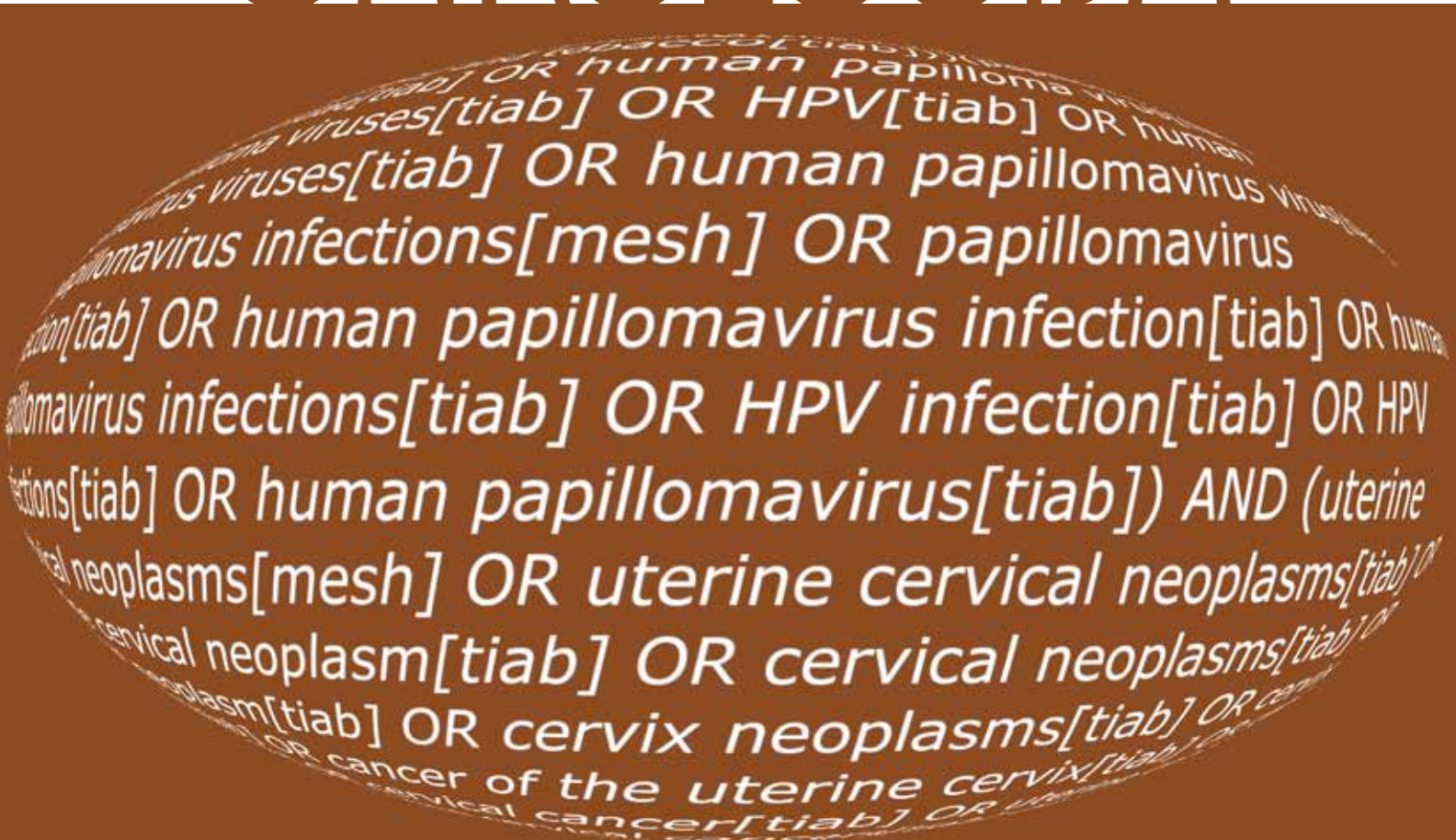


ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Izvirni znanstveni članki

- 6** **Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave /**
Analysis of the referral trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways
Svetlana Novak, Simona Hotujec, Ksenija Strojnik, Ana Blatnik, Erik Škof, Maja Ravnik, Srdjan Novaković, Mateja Krajc
- 16** **Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov /**
The uptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome
Barbara Babuder, Simona Hotujec, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik, Marta Banjac, Srdjan Novaković, Mateja Krajc
- 24** **Vpliv epidemije covid-19 na genetsko obravnavo Oddelka za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana /**
Impact of the covid-19 epidemic on the oncogenetic assessment at the Cancer Genetics Clinic of the Institute of Oncology Ljubljana
Natalija Klopčič, Simona Hotujec, Tina Kerševan, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik, Mateja Krajc
- 34** **Ocena tveganja za levkemije zaradi nizkofrekvenčnega magnetnega polja pri slovenskih otrocih in mladostnikih /**
Evaluation of risk of leukaemias for exposure to low frequency magnetic field in Slovenian children and adolescents
Tina Žagar, Sonja Tomšič, Sara Korat, Teja Oblak, Vesna Zadnik

Kratki znanstveni članki

- 42** **Učinkovitost (in varnost) cepljenja onkoloških bolnikov proti covidu-19 med aktivnim zdravljenjem /**
Efficacy (and safety) of vaccination against SARS-CoV-2 in cancer patients on active treatment
Tina Zupančič, Cvetka Grašič Kuhar
- 48** **Učinkovitost in najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK 4/6) pri metastatskem raku dojke /**
Overview of the efficacy and most common side effects of treatment with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors in metastatic breast cancer
Nina Privšek, Cvetka Grašič Kuhar

Strokovni članki

- 54 **Načrtovanje in izvedba sistematičnega iskanja literature v biomedicini: primer iz prakse / *Planning and implementing a structured literature search strategy in biomedicine: example from practice***
David Ožura
-

Smernice

- 60 **Priporočila Onkološkega inštituta za zdravljenje bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa / *Recommendations from the Institute of Oncology Ljubljana for the treatment of patients with small bowel adenocarcinoma***

Erik Breclj, Vesna Zadnik, Ksenija Strojnik, Nina Boc, Gorana Gašljevič, Jera Jeruc, Gašper Pilko, Martina Reberšek, Franc Anderluh

- 72 **Priporočila Onkološkega inštituta za zdravljenje bolnikov z adenokarcinomom želodca / *Recommendations from the Institute of Oncology Ljubljana for the treatment of patients with gastric cancer***

Erik Breclj, Vesna Zadnik, Neva Volk, Mateja Krajc, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik, Nina Boc, Marianna Yasmin Hunt, Gorana Gašljevič, Jera Jeruc, Srdjan Novaković, Marko Boc, Franc Anderluh, Martina Reberšek, Borut Štabuc, Irena Oblak, Janja Ocvirk, Ana Jeromen Peressutti, Zvezdana Hlebanja, Tanja Mesti, Marija Ignjatović, Nežka Hribernik, Ibrahim Edhemović, Gašper Pilko, Rok Petrič, Ajra Šečerov Ermenc, Nada Rotovnik Kozjek, Vaneja Velenik, Sonja Kramer, Maja Ebert Moltara, Jernej Benedik

Errata

- 102 **Errata: Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenje raka v Republiki Sloveniji / *Errata: Estimation of requirements of human resources for cancer treatment in the Republic of Slovenia***

Katarina Lokar, Marjana Bernot, Maja Ebert Moltara, Mateja Marc Malovrh, Radivoje Pribaković Brinovec, Brigita Skela Savič, Vesna Zadnik, Tina Žagar, Zakotnik Branko

Navodila avtorjem

- 110 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

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

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. Brezplačno jo prejema 10.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

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

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: 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: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL

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

With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems. By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work.

By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

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

Onkologija is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), 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

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

Uredniški odbor / Editorial board

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

Tisk / Printing

Tisk Znidarič 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 9.900 izvodov.
The journal is published twice a year in 9,900 copies.

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

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99



*Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Načrtovanje in izvedba sistematičnega iskanja literature v biomedicini.
Cover illustration is related to the content of the article Planning and implementing a structured literature search strategy in biomedicine.*

Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave

Analysis of the referral trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways

Novak Svetlana¹, Hotujec Simona¹, Strojnik Ksenija¹,
Blatnik Ana¹, Škof Erik², Ravnik Maja³, Novakovič
Srdjan⁴, Krajc Mateja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

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

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 7.10.2021

Sprejeto / Accepted: 28.10.2021

doi: 10.25670/oi2021-012on

IZVLEČEK

Izhodišče: Zadnjih nekaj let se v genetskih ambulantah soočamo s pogostejšimi napotitvami bolnikov z rakom na genetsko obravnavo. Izvid genetskega testiranja je namreč pri bolnicah z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (PPSC) in bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreeasa/dojk lahko zelo pomemben za načrtovanje zdravljenja z zaviralci poli(ADP-riboza)-polimeraze (PARP). Ker se z obravnavo običajno mudi, smo izdelali dve klinični poti, ki omogočita tem bolnikom prednostno obravnavo.

Namen: Namen raziskave je bil ugotoviti, ali se število prednostnih napotitev pri bolnikih z rakom, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, s časom spreminja. Na primeru raka jajčnikov smo želeli oceniti stopnjo odkrivanja patogenih različic/verjetno patogenih različic (PR/VPR) v pregledovanih genih in raziskati razlike med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zaronih PR/VPR nimajo.

Metode: Na Oddelku za onkološko klinično genetiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo opravili analizo podatkov o številu vseh prednostnih napotitev na genetsko svetovanje in testiranje od leta 2016 do leta 2020. Analizirali smo tudi podatke vseh napotenih bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so bile testirane med letoma 2016 in 2020. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel, Joinpoint Regression in IBM SPSS.

Rezultati: Raziskava je pokazala, da število prednostnih napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, z leti narašča. Napotitve bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC so začele naraščati marca 2019 s trendom 7,7-odstotnega letnega prirastka. Od vseh 772 bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, napotenih med letoma 2016 in 2020, smo testirali 735 žensk in pri 206 (28 %) odkrili PR/VPR v panelu pregledovanih genov. Stopnja detekcije PR/VPR, gledano le za gena BRCA1/2, je 23-odstotna. Med vsemi diagnosticiranimi PR/

VPR predstavljajo okvare na genih BRCA1/2 83 % vseh najdb. Ženske, ki so nosilke PR/VPR, v povprečju zbolijo v starosti 56,4 leta in zbolijo povprečno 4,4 leta prej kot nenosilke ($p < 0,001$). V preteklosti, torej pred uvedbo testiranja za zdravljenje, 26,5 % nosilk z negativno družinsko anamnezo ne bi zaznali, saj so smernice testiranje priporočale le pri bolnicah s pozitivno družinsko anamnezo.

Zaključek: Pričujoča analiza potrjuje pomen prednostnega genetskega presejanja bolnikov, ki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja. Nove klinične poti, ki jih opisujemo v članku, omogočajo hitro in kakovostno obravnavo ter pravočasno in strokovno predajo rezultatov. Prav tako pri bolnikih z rakom omogočajo informirano odločanje o genetskem testiranju in s odločanje o preventivnih ukrepih pri njihovih krvnih sorodnikih.

Ključne besede: epiteljski nemucinozni rak jajčnikov, epiteljski nemucinozni rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom / PPSC, prednostna napotitev, genetsko testiranje, BRCA1/2

ABSTRACT

Starting point: In the last few years, genetic services have faced increased referral rates of cancer patients for genetic counselling. The results of genetic testing in patients with epithelial non-mucinous ovarian / fallopian tube cancer / primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) and in patients with metastatic prostate / pancreatic / breast cancer can be very important for planning treatment with poly adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) inhibitors. Because time is of the essence in such cases, we have developed two clinical pathways that allow these patients to receive priority treatment.

Aim of study: The aim of the study was to determine whether the number of priority referrals for cancer patients who need a genetic test for treatment purposes has changed over time. For ovarian cancer patients, we wanted to assess the detection rate of pathogenic variants / likely pathogenic variants (PV/LPV) in genes, that were analysed and to investigate the differences between carriers of genetic defects and those who do not have germline PV/LPVs.

