driska, navzea, bruhanje, bolečine/nelagodje v trebuhu, stomatitis, alopecija, astenija, vnetje sluznic, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** sepsa, infekcija urinarnega trakta, okužba s kandido, nazofaringitis, febrilna nevtropenija, levkopenija, limfopenija, dehidracija, hiponatriemija, hipofosfatemija, hipomagneziemija, hipalbuminemija, hipokalcemija, tremor, nevrotoksičnost, disestezijska, holinergični sindrom, glavobol, omotica, zamegljen vid, tahikardija, hipotenzija, trombotični dogodki, pljučna embolija, kolcanje, dispneja, epistaksa, kolitis, enterokolitis, zaprtje, suha usta, napanjenje, napihljenost, diševje, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, disagija, hiperbilirubinemija, suha koža, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, izpuščaji, hiperpigmentacija kože, mišična šibkost, mialgija, mišični krči, akutna poškodba ledvic, piroksija, edem, mrzlica, zvišana raven transaminaz (ALT in AST), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven gama-glutamil transferaze, zvišana raven kreatinina v krvi, z infuzijo povezana reakcija. **Občasni:** divertikulitis, pljučnica, analni absces, febrilna okužba, gastroenteritis, okužba sluznice, oralna glivična okužba, okužba s Clostridium difficile, konjunktivitis, furunkel, herpes simplex, laringitis, parodontitis, pustulozni izpuščaji, sinusitis, okužba zob, vulvovaginalna glivična okužba, peritumoralni edem, pancitopenija, hemolitična anemija, elektrolitsko neravnovesje, hiperkalcemija, celična smrt, hipokloremija, protin, hiperkalcemija, hiperkalcemija, pomanjkanje železa, podhranjenost, nespečnost, zmedenost, depresija, nevropa, napadi, možganska krvavitev, možganska ishemija, ishemična možganska kap, anozmija, agevzija, motnje ravnotežja, hipersomnija, hipestezijske, motnje v duševnem razvoju, letargija, motnje spomina, presinkopa, sinkopa, prehodni isemični napad, draženje oči, zmanjšana ostrina vida, vrtoglavica, angina pectoris, akutni miokardni infarkt, palpitacije, hipertenzija, periferna hladnost, hematoma, flebitis, orofaringealna bolečina, kašelj, hipoksija, vnetje nosu, atelektaza, disfonija, pnevmonitis, gastrointestinalna toksičnost, obstrukcija dvanajstnika, analna inkontinenca, atla, oralna disestezijska, bolečina v ustni votlini, motnje jezika, analna razpoka, angustni sindrom, dishezija, oralna parestezija, zobni karies, erukcija, želodčne motnje, gastritis, motnje dihanja, boleče desni, angulohezijska, hiperestezijska zob, paralični ileus, otekanje ustnic, razjede v ustih, spazem požiralnika, parodontalna bolezen, rektalna krvavitev, holangitis, toksični hepatitis, holestaza, hepatična citoliza, pruritus, hiperhidroza, bulozni dermatitis, generalizirani ekzfoliativni dermatitis, eritem, toksičnost za nohte, papule, petehije, luskvacija, občutljiva koža, luščenje kože, kožna lezija, teleangiektazije, urtikarija, artralgijska, bolečina v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v okončinah, poliartritis, okvara ledvic, odpoved ledvic, disurija, proteinurija, vulvovaginalna suhost, slabo počutje, splošno poslabšanje telesnega zdravja, vnetje, sindrom večorganske disfunkcije, gripi podobna bolezen, nesrčna bolečina v prsnem košu, aksilarna bolečina, bolečina v prsnem košu, hipotermija, bolečina, otekel obraz, temperatura intolerance, kseroza, zvišano mednarodno umerno razmerje, znižana raven celokupnih beljakovin, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu, povečano število monocitov, zvišana raven troponina I. **Zdravilo Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:** **Zelo pogosti:** nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, hipokalemija, hipomagneziemija, dehidracija, zmanjšan apetit, omotica, driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, stomatitis, alopecija, piroksija, periferna edem, vnetje sluznic, urujenost, astenija, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevtropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza, limfopenija, hipokalcemija, hiponatriemija, hipofosfatemija, nespečnost, holinergični sindrom, disgezija, hipotenzija, pljučna embolija, trombotični dogodki, dispneja, kolitis, hemoroidi, hipalbuminemija, pruritus, akutna ledvična odpoved, z infuzijo povezana reakcija, edem, zvišana raven bilirubina, zvišana raven transaminaz (ALT in AST), zvišano mednarodno umerno razmerje. **Občasni:** biliarna sepsa, preobčutljivost, hipoksija, intersticijska pljučna bolezen (vključno s pnevmonitisom), ezofagitis, proktitis, urtikarija, izpuščaji, obarvanje nohtov. **Neznana pogostost:** anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, angioedem, eritem. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Za preveliko odmerjanje zdravila ni znane antidota. Treba je uvesti maksimalno podporno nego, s katero preprečimo dehidracijo zaradi driske in zdravimo zaplete zaradi okužb. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Irinotekan (zaviralec topoisomeroze II), inkapsuliran v vezikel z lipidnim dvošlojem oziroma liposom. Irinotekan je derivat kamptotekina. Kamptotekini delujejo kot specifični zaviralci encima DNA-topoisomeroze I. Irinotekan in njegov aktivni presnovek SN-38 se reverzibilno vežejo na kompleks topoisomeroze I in DNA ter sprožijo poškodbe v enovrstični DNA, kar zaustavi replikacijske vili pri podvajanju DNA in povzroča citotoksičnost. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je približno 1.000-krat močnejši kot irinotekan kot zaviralec topoisomeroze I. Očiščene iz tumorskih celičnih linij človeka in glodavcev. **PAKIRANJE:** Pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA: H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILO: 11. 2024. Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. **»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, www.servier.si.**