Methods: At the Department of Oncological Clinical Genetics at the Institute of Oncology Ljubljana (OIL), we analysed data on the number of all priority referrals for genetic counselling and testing from 2016 to 2020. We also analysed medical data of all referred patients with epithelial non-mucinous ovarian / fallopian tube / PPSC cancer, who were tested between 2016 and 2020. We used MS Excel, Joinpoint Regression and IBM SPSS programmes.

Results: Our study showed that the number of priority referrals of patients, who need genetic testing for treatment planning is increasing over the years. The number of priority referrals of patients with epithelial non-mucinous ovarian / fallopian tube / PPSC cancer began to increase in March 2019 with a trend of 7.7% annual growth. Of all 772 patients with epithelial non-mucinous ovarian / fallopian tube / PPSC cancer referred between 2016 and 2020, 735 women were tested and a PV/LPV was detected using a gene panel in 206 (28%). The PV/LPV detection rate for BRCA1/2 genes was 23%. Of all diagnosed PV/LPV, those in BRCA1/2 genes account for 83%. Women, who are carriers of PV/LPV developed cancer at the average age of 56.4, which is 4.4 years earlier than non-carriers ($p < 0.001$). 26.5% of patients with a negative family history would not have been detected in the past, before the introduction of testing for treatment purposes, as the guidelines recommended testing only in patients with a positive family history.

Conclusion: The present analysis confirms the importance of priority genetic screening of patients who need a genetic test result for treatment planning. The new clinical pathways described in

the article enable fast and high-quality assessment and timely and professional delivery of results. They also enable informed decision-making on genetic testing in cancer patients and co-decision-making on preventive measures in their blood relatives.

Keywords: epithelial non-mucinous ovarian cancer, epithelial non-mucinous ovarian cancer, primary peritoneal serous carcinoma / PPSC, priority referral, genetic testing, BRCA1/2

UVOD

Kljub napredku v medicini je rak jajčnikov žal še vedno večinoma odkrit v napredovalih stadijih (stadij III, IV). Petletno preživetje bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov je le okoli 40-odstotno (1). Pri bolnicah se v približno 70 % bolezen ponovi v treh letih po zaključenem primarnem zdravljenju. Ponavljajoči se neoperabilni rak jajčnikov je praviloma neozdravljiv, večina bolnic prejme več dodatnih linij sistemskega zdravljenja s kemoterapijo. Zadnja leta nam genetske analize omogočajo, da lahko številnim bolnicam ponudimo nova tarčna zdravljenja, njihovim svojcem pa ustrezno genetsko obravnavo in preventivne ukrepe.

Znano je, da je verjetnost prisotnosti patogenih različic (PR/VPR) v genih BRCA1/2 pri epiteljskem raku jajčnikov več kot 10-odstotna. Pri najpogostejšem histološkem tipu raka jajčnikov (serozni adenokarcinom visokega gradusa) je ta verjetnost največja, po podatkih iz literature med 13 % in 22 % (2,3).

PR/VPR v genih BRCA1/2 so lahko prisotne v vseh celicah telesa (zarodne različice) ali pa omejene zgolj na tumorsko tkivo (tumorske oziroma somatske različice), zato lahko genetsko testiranje opravimo iz tumorskega in/ali zdravega tkiva (4). Raziskavi Study 19 in SOLO-2 sta prvi dokazali, da imajo bolnice s PR/VPR v genih BRCA1/2, ki so bile zdravljene z olaparibom, značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo (11,2 meseca proti 4,3 meseca; HR 0,18; $p < 0,0001$ in 19,1 meseca proti 5,5 meseca; HR 0,30; $p < 0,0001$), medtem ko ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju (5,6).

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo že oktobra 2014 začeli genetsko svetovati in testirati vse bolnice s ponovitvijo seroznega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka (PPSC) ne glede na družinsko anamnezo, starost ob diagnozi ali center onkološkega zdravljenja (OIL ali UKC Maribor). V tem letu je bilo namreč bolnicam, ki so nosilke PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2, prvič na voljo zdravljenje z zdravilom Lynparza® (olaparib) v sklopu sočutne rabe.

V skladu z novo indikacijo za testiranje bolnic z rakom jajčnikov smo izdelali klinično pot obravnave teh bolnic zato, da bi lahko vsem pravočasno omogočili genetski izvid (7). Naša dejavnost se je tako prvič srečala z indikacijo za testiranje, kjer je izvid pomemben za sistemsko zdravljenje. Prav tako smo morali poskrbeti, da je bil izvid pripravljen pravočasno, običajno v nekaj tednih. Leta 2016 je bilo v Sloveniji odobreno financiranje zdravljenja z zdravilom Lynparza® pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije, najprej pri bolnicah s ponovitvijo seroznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, ki so nosilke PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2. Indikacije so se pozneje še nekoliko spreminjale glede na izsledke raziskav in temu smo tudi prilagajali klinično pot. Vzpostavili smo sodelovanje OIL in Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in v skladu s smernicami (8) omogočili vsem slovenskim bolnicam, ki so ustrezale indikacijam za testiranje, pravočasen genetski posvet in test.

Pred kratkim smo v Sloveniji začeli uporabljati olaparib v primarnem zdravljenju raka jajčnikov pri bolnicah s PR/VPR

v genih BRCA1/2 po zaključenem zdravljenju z operacijo in kemoterapijo. Raziskava SOLO-1 je namreč pokazala značilno daljše preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah z PR/VPR v genih BRCA1/2, ki so prejemale olaparib, v primerjavi s placebom (56,0 mesecev proti 13,8 meseca; HR 0,33; $p < 0,001$). Za zdaj še ni podatkov o celokupnem preživetju (9).

Novost pri obravnavi bolnic z rakom jajčnikov je tudi ta, da od leta 2019 opravljamo poleg testiranja na zarodne PR/VPR iz vzorca krvi tudi testiranje na somatske PR/VPR iz tumorja. Po dveh letih sočasnega testiranja na zarodne in somatske PR/VPR smo ugotovili, da je testiranje iz tumorja zelo zanesljivo tudi pri ugotavljanju PR/VPR, ki je lahko zarodne okvare, in smo temu prilagodili klinično pot, ki jo trenutno uporabljamo (10). Zaradi optimizacije delovnih procesov smo namreč vzpostavili novo klinično pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC na OIL, kjer najprej opravimo testiranje tumorja, klinični genetik pa se pozneje glede na izvid in družinsko anamnezo lahko odloči za morebitno testiranje še na zarodne okvare iz vzorca krvi.

Kadar bolniki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja, se z obravnavo običajno mudi, zato moramo bolnikom zagotoviti ustrezne termine na podlagi izdanih internih napotnic. Na interni napotnici klinik označi, kako hitro potrebuje izvid. Da so vsi bolniki obravnavani pravočasno, sta izdelani dve klinični poti. Prva opisuje pot prednostnega genetskega testiranja na zarodne okvare pri bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreas/dojk, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka z zaviralci poli(ADP-riboza)-polimeraze (PARP) (7). Druga pa je namenjena obravnavi bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC (10).

KLINIČNA POT ZA PREDNOSTNO GENETSKO TESTIRANJE NA ZARODNE MUTACIJE PRI BOLNIKIH Z METASTATSKIM RAKOM PROSTATE / TREBUŠNE SLINAVKE / DOJK, KI POTREBUJEJO IZVID ZA ZDRAVLJENJE RAKA S PARP-INHIBITORJI

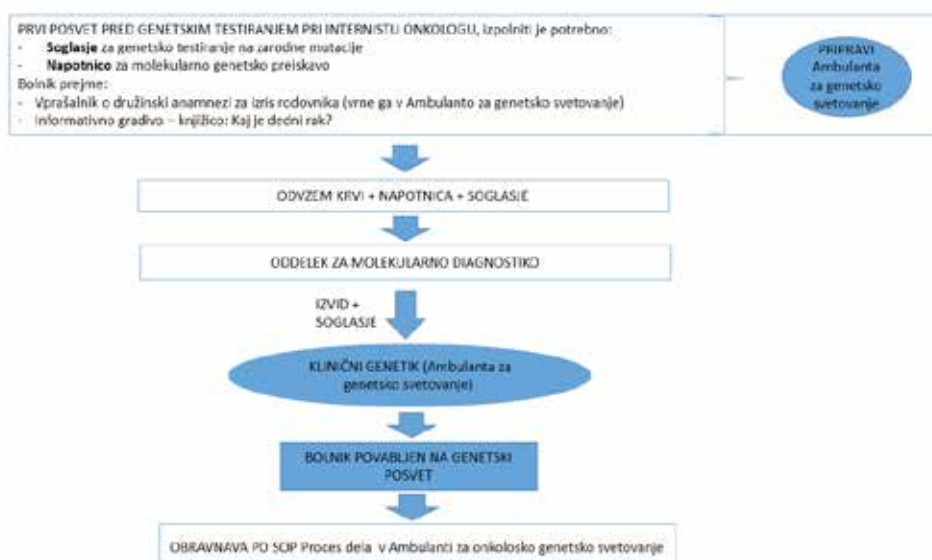
Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, pankreasa ali napredovalim rakom dojk, ki potrebujejo izvid genetskega testiranja na zarodne PR/VPR zaradi zdravljenja z zaviralci PARP, je indici-

rano prednostno genetsko testiranje. Pri teh bolnikih prvi posvet pred genetskim testiranjem opravi lečeči internist onkolog. Pri onkologu bolnik podpiše Soglasje za genetsko testiranje na zarodne mutacije in prejme Vprašalnik o družinski anamnezi za izris rodovnika (ki ga mora posredovati Ambulanti za onkološko genetsko testiranje) ter informativno gradivo. Onkolog izpolni Napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija dednih sprememb pri bolnikih z namenom sistemskega zdravljenja ter podpisano soglasje in izpolnjeno napotnico pošlje na Oddelek za molekularno diagnostiko. V UKC Maribor obenem izdajo še zunanjo napotnico za OIL. Oddelek za molekularno diagnostiko opravi genetsko preiskavo in izvid skupaj s soglasjem pošlje v Ambulanto za genetsko svetovanje OIL. Klinični genetik nato pregleda izvid opravljene genetske preiskave ter preveri izpolnjen in preverjen Vprašalnik o družinski anamnezi. Bolnika se ne glede na rezultat genetskega testiranja povabi na posvet s kliničnim genetikom v Ambulanto za genetsko svetovanje, kjer mu zdravnik preda izvid in izda nadaljnja priporočila zanj in za svoje (slika 1).

KLINIČNA POT GENETSKO OBRAVNAVE BOLNIC Z EPITELIJSKIM NEMUCINOZNIM RAKOM JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PRIMARNIM PERITONEALNIM SEROZNIM KARCINOMOM

Ob postavljeni diagnozi epitelijskega nemucinoznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC lečeči onkolog OIL izda izpolnjeno interno napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog zunaj OIL izda zeleni delovni nalog Zavoda za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije za molekularno genetsko preiskavo in izpolnjeno interno napotnico OIL za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva ter priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, na kateri označi stopnjo napotitve »drugo« in pod opombo zapiše, da je že naročil genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva. Onkolog obvesti bolnico, da bo le v

Slika 1: Shema klinične poti za prednostno genetsko testiranje na zarodne mutacije pri bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreas/dojke, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka z zaviralci PARP.



primeru pomembnih najdb v tumorju ali v družinski anamnezi prejela vabilo Ambulante za onkološko genetsko svetovanje na dodatno genetsko obravnavo. Če tumorsko tkivo za genotipizacijo somatskih mutacij ni na voljo, onkolog izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, na kateri označi stopnjo napotitve »prednostno«. Če tumorskega tkiva ni mogoče pridobiti, lahko genotipizacijo somatskih mutacij izvedemo iz citopatološkega materiala (maligni ascites, plevralni izliv ali metastatske bezgavke). V tem primeru klinik poleg interne napotnice za molekularno genetsko preiskavo izda tudi interno napotnico na oddelek za citopatologijo OIL, kjer pripravi citopatološki vzorec in ga pošlje na Oddelek za molekularno diagnostiko OIL. Če genotipizacija tumorskega tkiva ni uspešna, bo bolnica prejela vabilo na obravnavo s strani Ambulante za onkološko genetsko svetovanje.