Zdravilo je na slovenskem trgu na voljo v tuji ovojnici. Za uporabnika so informacije v slovenskem jeziku dostopne na uradni spletni strani www.cbz.si. Navodila za uporabo v slovenskem jeziku so na voljo tudi na <https://servier-pro.si/>.

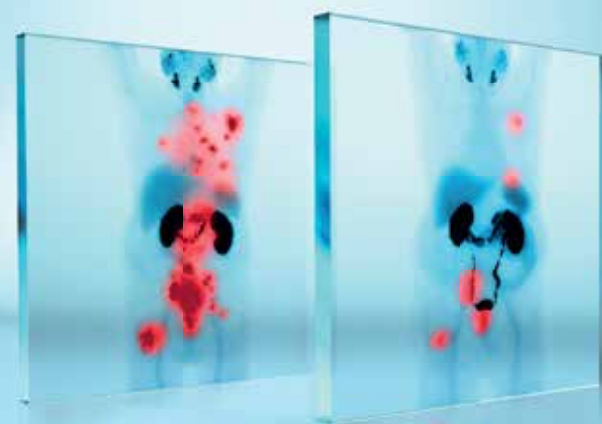
Kratice in literatura:

NALIRIFOX: liposomski irinotekan v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom; mPaCa: metastatski rak trebušne slinavke; mOS: mediana celokupnega preživetja; mPFS: mediana preživetja brez napredovanja bolezni; ORR: skupna stopnja odziva.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, november 2024.

2. Melisi D et al. Annals of Oncology. 2023;34:S896-S897.

SERVIER
moved by you



SPREMEMBA, KI ŠTEJE

PRVO in EDINO tarčno radioligandno zdravljenje, usmerjeno proti PSMA, ki značilno podaljša preživetje in ob tem ohrani kakovost življenja dlje v primerjavi s standardno terapijo pri bolnikih s PSMA-pozivnim mKORP.¹⁻⁵

Literatura: 1. PPovzetek glavnih značilnosti zdravila Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, december 2022. 2. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. 3. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. Supplementary appendix. 4. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. 5. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract. **PSMA** – za prostato specifičen membranski antigen. **mKORP** – metastatski na kastracijo odporen rak prostate.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PLUVICTO®