Oddelek za molekularno diagnostiko pošlje originalne izvide genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva napotnemu onkologu; izvide prenese tudi v bolnišnični informacijski sistem. Medicinska sestra iz Ambulante za onkološko genetsko svetovanje obvesti bolnico o prejetju napotnice in ji pošlje Vprašalnik o družinski anamnezi. Izpolnjen vprašalnik bolnica nato vrne v Ambulanto za genetsko svetovanje. Po prejetju kopije izvida genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in izpolnjenega vprašalnika za družinsko anamnezo specialist klinične genetike glede na izvid in družinsko anamnezo določi potek nadaljnje obravnave. Če je izvid na somatske mutacije v tumorju pozitiven, je bolnica povabljena na genetski posvet in test za zarodne patogene različice (opravi se testiranje na znano patogeno različico v tumorju še iz vzorca krvi). Če je izvid na zarodno okvaro negativen, se specialist klinične genetike odloči za panelno testiranje s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) le v primeru pozitivne družinske anamneze (sum na prisotnost dednega sindroma za raka v družini). Če je anamneza negativna, bolnica ni vabljena in je genetska obravnava končana (slika 2).

Namen naše raziskave je bil oceniti (i) trend napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, in na primeru raka jajčnikov (ii) oceniti stopnjo detekcije PR/VP

v pregledovanih genih ter (iii) raziskati razlike v starosti ob diagnozi in družinski anamnezi rakov med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VP nimajo.

METODE

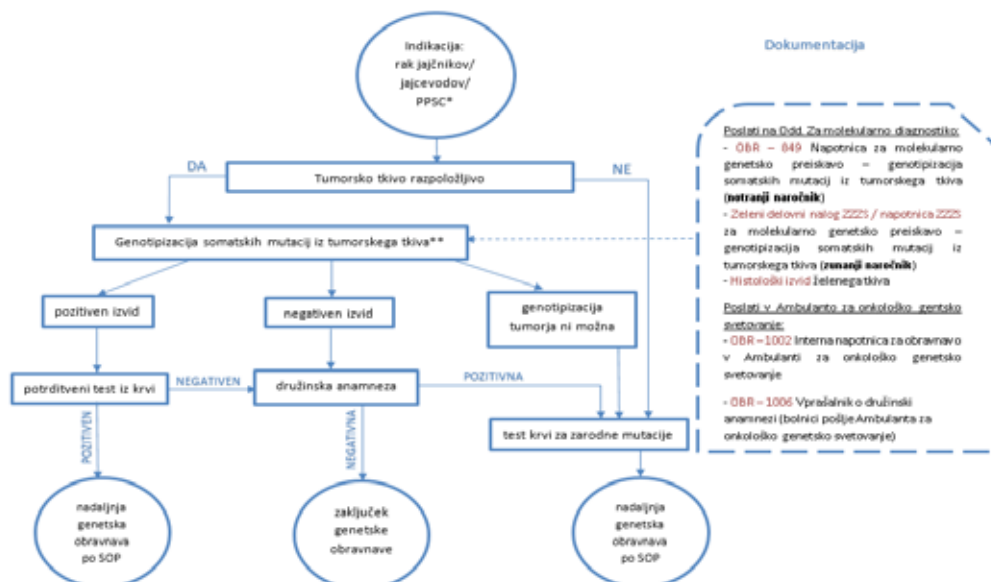
Na oddelku za onkološko klinično genetiko na OIL smo opravili analizo podatkov o številu vseh prednostnih napotitev na genetsko svetovanje in testiranje od leta 2016 do leta 2020. Analizirali smo tudi vse napotitve bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so bile testirane med letoma 2016 in 2020. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel in deskriptivne statistične metode. Prav tako smo uporabili Joinpoint Regression Program (Version 4.9.0.0. – marec 2021), ki se uporablja za opis in kvantifikacijo trendov s prilagajanjem opazovanih (incidenčnih) stopenj. Pri analizi podatkov smo uporabili regresijsko analizo za prikaz trenda prednostnih napotitev z določitvijo točke preloma, trend pa smo prikazali tudi v obliki deleža letne spremembe. Pri tem so bili izračunani tudi 95-odstotni intervali zaupanja. Meja statistične značilnosti trenda je bila postavljena pri $p < 0,05$. Za analizo podatkov primerjanja dveh aritmetičnih sredin smo uporabili program IBM SPSS Statistics 27, in sicer t-test za dokazovanje razlike v starosti ob diagnozi med nosilkami in nenosilkami PR/VP.

Za testiranje za zarodne patogene različice bolnic z rakom jajčnikov smo uporabili panel genov (HBOC panel): ATM, BRCA1, BRCA1_5UTR, BRCA2, BRCA2_5UTR, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 in TP53.

Pozitivna družinska anamneza v analizi pomeni, da je v družini vsaj eden od krvnih sorodnikov v prvem in drugem kolenu zbolel za sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC), kot so rak dojke, jajčnikov, prostate, trebušne slinavke.

Med sekundarne najdbe štejemo vse PR/VP na genih, ki niso v HBOC-panelu, smo jih pa poročali na genetskem izvidu. Gre za gene, katerih genetske okvare niso nujno neposredno povezane z osnovnim razlogom za testiranje. Če te najdbe vplivajo na obravnavo posameznika in preventivne ukrepe, pa jih v soglasju s

Slika 2: Shema klinične poti za genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom.



testirancem tudi poročamo.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO-0025/2020).

REZULTATI

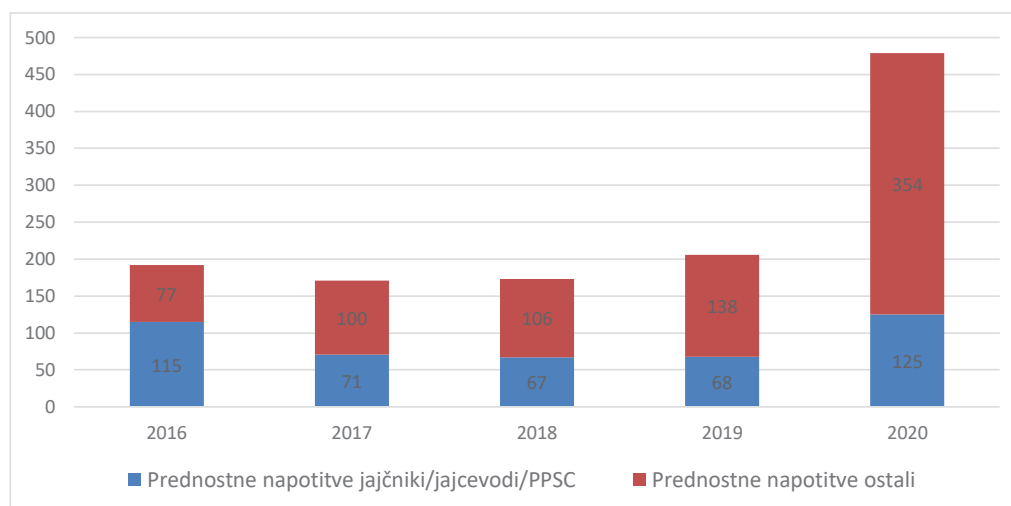
Trend napotitev – prednostne napotnice

V obdobju med letoma 2016 in 2020 je Oddelek za onkološko klinično genetiko OIL prejel 1221 prednostnih napotitev za genetsko svetovanje in testiranje. Od teh je bilo 446 bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, 775 pa bolnikov z drugimi raki.

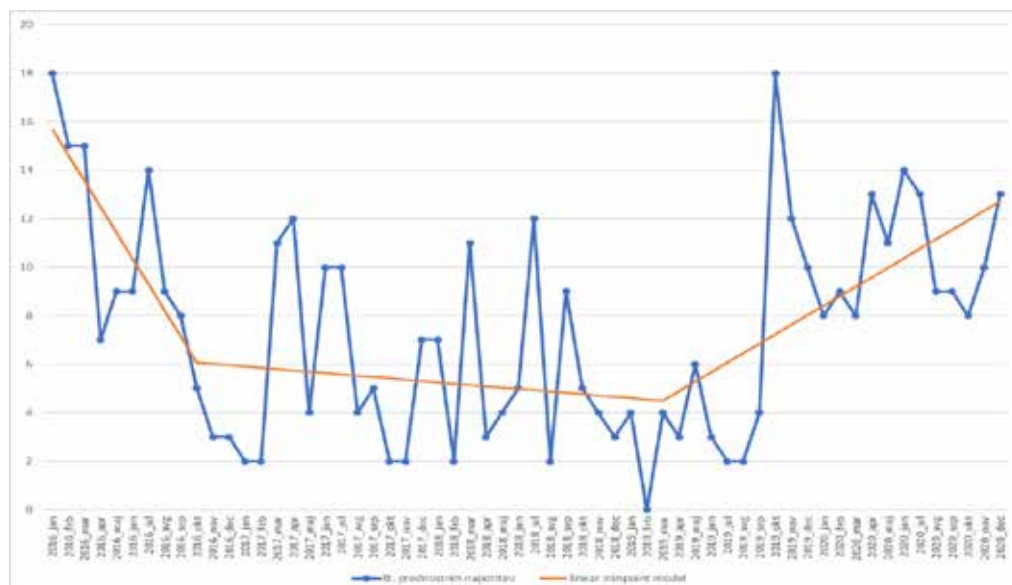
Slika 3 prikazuje vse prednostne napotitve na onkološko genetsko svetovanje in testiranje med letoma 2016 in 2020 glede na diagnozo (prednostne napotitve raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC in druge prednostne napotitve). Število vseh prednostnih napotitev se je iz leta v leto nekoliko spreminjalo. Po letu 2017 beležimo skupni porast napotitev. Največji skupni porast je bil v letu 2020, ko je bilo število prednostnih napotitev 132 % večje kot leto prej. Največji porast prednostnih napotitev vseh diagnoz raka, razen raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC, se je zgodil leta 2020, in sicer je bilo 157 % več napotitev kot leta 2019.

Število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC je začelo naraščati marca 2019, kar je razvidno iz slike 4.

Slika 3: Prednostne napotitve na onkološko genetsko svetovanje in testiranje v obdobju 2016 - 2020 glede na diagnozo.



Slika 4: Število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje in testiranje po posameznih mesecih od leta 2016 do 2020 s trendno črto.



Slika 4 prikazuje število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje in testiranje po posameznih mesecih od leta 2016 do 2020. Z uporabo regresijske analize smo dokazali, da se je trend prednostnih napotitev obrnil navzgor in začel naraščati od marca 2019 ($p < 0,003$), s 7,7-odstotnim letnim prirastkom (95 % IZ 3,6 do 12,0; $p < 0,001$). Do marca 2019 pa je bil trend rahlo padajoč s 3,1-odstotnim letnim upadom (95 % IZ -4,8 do -1,4; $p = 0,001$).

Analiza značilnosti in rezultatov genetskega testiranja vseh bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC ne glede na vrsto napotitve

Med januarja 2016 in decembra 2020 je bilo napotenih skupno 772 bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC. V to skupino so bile vključene bolnice z redno in prednostno napotitvijo.

Graf 5 prikazuje starostno strukturo (starost ob diagnozi) napotenih bolnic. Največ bolnic je bilo napotenih v starostni skupini 60–69 let (241 bolnic), sledi ji skupina bolnic iz starostne skupine 50–59 let.

Tabela 1 prikazuje število bolnic glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi. Največ bolnic je bilo napotenih z diagnozo raka jajčnikov, najmanj pa s PPSC. Najmlajša bolnica z rakom jajčnikov je zbolela pri 18 letih, najstarejša bolnica z rakom jajčnikov pa pri 89 letih. Bolnice z rakom jajčnikov, ki so zbolele, so bile mlajše kot druge, mediana starost pri njih je 59 let, bolnice s PPSC pa starejše, mediana starosti pri njih je 64,5 leta.

Stopnja detekcije PR/VPR

Od vseh 772 napotenih bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC jih je bilo 735 testiranih, preostalih 37 zaradi različnih razlogov nismo testirali. Netestirane bolnice so v nadaljevanju izključene iz analize podatkov.

Med vsemi testiranimi bolnicami med letoma 2016 in 2020 so pri 206 (28 %) odkrili, da so nosilke zarodnih PR/VPR v vsaj enem od analiziranih genov. Število nosilk po posameznih genih je prikazano v tabeli 2, poročane so tudi sekundarne najdbe.

Slika 5: Starostna struktura testiranih bolnic (starost ob diagnozi) z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v obdobju med 2016 – 2020.

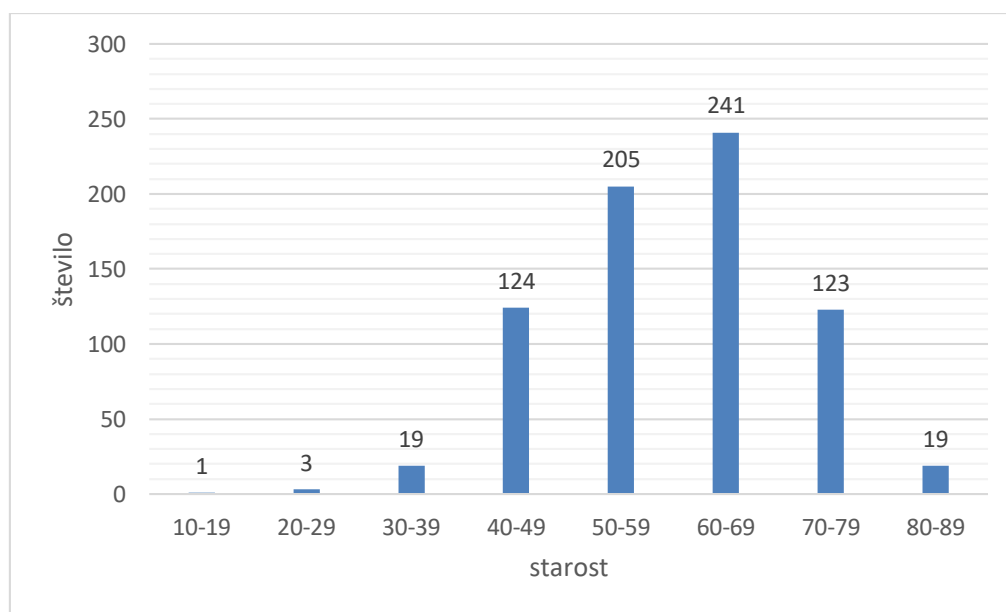


Tabela 1: Število vseh napotenih bolnic glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi.

Diagnoza	n	Starost ob dg (min)	Starost ob dg (max)	Starost ob dg (povprečje)	Starost ob dg (mediana)
rak jajčnikov	606	18	89	58,4	59
PPSC	50	41	84	64,6	64,5
rak jajcevodov	116	27	87	62,8	62
Skupaj	772	18	89	59,5	60

Tabela 2: Število nosilk zarodnih PR/VPR po posameznih genih.

Gen	n
BRCA1	121
BRCA2	47
RAD51C	7
ATM	6
BRIP1	5
MUTYH	4
PALB2	3
CHEK2	3
APC	2
NBN	1
BRCA1 + APC	1
ATM + RAD51C	1
PMS2	1
BRCA1 +SDHB	1
RAD51D	1
FH	1
LZTR1	1
Skupaj	206

Največ bolnic je nosilk zarodnih PR/VPR v genih BRCA1 (123) ter BRCA2 (47), kar skupno pomeni 83 % vseh nosilk zarodnih PR/VPR ter 23 % vseh testiranih bolnic. Preostalih 17 % bolnic je nosilk PR/VPR na drugih genih iz panela, 3 bolnice so dvojni heterozigoti (ATM + RAD51C, BRCA1 + APC, BRCA1 + SDHB).

Starost nosilk PV/VPR ob diagnozi

Ob diagnozi so bile nosilke v povprečju stare 56,4 leta (mediana 55 let). Med nosilkami PR/VPR so bile najmlajše bolnice z rakom jajčnikov (povprečna starost 54,8 leta), v tej skupini je tudi zbolela najmlajša, in sicer pri 28 letih. Najstarejše pa so bile bolnice s PPSC (povprečna starost 67 let) (tabela 3).

Od vseh 206 nosilk s PR/VPR je bilo 36 takšnih, ki so imele eno dodatno diagnozo raka, pri 13 bolnicah pa smo poleg raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC postavili še dve drugi diagnozi raka. Najpogostejše so poleg raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC bolnice zbolele še za enostranskim rakom dojke, na drugem mestu je obojestranski rak dojke.

Razlike med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VPR nimajo

Analizirali smo tudi razlike med nosilkami PR/VPR in nenosilkami glede na starost ob diagnozi. Nosilke PR/VPR so zbolele statistično značilno mlajše kot nenosilke (56,4 leta proti 60,8 leta, $p < 0,001$).

Družinska anamneza in prisotnost PR/VPR pri bolnicah

Pri vseh bolnicah z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so nosilke zarodnih PR/VPR, jih je imelo pozitivno družinsko anamnezo 69,4 %. Delež bolnic z družinsko obremenitvijo je bil med tistimi, ki niso nosilke PV/VPR, 51,2-odstoten. Če se osredotočimo na nosilke PR/VPR v genih BRCA1/2, lahko ugotovimo, da ima 26,5 % nosilk negativno družinsko anamnezo. Pri drugih nosilkah PR/VPR v genih iz panela HBOC (36 bolnic) te razlike ne beležimo. Pri njih je pozitivna in negativna družinska anamneza prisotna v enakem deležu.

RAZPRAVA

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje omogočamo na OIL že od leta 1999. V tem času je prišlo do številnih posodobitev indikacij za test in molekularnogenetskih laboratorijskih tehnik določanja genetskih okvar (11,12,13). Prav tako smo lahko z vsakim letom omogočili test za okvare različnih genov, ki pomenijo tveganje za raka, večjemu številu posameznikov. Napredku primerno smo tako spreminjali in dopolnjevali klinične poti in smernice obravnave genetsko obremenjenih v skladu z mednarodnimi priporočili. Po začetku testiranja za HBOC za okvare v genih BRCA1/2 so onkološki kirurgi k nam najpogostejše napotili bolnice z diagnozo raka dojke, saj so želeli ob terapevtski operaciji opraviti tudi preventivno. Omejitve so bili v tistem času predvsem zelo zamudni tehnični postopki genetskega testiranja. Tako smo hitro testiranje lahko sprva omogočili le bolnicam, ki so prihajale iz družin z znano PR/VPR. Pozneje so se časi od odvzema krvi do rezultata genetskega testiranja zelo skrajšali zaradi sodobnih molekularnogenetskih diagnostičnih metod. Trenutno so od tri do štiri tedne v primeru, ko je izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Prav zaradi te velike prednosti smo lahko ob novi indikaciji prednostnega/hitrega testiranja, ko je izvid pomemben za sistemsko onkološko zdravljenje, genetsko testiranje omogočili vsem, ki to potrebujejo.

Cilj naše raziskave je bil oceniti trend napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja. Na primeru raka jajčnikov smo želeli oceniti stopnjo detekcije PR/VPR pregledovanih genov ter raziskati razlike v starosti ob diagnozi in družinski anamnezi rakov med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VPR nimajo. Na podlagi teh analiz smo

Tabela 3: Število nosilk PR/VPR glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi.

Diagnoza	n	Starost ob dg (min)	Starost ob dg (max)	Starost ob dg (povprečje)	Starost ob dg (mediana)
rak jajčnikov	157	28	81	54,8	54
PPSC	12	55	84	67,0	66,5
rak jajcevodov	37	38	80	59,8	61
Skupaj	206	28	84	56,4	55

izdelali novo klinično pot prednostne obravnave bolnic z rakom jajčnikov in pripravili predlog za druge diagnoze raka.

Med letoma 2016 in 2020 je Oddelek za onkološko klinično genetiko OIL prejel 1221 prednostnih napotitev za genetsko svetovanje in testiranje za bolnike z različnimi diagnozami raka (rak jajčnikov, dojk, prostate, trebušne slinavke). Od teh je bila več kot tretjina (446) bolnic z epitelijem nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC. Tako visok odstotek je bilo pričakovati, saj so bile skoraj vse bolnice z novo diagnozo raka jajčnikov v tem obdobju poslani na OIL na genetski test.

Število vseh prednostnih napotitev se je nekoliko razlikovalo iz leta v leto in po letu 2017 beležimo skupni porast napotitev, največji (132 %) prav med letoma 2019 in 2020, in to kljub epidemiji covid-19, saj onkološke zdravstvene oskrbe za zdravljenje med prvo razglasitvijo epidemije in tudi pozneje nismo prekinjali. Če izključimo bolnice z rakom jajčnikov, se je trend napotitev drugih prednostnih bolnikov/obravnav močno povečal prav med letoma 2019 in 2020, in sicer za 157 %. V tem času smo namreč v skladu s smernicami genetsko testiranje v večjem številu lahko omogočili bolnicam z metastatskim rakom dojk, prostate in trebušne slinavke (8).

Število prednostnih napotitev bolnic z epitelijem nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC je začelo naraščati marca 2019 (trend 8,7-odstotnega letnega prirastka), potem ko smo med letoma 2016 in 2018 imeli manjši, 1,7-odstotni letni upad. Malenkosten padec in nato porast je bilo pričakovati, saj smo večino žensk, ki so zbolele v preteklosti in so potrebovale izvid za zdravljenje ob ponovitvi bolezni, do 2016 že testirali v dveh predhodnih letih (od 2014). Pozneje smo testirali samo še nove primere raka jajčnikov, torej ob diagnozi. Po letu 2019 je na področju zdravljenja raka jajčnikov prišlo do sprememb. Raziskave so pokazale, da je v nekaterih primerih smiselno zaviranje PARP predpisati že ob primarnem zdravljenju raka jajčnikov, zato so bile od leta 2019 k nam napotene skoraj vse bolnice z novopostavljeno diagnozo raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Sloveniji. Sklepamo lahko, da so se tudi bolnice, ki bi v prejšnjih letih zavrnile genetsko testiranje ob postavljeni diagnozi in bi se zanj odločile le ob ponovitvi bolezni, zaradi možnosti takojšnjega zdravljenja v večjem deležu odločile za obravnavo pri nas.

Stopnja detekcije PR/VPR za vse pregledovane gene med vsemi testiranimi bolnicami z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v obdobju med letoma 2016 in 2020 je bila 28-odstotna, kar je nekoliko več, kot je zaslediti v literaturi (14,15). Večina pozitivnih (83 %) je nosilk zarodnih PR/VPR v genih BRCA1/2. Upoštevajoč le gene BRCA1/2, je stopnja detekcije PR/VPR 23-odstotna (170/735), kar je več, kot so poročali drugi raziskovalci (14,15). Večjo stopnjo detekcije PR/VPR ugotavljamo že od začetka genetskih testiranj za HBOC in razlogov za to še ne poznamo. Možno je, da je v naši populaciji nekoliko večja prevalenca okvar BRCA1/2, kar bi lahko raziskali s populacijsko prevalenčno raziskavo, ki pri nas še ni bila opravljena.

Imeli smo tudi tri bolnice, ki so bile nosilke PR/VPR dveh genov (najdeni kot dodatne, sekundarne najdbe in smo jih skladno z SOP tudi poročali) (16). Identifikacija teh tako imenovanih dvojnih heterozigotov je pomembna, saj lahko bolnicam poleg načrtovanja zdravljenja omogočimo tudi bolj natančne preventivne ukrepe glede na najdbe in priložnost za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov.