▼ 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: Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje. **Sestava:** En ml raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana ob datumu in uri umerjanja. Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je $7400 \text{ MBq} \pm 10\%$ ob datumu in uri apliciranja. Lutecij 177 razpade na stabilni hafnij 177 s fizikalnim razpolovnim časom 6,647 dneva z oddajanjem beta minus sevanja z največjo energijo 0,498 MeV (79 %) in sevanjem fotonov (γ) z energijo 0,208 MeV (11 %) in 0,113 MeV (6,4 %). **Indikacija:** Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenskih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA pozitivnim (s prisotnostjo za prostato specifičnim membranskim antigenom), metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani. **Odmernjevanje in način uporabe:** Zdravilo Pluvicto smejo aplicirati samo osebe, pooblaščenice za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih. Bolnike, ki so primerni za zdravljenje, je treba identificirati s pomočjo slikanja za odkrivanje prisotnosti PSMA. Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq i.v. 1x na 6 tednov (± 1 teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medikamentno kastracijo z GnRH. Zdravilo Pluvicto je že pripravljena raztopina za injiciranje/infundiranje in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Aplicirati jo je mogoče intravensko kot injekcijo z uporabo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno zaščito za brizge (skupaj z injekcijsko črpalko ali brez nje), kot infuzijo z gravitacijsko metodo (skupaj z infuzijsko črpalko ali brez nje) ali kot infuzijo iz vial (skupaj s peristaltično infuzijsko črpalko). Za navodila glede načina priprave in metod intravenskega apliciranja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred začetkom zdravljenja in med njim je treba izvajati hematološke preiskave (hemoglobin, število levkocitov, absolutno število nevtrofilcev, število trombocitov), preiskave ledvične funkcije (kreatinin v serumu in izračunan očistek kreatinina [CLCr]) ter preiskave jetrne funkcije (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, albumin v serumu, celokupni bilirubin v krvi). **Prilagajanje odmerkov:** Za obvladovanje hudih ali nevzdržnih neželenih učinkov je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti odmerjanje (podaljšati odmerni interval za 4 tedne, s 6 tednov na 10 tednov), znižati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Pluvicto. Če odlog zdravljenja zaradi neželenega učinka traja več kot 4 tedne, je treba zdravljenje ukiniti. Odmerek zdravila Pluvicto je mogoče enkratno znižati za 20 %, znižanega odmerka pa se ne sme ponovno zvišati. Če pri bolniku pride do nadaljnjih neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba odmerjanje še znižati, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede sprememb odmerjanja v primeru neželenih učinkov, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne skupine bolnikov:** Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic z izhodiščnim očistkom kreatinina (CLCr) $\geq 50 \text{ ml/min}$ po Cockcroft-Gaultovi formuli in za bolnike z okvaro jeter, ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CLCr $< 50 \text{ ml/min}$ ali končno ledvično odpovedjo zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe zdravila Pluvicto niso proučevali. Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja raka prostate z izraženjem PSMA. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Iveganje zaradi izpostavljenosti sevanju:** Izpostavljenost zdravilu Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka. Pri bolnikih, medicinskem osebju in osebah v istem gospodinjstvu je treba poskrbeti za kar najmanjše izpostavljanje sevanju v času zdravljenja in po njem v skladu z dobro prakso varstva pred sevanjem v ustanovi, predpisanimi postopki za obravnavo bolnikov in navodili, ki jih mora bolnik upoštevati za nadaljnjo zaščito pred sevanjem doma. **Priprava bolnika:** Bolnike je treba spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, da zmanjšajo izpostavljenost sečnega mehurja sevanju, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi. **Po zaključnem postopku:** Zdravnik specialist nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem, ki jih mora ta upoštevati, da zmanjša izpostavljenost drugih oseb sevanju. Poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih predpisanih postopkov in predpisov velja vsakokrat po prejemu zdravila Pluvicto upoštevati še naslednja splošna priporočila za bolnike: omejitev tesnih stikov (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi, in sicer za 2 dni z vsemi ljudmi v istem gospodinjstvu in za 7 dni z otroki in nosečnicami, odpoved spolnim aktivnostim za 7 dni, spanje v ločeni spalnici, in sicer naj bolnik 3 dni spi v drugi spalnici kot vsi drugi člani gospodinjstva, 7 dni v drugi spalnici kot otroci in 15 dni v drugi spalnici kot nosečnice. **Plodnost:** Sevanje lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme. **Kontracepcija pri moških:** Za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka. **Nosečnost:** Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. Vsi radiofarmaki, vključno z zdravilom Pluvicto, lahko škodujejo plodu, če jih prejemajo nosečnice. **Vsebnost natrija:** To zdravilo vsebuje do 3,9 mmol (88,75 mg) natrija na vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvajali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Pluvicto ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$): anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, suha usta, navzea, obstopacija, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu, okužba sečil, utrujenost, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): pancitopenija, omotičnost, glavobol, disgezija, suho oko, vrtoglavica, akutna okvara ledvic, periferni edemi, zvišana telesna temperatura. **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:** H. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** junij 2023.

5 NA NOVO razvrščenih indikacij:1

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK:

> samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine²

> neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino in v nadaljevanju samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim NDPR z visokim tveganjem za ponovitev bolezni²

ADENOKARCINOM ŽELODCA ali GASTROEZOFAGEALNEGA PREHODA:

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-pozitiven rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-negativen rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

RAK MATERNIČNEGA VRATU:

> v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega RMV, pri odraslih bolnicah s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.



Okrajšave: 1L - prva linija; CPS - kombinirana pozitivna ocena; NDPR - nedrobnocelični pljučni rak; PD-L1 - ligand programirane celične smrti 1; RMV - rak materničnega vratu

Referenci: 1. ZZZS. E-gradiva. Spremembe seznama B. Dostopano 16.04.2025 na <https://www.zzzs.si/?id=126&detail=F641B38F0189A2BFC1257BD0047239C> 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalnega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 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 dodatno zdravljenje: odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neozdravljivim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtozna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalnega ali metastatskega urotereljskega raka pri odraslih, pri katerih je bil vključen cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 %, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom žlezočnega, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega 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 s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepiteloidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotereljskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalnega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalnega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalnega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalnega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalno boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalnega raka materničnega vratu v stadiju IIB - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalnega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma žlezočnega ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalnega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma žlezočnega ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalnega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izražene PD-L1 tumorja potrjeni z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrjeni z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, aplicirani intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotin, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNB morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom

KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalnega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. 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. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerke zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja; Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunske pogojene neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunske pogojene neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunske pogojene neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvijo uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadenejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunske pogojene neželeni 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 uporabi 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 obkoda 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 farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunske pogojene 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 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne ali 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 85 mesecev (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunske pogojene neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunske pogojene neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunske pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali CRT so ocenili pri 6334 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilov (27 %), zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom žlezočnega raka pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalnim RCC ali napredovalnim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiodizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšana apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-planarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotereljskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan, in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opazeno pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželenne učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opazanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; Telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 50
Veeva code: SI-KEY-00767; Pripravljen v Sloveniji, 04/2025. Vse pravice pridržane.
Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

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.