Nosilke zarodnih PR/VPR so pogosteje zbolele za rakom dojk kot druge bolnice, kar je skladno z že znano obremenitvijo okvar BRCA1/2. Prav tako smo ugotovili, da nosilke PR/VPR z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC zbolejajo statistično značilno mlajše

kot nosilke ($p < 0,001$), in sicer 4,4 leta prej, kar so poročali tudi drugod (17).

Še pred nedavnim je veljalo, da je pri bolnicah z rakom jajčnikov in negativno družinsko anamnezo manjša verjetnost, da so nosilke PR/VPR BRCA1/2, zato genetskega testiranja v teh primerih nismo opravljali. Zadnje raziskave, vključno z našo, pa ugotavljajo, da je verjetnost prisotnosti PR/VPR tudi pri teh bolnicah večja od 10 % (14,15). Na OIL beležimo velik odstotek nosilk PR/VPR v BRCA1/2, ki imajo negativno družinsko anamnezo, in sicer 26,5 %. Za vse te bolnice do leta 2014 ni bilo možnosti zgodnjega odkrivanja raka dojk ter kaskadnega testiranja, ki bi njihovim krvnim sorodnicam, še preden bi zbolele, omogočil preventivne ukrepe, vključno s preventivno odstranitvijo jajčnikov in jajcevodov.

Pričujoča analiza potrjuje pomen genetskega presejanja onkoloških bolnikov z raki, za katere so znani geni, ki so povezani z družinskimi oblikami raka. Identifikacija nosilcev PR/VPR ni pomembna le za načrtovanje njihovega zdravljenja, temveč tudi za načrtovanje kaskadnega testiranja in uvedbo preventivnih ukrepov pri njihovih svojcih. Nove klinične poti, ki jih opisujemo v članku, omogočajo hitro in kakovostno obravnavo ter pravočasno predajo rezultatov. Prav tako omogočajo informirano odločanje o genetskem testiranju in soodločanje o preventivnih ukrepih pri bolnikih in njihovih krvnih sorodnikih.

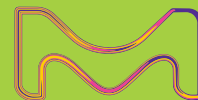
LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2807-16. doi: 10.1002/cncr.21536.
3. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):353-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun 29;474(7353):609-15. doi: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature*. 2012 Oct 11;490(7419):298.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebisi V, Penson RT, Oza AM et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510.
7. Klinična pot – Prednostno genetsko testiranje na zarodne mutacije pri bolnikih z metastaskim rakom prostate/pankreas/dojke, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka s PAPR inhibitorji. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Pridobljeno 1.10.2021 s spletne strani <https://www.onko-i.si/klinicne-poti>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer version 1. 2022. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>.
9. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
10. Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonealnim seroznim karcinomom. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Pridobljeno 1.10.2021 s spletne strani <https://www.onko-i.si/klinicne-poti>.
11. Strojnik K, Krajc M, Dragos VS, Stegel V, Novakovic S, Blatnik A. Genetic testing results in Slovenian male breast cancer cohort indicate the BRCA2 7806-2A > G founder variant could be associated with higher male breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(3):811-820. doi: 10.1007/s10549-021-06224-5.
12. Novaković S, Milatović M, Cerkovnik P, Stegel V, Krajc M, Hočevar M et al. Novel BRCA1 and BRCA2 pathogenic mutations in Slovene hereditary breast and ovarian cancer families. *Int J Oncol*. 2012;41(5):1619-27. doi: 10.3892/ijo.2012.1595.
13. Krajc M, Teugels E, Zgajnar J, Goelen G, Besic N, Novakovic S et al. Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families. *BMC Med Genet*. 2008 10;9:83. doi: 10.1186/1471-2350-9-83.
14. Piedimonte S, Power J, Foulkes WD, Weber E, Palma L, Schiavi A et al. BRCA testing in women with high-grade serous ovarian cancer: gynecologic oncologist-initiated testing compared with genetics referral. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1757-1761. doi: 10.1136/ijgc-2020-001261.
15. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, Rusev B, Luchini C, Cataldo I et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget*. 2016 12;7(2):1076-83. doi: 10.18632/oncotarget.6834.
16. Proces dela v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Interni dokument SOP – 587 – 5030 – Verzija 2 / 26.09.2019. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
17. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S et al. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):562-94. doi: 10.6004/jnccn.2010.0043.

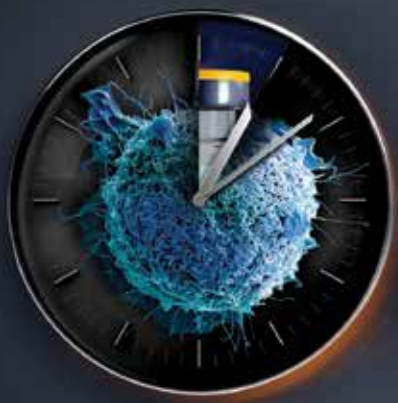
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© 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/>



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje Skratšani povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protitelo.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotsičnih 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 dlan in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerno reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Samo za strokovno javnost.

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

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Predsimpltomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov

The uptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome

Babuder Barbara¹, Hotujec Simona¹, Blatnik Ana¹,
Strojnik Ksenija¹, Banjac Marta¹, Novaković Srdjan²,
Krajc Mateja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. sc., B. Mateja Krajc, dr. med.

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 7.10.2021

Sprejeto / Accepted: 28.10.2021

doi:10.25670/oi2021-013on

IZVLEČEK

Izhodišče: Kaskadno testiranje je testiranje svojcev prvega dokazanega nosilca patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) določenega gena v družini. Uspešnost preventive rakavih bolezni v družini, v kateri je ugotovljena PR/VPR, je odvisna od identifikacije tistih krvnih sorodnikov, ki so prav tako nosilci družinske genetske okvare, pa sami še niso zboleli. Število krvnih sorodnikov iz družin z dednim sindromom za raka dojk in/ali jajčnikov (HBOC), ki se v sklopu obravnave na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) odločijo za predsimpltomatsko svetovanje in testiranje po novoodkriti PR/VPR v družini, je trenutno neznano.

Namen: Namen raziskave je bil ugotoviti število krvnih sorodnikov, ki so se odločili za predsimpltomatsko testiranje, ko je bila v družini dokazana PR/VPR v genu BRCA1 in/ali BRCA2, in analizirati njihove značilnosti.

Metode: Analizirali smo podatke, ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL med letoma 1999 in 2020, o testiranih in njihovih družinskih članih. Uporabili smo deskriptivne statistične metode.

Rezultati: Med 5158 napotenimi družinami s sumom na HBOC smo odkrili 785 BRCA1 in BRCA2 pozitivnih, kar pomeni 15,2 %. Od vseh 785 pozitivnih družin se pri 27 % (212/785) družin

za genetsko svetovanje še ni odločil nihče od svojcev. V družinah, kjer so se svojci odločili za posvet (573 družin), se jih je 79 % oglasilo v prvih 12 mesecih od razkritja pozitivnega rezultata prvemu testiranemu. V teh 573 družinah se je skupno 1731 oseb odločilo za predsimpltomatsko testiranje, od tega je bilo 80,3 % žensk. Povprečno število krvnih sorodnikov, ki so se med letoma 1999 in 2020 odločili za predsimpltomatsko svetovanje in testiranje, je dva (2,21) na družino. Če odštejemo družine, v katerih se ni javil nihče od svojcev, pa so se javili povprečno trije (3,02) svojci na družino, torej so poleg nosilca družine na posvet prišli vsaj še trije.

Zaključek: Kaskadno testiranje je uspešen način ugotavljanja nosilcev PR/VPR v družini in v populaciji. Trenutno je edini dokazano uspešen način, s katerim lahko zdravim, bolj ogroženim posameznikom omogočimo preventivne ukrepe preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka, s čimer dokazano podaljšujemo življenje. Možnost za odločitev o preventivnih ukrepih bi morali tako imeti vsi krvni sorodniki ob pozitivnem rezultatu prvega testiranega. Treba bo raziskati, zakaj se pri slabši tretjini pozitivnih družin ni javil noben družinski član in kako lahko še izboljšamo klinične poti, da bi povečali odziv svojcev.

Glavne besede: genetsko, kaskadno testiranje, dedni sindrom raka dojk in jajčnikov, HBOC, krvni sorodnik, BRCA 1, BRCA 2, gen, informiranje

ABSTRACT

Starting point: Cascade testing is the testing of relatives of the first proven carrier of a pathogenic variant / probable pathogenic variant (PR / VPR) of a particular gene in a family. The success of cancer prevention in a particular family where a PR / VPR is detected depends on the identification of those blood relatives, who are also carriers of the familial variant but have not yet developed cancer. The number of blood relatives from families with hereditary breast and / or ovarian cancer syndrome (HBOC), who decide to undergo presymptomatic counselling and testing for a newly discovered PR / VPR in their family at the Institute of Oncology Ljubljana (OIL), is currently unknown.

Aim: The aim of the study was to determine the number of blood relatives who opted for presymptomatic testing when a PR / VPR was detected in BRCA1 and / or BRCA2 genes in the family and to analyse their characteristics.

Methods: We analysed data on patients and their family members obtained from the database of the Cancer Genetics Clinic at the OIL, who underwent testing between 1999 and 2020. We used descriptive statistical methods.

Results: Among 5158 referred families tested for HBOC, 785 carriers of BRCA1 and BRCA2 were detected, representing 15.2%. In 27% of 785 positive families (212/785) no family members opted for cascade testing to date. In the families where relatives decided to consult our cancer genetics clinic (573 families), 79% of them came within the first twelve months from the disclosure of a positive result to the index case. In these 573 families, a total of 1731 people opted for presymptomatic testing, of which 80.3% were women. The average number of blood relatives, who opted for presymptomatic counseling and testing between 1999 and 2020 is 2.21 per family (index case excluded). If we exclude families in which none of the relatives came for an assessment, an average of 3.02 relatives per family opted for cascade testing.

Conclusion: Cascade testing is a good way to identify PR / VPR carriers in the family and in the population. At present, it is practically the only way to identify healthy at-risk individuals and offer them prevention and early detection of cancer, which have been proven to prolong lives. Thus, all blood relatives should be able to choose preventive measures when there is a proven cancer predisposition in the family. In the future, we have to investigate why almost one third of positive families opt out of cascade testing and how we may further improve clinical pathways to increase the genetic testing/counselling uptake.

Keywords: genetic, cascade testing, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC, blood relative, BRCA1, BRCA2, gene

UVOD

Na Oddelku za onkološko klinično genetiko in Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) že 22 let obravnavamo osebe, za katere obstaja večja verjetnost, da so nosilci zarodnih okvar v genih, povezanih s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC). Odkrivanje nosilcev okvar oziroma patogenih ali verjetno patogenih različic (PR/VPR) v teh genih ima velik pomen za zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka dojke in/ali jajčnikov ter drugih vrst raka, ki se lahko pojavljajo v sklopu HBOC (na primer rak prostate, trebušne slinavke). V zadnjih letih je zaradi razvoja tarčnih zdravil genetski izvid lahko poleg preventivne pomemben tudi za načrtovanje sistemskega zdravljenja pri bolnikih z rakom (1, 2, 3).

Za HBOC so najpogostejše odgovorne PR/VPR v genih BRCA1 in BRCA2. V družinah, kjer se pojavlja rak dojke ali rak jajčnikov,

pa lahko zaznamo/dokažemo tudi PR/VPR v drugih genih, na primer: PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1, TP53, PTEN, STK11, BARD1 in CDH1.

V družinah, kjer se deduje PR/VPR v genu BRCA1, več članic ene družine že pred 50. letom zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov. Pri nosilcih PR/VPR je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke do 80. leta starosti, okoli 72-odstotna (pri ženski brez mutacije okoli 10-odstotna), in za rakom jajčnikov okoli 44-odstotna (pri ženski brez PR/VPR 1- do 2-odstotna). Tudi pri nosilkah okvarjenega gena BRCA2 beležimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka dojke do 80. leta starosti je pri nosilkah PR/VPR v genu BRCA2 sicer nekoliko manjša kot pri BRCA1 in znaša okoli 69 %, prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko manjša kot pri BRCA1, in sicer okoli 17-odstotna. PR/VPR v genu BRCA2 pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke in raka prostate pri moških. PR/VPR v genu BRCA2 so lahko povezane s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka, na primer raka trebušne slinavke (2). Glede na navedeno je zato izjemnega pomena odkriti vse tiste posameznike, ki so genetsko okvaro podedovali, in jim omogočiti vključitev v program preventivnih pregledov in ukrepov (tabela 1) (4).

Ženske nosilke PR/VPR imajo lahko preglede v presejalnih ambulantah na OIL, kjer lahko prav tako opravijo preventivne operacije po predhodni obravnavi ustreznega specialista in obravnavo pri kliničnem psihologu (5).

Tabela 1: Pregled preventivnih ukrepov pri nosilkah BRCA1/2.(4)

Možni preventivni ukrepi pri nosilkah okvar genov BRCA1/2	
•	samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke
•	klinični pregled dojke vsakih 6 mesecev od 25. leta (priporočilo ni podprto z dokazi)
•	od 25. leta dalje: letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa)
•	od 30. leta dalje: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa
•	profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)
•	profilaktična adnektomija med 35. – 40. letom (BRCA1 nosilke) ali 40. – 45. letom (BRCA2 nosilke)
•	do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
•	ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno)
•	drugi preventivni ukrepi glede na najdeno okvaro
•	zdrav življenjski slog ter sodelovanje v populacijskih presejalnih programih za raka
•	možnost predkonceptijske genetske obravnave zaradi sicer majhne možnosti avtosomno recesivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih

Odkrivanje novih družin in posameznikov z genetskimi okvarami za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov

Na genetski posvet in testiranje najprej povabimo tistega družinskega člana, pri katerem je verjetnost, da bomo našli zarodno genetsko okvaro, največja. Na onkološko genetski posvet je zato smiselno napotiti posameznike, ki izpolnjujejo merila, navedena v tabeli 2 (2,4).

Pomen kaskadnega genetskega testiranja pri odkrivanju nosilcev PR/VPR

Predsimptomatsko genetsko testiranje posameznikov iz družin, v katerih je potrjena prisotnost PR/VPR genov BRCA1/2, omogoča vsem, ki so okvaro podedovali, individualizirano presejanje in možnost preventivnih operacij (6, 7, 8, 9, 10).

Kaskadno testiranje, tj. testiranje družinskih članov, ko je enkrat v družini dokazana PR/VPR, je učinkovit način iskanja predsimptomatskih nosilcev dednih okvar, ki pomenijo visoko tveganje za razvoj raka. Tem posameznikom lahko ob prisotnosti družinske okvare/PR/VPR ponudimo možnost izvajanja preventive, bodisi s sledenjem oziroma presejanjem bodisi s preventivnimi operativnimi posegi, ki dokazano podaljšujejo življenje (11). Prav tako je pomembna izključitev PR/VPR pri družinskem članu, saj s tem zmanjšamo zaskrbljenost in nepotrebne zdravstvene posege. Vsem bližnjim krvnim sorodnikom nosilca PR/VPR, kot so starši, sorojenci in polnoletni otroci, lahko svetujemo, da opravijo genetsko svetovanje in testiranje. S testiranjem tako ugotovimo, ali so okvaro podedovali ali ne. Pri genih BRCA1/2 gre za avtosomno dominantno dedovanje in je verjetnost, da bo potomec podedoval okvaro od starša, 50-odstotna.

Kadar odkrijemo novo družino, v kateri se lahko deduje PR/VPR, je zelo pomembno, kako bo prvi testirani oziroma nosilec družine (*angl. proband, index case*) to informacijo posredoval svojim krvnim sorodnikom. Zakonodaja Republike Slovenije ne omogoča, da bi nosilec zdravstvene dejavnosti sam obveščal ali vzpostavil stik s sorodniki nosilca genetske okvare. Genetski svetovalec mora nosilcu PR/VPR pojasniti pomen te najdbe, kar je zelo pomembno tako zanj kot za njegove krvne sorodnike. Kakovost informacij, ki jih posameznik prejme na genetskem svetovanju, pomembno vpliva na njegovo odločitev o obveščanju svojcev. Moramo pa ob svetovanju upoštevati tudi možnost, da vsi posamezniki ne želijo deliti svojega izvida drugim članom družine in se nekateri sorodniki za testiranje ne bodo odločili, tudi če za izvid izvejo (12).

Namen naše raziskave je bil oceniti povprečno število krvnih sorodnikov, ki so se odločili za predsimptomatsko genetsko svetovanje in testiranje za novoodkrita PR/VPR v genih BRCA1/2 pri prvem testiranem v družini, in analizirati njihove značilnosti (spol, povprečna starost, prisotnost diagnoz raka, čas do odločitve za posvet in test).

Metode

Retrospektivno analizo podatkov o posameznikih, ki smo jih na OIL testirali ob sumu na HBOC med letoma 1999 in 2020, smo opravili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel in deskriptivne statistične metode.

Raziskavo sta odobrili Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in Etična komisija OIL (ERIDNPVO-0025/2020).

Tabela 2: Merila napotovanja na genetski posvet ob sumu na dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov.(2)

Onkološki bolniki - zadostuje eno od spodnjih meril:	Na posvet je smiselno napotiti tudi zdravo osebo (še posebej, če so vsi zboleli za rakom že pokojni), ki ima v družini:
posameznik z znano mutacijo v družini;	• dokazano znano patogeno/verjetno patogeno različico
bolnica z rakom dojke, ki je zbolela pred 45. letom starosti	• sorodnico z rakom dojke pred 45 letom starosti v prvem kolenu
bolnica s trojno negativnim rakom dojke v katerikoli starosti	• sorodnika moškega spola z rakom dojke v prvem kolenu
bolnica z epitelijskim rakom jajčnikov ali jajcevoda ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom	• s sorodnico z rakom jajčnikov v prvem ali drugem kolenu
moški z rakom dojke	• s sorodnico v prvem kolenu z dvojnim rakom dojke, vsaj enim pred 50 letom starosti
bolnica z dvojnim rakom dojke	• dve sorodnici po isti krvni veji z rakom dojke in/ ali jajčnikom v prvem ali drugem kolenu, vsaj ena zbolela za rakom dojke pred 50 letom starosti.
bolnica z rakom dojke, ki ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojke, jajčnikov, pankreasa in /ali raka prostate	
bolnica z rakom dojke, ki ima osebno ali družinsko anamnezo sarkoma mehkih tkiv, osteosarkom, primarni tu CŽS, ali adrenokortikalni karcinom pred 46 letom starosti	
bolnica z rakom dojke, ki ima znake neurofibromatoze tipa 1 (ima kožne madeže barve bele kave, optični gliom, Lischeve noduse, kožne neurofibrome...)	
bolnica z osebno anamnezo raka endometrija in raka ščitnice in /ali makrocefalijo (>58cm) in ali multiple gastrointestinalne hamartrome in/ ali prisotne dermatološke posebnosti	
bolnica/bolnik z rakom, kjer je v tumorju ugotovljena patogeneza različica, ki bi lahko bila zarodna	

Rezultati

Opis vzorca

Med letoma 1999 in 2020 smo na OIL med 5158 testiranimi družinami za HBOC identificirali skupno 785 BRCA1 in BRCA2 pozitivnih družin, kar pomeni 15,2 % vseh testiranih družin.

BRCA1 PR/VPR smo dokazali pri 528 družinah (67,3 %), BRCA2 pri 252 družinah (32,1 %), pri petih družinah (0,6 %) pa smo dokazali patogeno različico tako BRCA1 kot BRCA2.

Vseh obravnavanih članov v 785 družinah s PR/VPR v genih BRCA1 in BRCA2 je bilo 2516, med katerimi je bilo 2144 žensk in 372 moških. Povprečno so bili na družino obravnavani trije družinski člani (3,21). Med vsemi obravnavanimi smo 2460 oseb (97,8 %) genetsko testirali, 56 posameznikov (2,2 %) se za test po posvetu ni odločilo ali pa niso ustrezali kriterijem za testiranje.

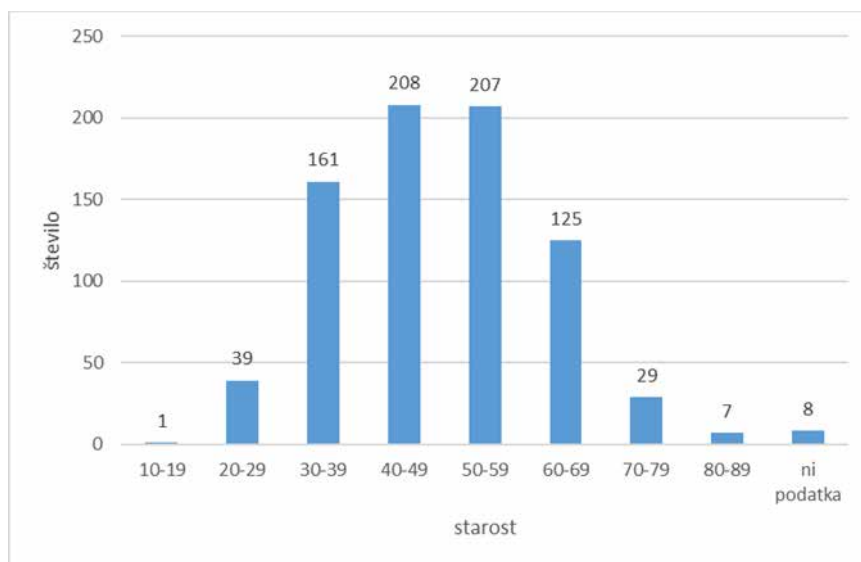
Od vseh 785 pozitivnih družin se pri 212 družinah (27 %) ni javil na posvet še nihče od svojcev, pri preostalih 573 (73 %) pa se je javil vsaj en družinski član.

Nosilci družine in njihove lastnosti (število, spol, povprečna starost, onkološke diagnoze)

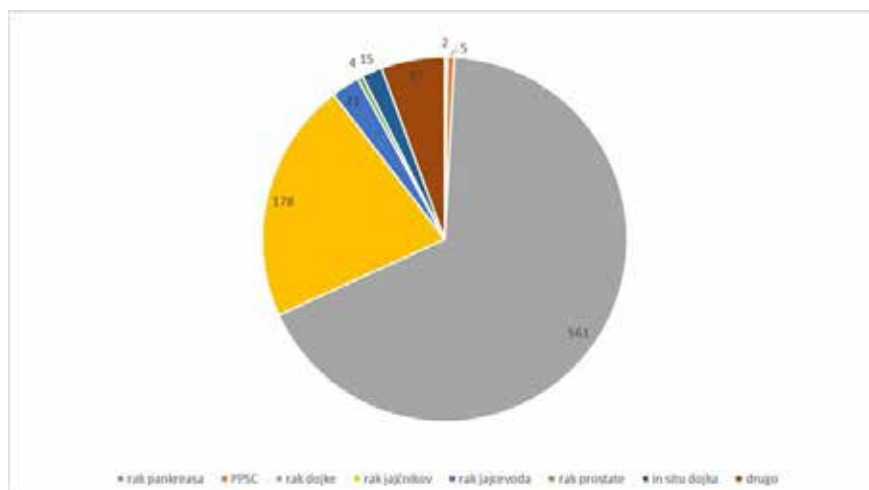
Nosilec družine je prvi testirani član družine, pri katerem smo diagnosticirali PR/VPR. Med 785 nosilci je bilo 753 žensk in 32 moških. Povprečna starost nosilcev ob testiranju je bila 48,8 leta (najmlajši 16, najstarejši 85) (slika 1).

Med nosilci je imelo 642 oseb 833 onkoloških diagnoz. Med njimi je bilo največ oseb z rakom dojk (452), od tega jih je 96 za rakom dojk zbolelo dvakrat in 13 oseb trikrat. Povprečna starost ob diagnozi raka dojk je bila 43,9 leta. 160 nosilcev je imelo dve onkološki bolezni, 30 je imelo tri onkološke bolezni, en nosilec pa je imel štiri onkološke bolezni. Porazdelitev onkoloških diagnoz pri nosilcih družin prikazuje slika 2.

Slika 1: Starostna struktura nosilcev ob testiranju.



Slika 2: Nosilci BRCA1/2 pozitivnih družin glede na onkološke diagnoze.



Sorodniki, ki so se udeležili posveta po razkritju PR/VPRI pri prvem članu družine, in njihove lastnosti (število, spol, povprečna starost, onkološke diagnoze)

V 573 družinah, kjer so se sorodniki odločili za posvet, se jih je skupno posveta udeležilo 1731, od tega več kot tri četrtine žensk (80,3 %).

Povprečno sta se na posvet javila dva sorodnika (2,21), če ne štejemo nosilca družine (1731 iz skupno 785 družin). Če bi upoštevali le družine, pri katerih se je vsaj eden izmed sorodnikov odločil za genetsko obravnavo (teh je bilo 573), pa so prišli na test za znano PR/VPRI povprečno trije krvni sorodniki (3,02) v povprečni starosti 44 let.

Kot je razvidno s slike 3, se je največ oseb javilo v starostni skupini od 30 do 39 let (27,7 %) in v starostni skupini od 40 do 49 (20,8 %).

Starostna skupina oseb, ki so nosilci PR/VPRI genov BRCA1/BRCA2 in še ne potrebujejo aktivnega spremljanja, je pri ženskah do 25 let in pri moških do 35 let. Ne glede na to se je svetovanja v tej starostni skupini udeležilo 157 žensk in 100 moških.

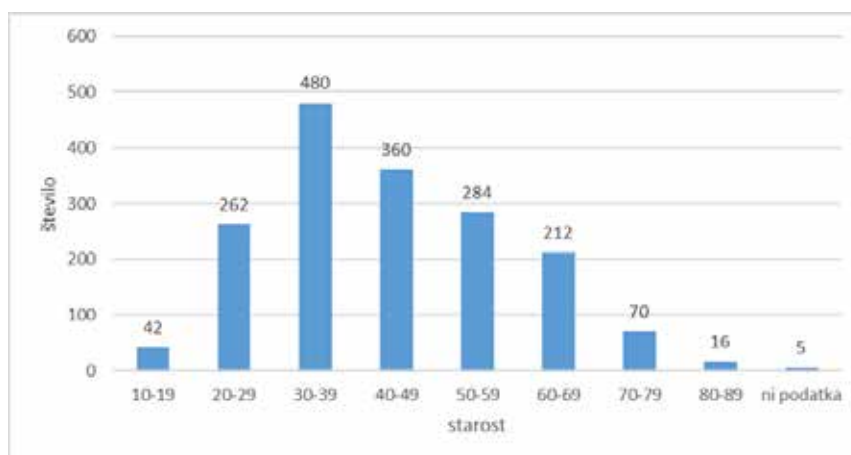
Časovno obdobje od odkritja prvega nosilca PR/VPRI v družini do testiranja preostalih krvnih sorodnikov

Časovno obdobje, znotraj katerega je prvi krvni sorodnik opravil genetsko testiranje po odkritju prvega nosilca PR/VPRI v družini, je povprečno 12,5 meseca (0 mesecev do 196 mesecev).

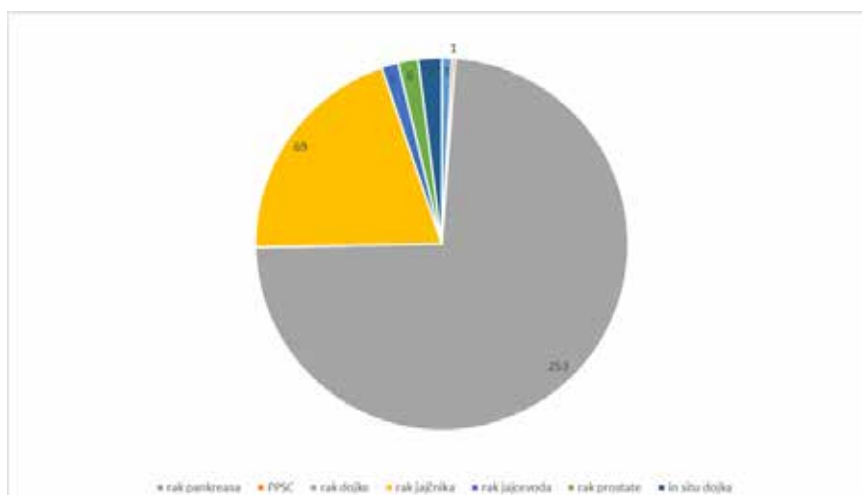
Od skupno 573 obravnavanih sorodnikov se je v 12 mesecih oglasilo 451 posameznikov, kar je 79 % vseh. 117 (20 %) sorodnikov se je za posvet odločilo v časovnem obdobju, ki presega 12 mesecev, za 5 (1 %) oseb nimamo podatka o datumu obiska. Povprečno število mesecev za obravnavo vseh 1731 oseb po diagnozi PR/VPRI prvega testiranega v družini je 30,6 meseca (od 0 mesecev do 232 mesecev).

Od 1731 sorodnikov, ki so se javili na genetsko svetovanje po predaji rezultata nosilcu družine, jih je 344 (19,9 %) imelo vsaj eno onkološko bolezen. Slika 4 prikazuje število onkoloških bolezni, povezanih s HBOC, pri sorodnikih nosilcev družine.

Slika 3: Starostna struktura posameznikov, ki so se odločili za posvet po diagnozi BRCA1/2 PR/VPRI pri nosilcu družine.



Slika 4: Sorodniki nosilcev, ki so prišli na genetski posvet glede na diagnozo.



Razprava

Naša raziskava je proučevala odločitve za kaskadno genetsko testiranje pri družinah s HBOC na OIL in značilnosti obravnavanih posameznikov teh družin. Od 1999 do 2020 smo obravnavali 5158 družin in med njimi odkrili 758 nosilcev PR/VPR v genih BRCA1/2.

Z raziskavo smo želeli analizirati uspešnost kaskadnega testiranja sorodnikov iz družin, v katerih je bila odkrita PR/VPR v genih BRCA1/2. Ko je v določeni družini odkrita PR/VPR, ki ogroža za raka, je namreč zelo pomembno, da ta informacija pride do sorodnikov. Samo tako imajo priložnost, da lahko tudi oni odločajo o genetskem testiranju in posledično možnih preventivnih ukrepih, ki dokazano podaljšujejo življenje (6, 7, 8, 9, 10, 13). Zdravi sorodniki lahko sicer tudi na lastno pobudo stopijo v stik z genetskimi ambulantami in opravijo genetsko testiranje, če pri njih obstaja dovolj velika verjetnost, da so nosilci genetske okvare. Navadno pa na to možnost niti ne pomislijo. Zato je bilo opravljenih že veliko raziskav, kako bi v populaciji zajeli vse tiste, ki so nosilci genetskih okvar in so posledično upravičeni do presejalnih pregledov in preventivnih operacij.

V Sloveniji je identifikacija novih nosilcev PR/VPR možna prek obveščanja že testiranih sorodnikov, pri katerih je ugotovljena PR/VPR. V tujini pa so raziskovali tudi možnost univerzalnega populacijskega genetskega presejanja, torej presejanja vseh v populaciji, ne glede na to, ali je v posameznikovi družini kdo zbolel za rakom ali ne. Kljub raziskovalnim naporom pa za zdaj ostaja to področje še zelo neraziskano in nedorečeno (12, 14, 15, 16, 17, 18). Genetskega presejanja vsaj za zdaj na populacijski ravni ne ponujajo nikjer, čeprav raziskave, ki so bile opravljene o tem, govorijo v korist tovrstnemu testiranju. Nekatere raziskave so se posvetile možnosti univerzalnega testiranja za vse bolnike z rakom (na primer bolnike z rakom dojke, jajčnikov, debelega črevesa), prek katerih bi testiranje ponudili zdravim svojcem. Druge so proučevale populacije, pri katerih je opisana prisotnost tako imenovanih founder mutacij. Taka populacija so na primer Judje Aškenazi, ki imajo desetkrat večjo prevalenco mutacij BRCA kot druge populacije (19, 20). Nekatere raziskave kažejo, da je testiranje okvare v visoko penetrantnih genih, kot so BRCA1 in BRCA2 (ob okvari ogrožata za sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov) ter MLH1 in MSH2 (gena, ki ob okvari ogrožata za sindrom Lynch), vzdržno tudi z vidika stroškov in učinkovitosti (14, 15, 16, 17, 18).

V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila ob sumu na HBOC stopnja detekcije PR/VPR v genih BRCA1/2 pri naših pacientih 15,2 % in je skladna s tem, kar so predhodno poročali v drugih raziskavah (21, 22, 23, 24, 25).

Nekaj več kot dve tretjini vseh družin z BRCA1/2 (67,3 %) beležimo v Sloveniji na račun gena BRCA1. Podobno razmerje med BRCA1/2 beležijo tudi v drugih evropskih državah, razen v Veliki Britaniji in nekaterih skandinavskih državah, kjer je to razmerje obrnjeno in kjer je večja prevalenca nosilcev gena BRCA2 (26).

Po podatkih iz literature je odločitev za kaskadno testiranje razmeroma malo in se delež tistih, ki se zanj odločijo, giblje med 15 % in 50 % vseh ustreznih (12). Stopnja kaskadnega testiranja je tesno povezana z načinom komunikacije in znanjem družinskega člana, ki razkrije to informacijo (12). Naša raziskava je pokazala, da pri 212 (27 %) od 785 družin nihče od krvnih sorodnikov ni prišel na predsimptomatsko genetsko testiranje. Razlogov za to žal ne poznamo. Možno je, da prvi testirani v teh družinah sorodnikov niso želeli obvestiti ali pa so sorodniki testiranje opravili v drugi zdravstveni ustanovi. Možno je tudi, da sorodniki sami niso želeli priti, čeprav jim je bila informacija predana. Glede

na možno slabo napoved določenih diagnoz pri nosilcih obstaja tudi možnost, da so nekateri umrli, preden so imeli možnost o rezultatu testiranja govoriti s sorodniki. Obenem je treba upoštevati specifične posamičnih družin – v nekaterih primerih namreč ni primernih kandidatov za kaskadno testiranje (so še premladi, posvojeni). Vzroke neodzivnosti svojcev bi bilo v prihodnosti smiselno natančneje raziskati.

V družinah, v katerih so se svojci odločili za kaskadno testiranje, so v Sloveniji na posvet v povprečju prišli vsaj trije, kar je podobno, kot so opisovali v drugih raziskavah. V študiji, ki jo je opravil Finlay s sodelavci, ugotavljajo, da je v njihovi kohorti 115 pacientov s patogeno različico BRCA1/2 77 % vsaj enega krvnega sorodnika obvestilo o svojem rezultatu genetskega testiranja, a se je samo polovica vseh obveščenih odločila za genetsko testiranje (27). V drugih raziskavah ocenjujejo, da se samo 9 % krvnih sorodnikov odzove vabilu za genetsko testiranje (28). V družinah, za katere zdravniki pripravijo informativno gradivo, v katerem pojasnijo tveganje in priporočila, povezana z zarodno PR/VPR, in ga sorodnikom posredujejo ali neposredno ali po nosilcu genetske okvare, se stopnja kaskadnega genetskega testiranja skoraj podvoji (28). Nekatere raziskave poročajo, da je pogostost kaskadnega testiranja tudi za 50 % večja, če s sorodniki stopijo v stik zdravniki, ki so obravnavali prvega testiranega (12). Caswell-Jin in sodelavci so uporabili spletno mesto, ki je nosilecem genetske okvare dovoljevalo vabljenje sorodnikov v prvem kolenu na genetsko svetovanje prek elektronske pošte. Genetsko svetovanje prek računalniške povezave pred testiranjem, ki je bilo ponujeno družinskim članom, je v tej študiji dvignilo stopnjo kaskadnega testiranja na 47 % (29). Več aktivnih strategij za doseganje te kritične ciljne skupine krvnih sorodnikov bi bilo treba raziskati in ponuditi tudi pri nas. Stopnja kaskadnega genetskega testiranja je še vedno razmeroma nizka tako pri nas kot v tujini. V naši analizi prav tako nismo proučevali, kakšen odstotek vseh ustreznih v družini se je javil na posvet, kar bo treba raziskati v prihodnjih študijah.

Brez jasne informacije se posameznik ne more informirano odločiti o predsimptomatskem testiranju in preventivnih ukrepih. Ravno zato potekajo razprave, da bi bili zdravstveni delavci tisti, ki bi prenesli informacijo o genetski okvari v družini ogroženim sorodnikom (30). Jacobs s sodelavci je ugotovil, da so sorodniki, ki so jih informirali prvi testirani, imeli veliko manj pravih in natančnih informacij, kot pa tisti, ki so jih informirali zdravstveni delavci z znanjem genetike (30, 31).

Na predsimptomatsko testiranje za HBOC bi morale vplivati premišljene odločitve. Podobno kot v tujih centrih se je tudi pri nas za posvet odločilo mnogo več žensk (80,3 %) kot moških. To lahko povezujemo s tem, da je rak dojke med najpogostejšimi rakavimi obolenji pri ženskah, njegova pojavnost pa se še naprej večja.

V 12 mesecih od razkritja prvega nosilca PR/VPR je opravilo genetsko testiranje več kot polovica krvnih sorodnikov (79 %), kar so raziskovali tudi v tujini in dobili podobne rezultate (6, 27). V raziskavi Griffina na primer opisujejo, da nosilci razkrijejo izvid v pol leta v 80 %, testiranja pa se udeleži 30–40 % tistih, ki so jih sorodniki obvestili (28).

Za kaskadno genetsko svetovanje na OIL se je odločilo 157 žensk, starih do 25 let, in 100 moških, starih do 35 let. To je skupina oseb, ki še ne potrebujejo aktivnega spremljanja. Omenjeni podatek nakazuje, da se mladi želijo informirati, želijo vedeti za svoj izvid, pravočasno ukrepati in nadzorovati svoje zdravstveno stanje. Zanimanje mladih kaže, da se je tej skupini treba približati na njim všečen način.

Zaključek

Ugotovili smo, da se pri 27 % novoodkritih družin ni javil nihče od krvnih sorodnikov. Nekateri nosilci genetskih okvar na BRCA1/2 torej ne prenesajo informacije o možnosti kaskadnega predsimptomatskega testiranja svojim krvnim sorodnikom oziroma se ti na vabilo ne odzovejo. Tako se izgubi možnost preprečevanja raka, presejanja in zgodnjega odkrivanja raka za vse tiste krvne sorodnike, ki bi ob pozitivnem testu imeli možnost odločanja o preventivnih ukrepih. V prihodnje moramo raziskati vzroke za take odločitve in prilagoditi klinične poti tako, da bo odziv svojcev večji in da bodo lahko informirano odločali o preventivnih ukrepih, ki dokazano podaljšujejo življenje pri nosilcih genetskih okvar BRCA1/2.

LITERATURA

1. Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 21.04.2021 spletne strani https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje.
2. Krajc M, Novaković S, Žgajnar J, Blatnik A, Škof E, Vrečar A, et al. Dedni rak dojke in/ali jajčnikov: ambulantna za onkološko genetsko svetovanje. 2. dop. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2017.
3. Onkološki inštitut Ljubljana, Molekularna diagnostika [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 21.04.2021 spletne strani https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 1. 2022. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>.
5. Krajc M, Blatnik A. Dedni dejavniki, povezani z rakom dojke. V: Duratović Konjević A, Borštnar S, urednik. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD, 2019:100-06.
6. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 727: Cascade Testing: Testing Women for Known Hereditary Genetic Mutations Associated With Cancer. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e31-e34. doi: 10.1097/AOG.0000000000002457.
7. Beard VK, Bedard AC, Nuk J, Lee PWC, Hong Q, Bedard JEJ et al. Genetic testing in families with hereditary colorectal cancer in British Columbia and Yukon: a retrospective cross-sectional analysis. *CMAJ Open.* 2020 Oct 19;8(4):E637-E642. doi: 10.9778/cmajo.20190167.
8. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):230-237. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6252. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):312.
9. Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2020 Dec;28(12):1631-1644. doi: 10.1038/s41431-020-00725-5. Epub 2020 Sep 18.
10. Jeong GW, Shin W, Lee DO, Seo SS, Kang S, Park SY et al. Uptake of Family-Specific Mutation Genetic Testing Among Relatives of Patients with Ovarian Cancer with BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Cancer Res Treat.* 2021 Jan;53(1):207-211. doi: 10.4143/crt.2020.364.
11. Kurian AW, Katz SJ. Emerging Opportunity of Cascade Genetic Testing for Population-Wide Cancer Prevention and Control. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1371-1374. doi: 10.1200/JCO.20.00140.
12. Garcia C, Sullivan MW, Lothamer H, Harrison KM, Chatfield L, Thomas MH et al. Mechanisms to increase cascade testing in hereditary breast and ovarian cancer: Impact of introducing standardized communication aids into genetic counseling. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Sep;46(9):1835-1841. doi: 10.1111/jog.14366.
13. Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, Walsh MF, Diaz-Zabala H, Levin JD et al. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1398-1408. doi: 10.1200/JCO.19.02010.
14. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.
15. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:139-153. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007.
16. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:S19-26. doi: 10.1038/ejhg.2016.95.
17. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A et al. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):714-725. doi: 10.1093/jnci/djx265.
18. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. *J Clin Med.* 2020;9(7):2125. doi: 10.3390/jcm9072125.
19. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996 Oct;14(2):185-7. doi: 10.1038/ng1096-185.
20. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1480-90. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1480.
21. Verhoog LC, van den Ouweland AM, Berns E, van Veghel-Plandsoen MM, van Staveren IL, Wagner A et al. Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer.* 2001 Nov;37(16):2082-90. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00244-1.
22. Giannini G, Capalbo C, Ristori E, Ricevuto E, Sidoni T, Buffone A et al. Novel BRCA1 and BRCA2 germline mutations and assessment of mutation spectrum and prevalence in Italian breast and/or ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Nov;100(1):83-91. doi: 10.1007/s10549-006-9225-9.
23. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy.

- Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):577-86. doi: 10.1007/s10549-008-0194-z.
24. de la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer*. 2002 Feb 1;97(4):466-71. doi: 10.1002/ijc.1627.
 25. Meindl A; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer*. 2002 Feb 1;97(4):472-80. doi: 10.1002/ijc.1626.
 26. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406.
 27. Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E, Evans KG, Nathanson KL, Weber BL et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet Test*. 2008 Mar;12(1):81-91. doi: 10.1089/gte.2007.0037.
 28. Griffin NE, Buchanan TR, Smith SH, Leon AA, Meyer MF, Liu J et al. Low rates of cascade genetic testing among families with hereditary gynecologic cancer: An opportunity to improve cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan;156(1):140-146. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.005.
 29. Caswell-Jin JL, Zimmer AD, Stedden W, Kingham KE, Zhou AY, Kurian AW. Cascade Genetic Testing of Relatives for Hereditary Cancer Risk: Results of an Online Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 1;111(1):95-98. doi: 10.1093/jnci/djy147.
 30. Grill K, Rosén A. Healthcare professionals' responsibility for informing relatives at risk of hereditary disease. *J Med Ethics*. 2020 Nov 27;medethics-2020-106236. doi: 10.1136/medethics-2020-106236.
 31. Jacobs C, Dancyger C, Smith JA, Michie S. Accuracy of recall of information about a cancer-predisposing BRCA1/2 gene mutation among patients and relatives. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;23(2):147-51. doi: 10.1038/ejhg.2014.84.

© 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/>

Vpliv epidemije covid-19 na genetsko obravnavo Oddelka za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana

Impact of the covid-19 epidemic on the oncogenetic assessment at the Cancer Genetics Clinic of the Institute of Oncology Ljubljana

Klopčič Natalija¹, Hotujec Simona¹, Kerševan Tina¹,
Blatnik Ana¹, Strojnik Ksenija¹, Krajc Mateja¹

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

Korespondenca: doc. dr. se., B Mateja Krajc, dr. med

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 1.10.2021

Sprejeto / Accepted: 13.10.2021

doi:10.25670/oi2021-014on

IZVLEČEK

Izhodišče: Pandemija covid-19 je v začetku leta 2020 močno omajala temelje zdravstvenega sistema ne samo v Sloveniji, ampak tudi po svetu. Povsem nepričakovano nas je postavila pred izzive, ki so jih prinesli ukrepi za zaježitev te nalezljive bolezni. Z njimi smo se spoprijeli tudi zaposleni na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Ob tem nam je bilo v pomoč učinkovito timsko sodelovanje v kolektivu.

Namen: Ugotoviti vpliv epidemije covid-19 na število napotitev preiskovancev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje, število opravljenih genetskih posvetov ter število prenaročitev in dobljene rezultate primerjati s podatki pred epidemijo ter ugotoviti razliko v povprečni starosti preiskovancev ob napotitvi v obdobju razglasitve prve in druge epidemije.

Metode: Analiza podatkov o številu napotitev, opravljenih genetskih posvetov in številu prenaročanj je bila pripravljena na podlagi podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL z opisno statistiko. Rast opravljenih posvetov smo dokazovali z metodo bivariatne regresije, s t-testom pa primerjavo povprečne starosti preiskovancev ob napotitvi med prvo in drugo razglasitvijo epidemije.

Rezultati: V obdobju prve razglasitve epidemije smo aprila 2020 imeli 78,8-odstotni upad rednih napotitev na genetsko svetovanje in testiranje glede na april 2019. Obenem smo v istem primerjalnem obdobju zabeležili 70,4-odstotni porast prednostnih napotitev. Starostna struktura napotenih preiskovancev se med obdobjema razglasitve epidemije ne razlikuje. V obdobju prve razglasitve epidemije smo opravili skupno 68 % manj genetskih posvetov kot v istem časovnem obdobju leto prej. V obdobju druge razglasitve epidemije smo opravili 12,7 % manj posvetov glede na enako časovno obdobje v letu pred epidemijo. Skupaj je bilo leta 2020 opravljenih 19,4 % genetskih posvetov manj kot leta 2019. V letu 2021 pa bomo napovedno opravili 21,4 % posvetov več kot v letu 2020. Ne glede na vztrajanje epidemije je število prvih posvetov v porastu. V prvem raziskovanem obdobju je bilo skupno prenaročenih 400 preiskovancev, od tega smo jih zaposleni prenaročili 227, kar znaša 55 %. V drugem raziskovanem obdobju je bilo 550 prenaročitev, zaposleni smo jih prenaročili 91, kar znaša 16 %. Več je bilo teh, ki so želeli nov termin ali pa se posveta niso udeležili brez predhodne odpovedi.

Zaključek: Epidemija covid-19 je močno posegla na vsa področja zdravstvenega sistema, kjer smo se bili primorani spopasti z zaježitvenimi ukrepi. Na Oddelku za onkološko klinično genetiko

smo v skladu z uradnimi odloki in priporočenimi ukrepi reorganizirali vsakdanjo prakso. Soočili smo se z novimi izzivi, kot so prenaročanje, telegenetski posveti, delo od doma in uvajanje novih kliničnih poti genetske obravnave. Kljub epidemiji se onkogenetska dejavnost v nasprotju z drugimi evropskimi državami ni ustavila ne v prvem ne v drugem valu epidemije. V letu 2021 beležimo celo porast tako napotovanja zaradi zdravljenja kot tudi števila opravljenih posvetov.

Ključne besede: epidemija, covid-19, genetsko svetovanje in testiranje, napotitve, genetski posveti

ABSTRACT

Starting point: At the beginning of 2020, the covid-19 pandemic shook the health care system to its core, not only in Slovenia, but also around the world. Quite unexpectedly, it presented us with challenges posed by containment measures introduced to curb the spread of this contagious disease. Effective teamwork helped employees of the Department of Oncological Clinical Genetics of the Institute of Oncology Ljubljana (OIL) to overcome these challenges.

Purpose: To determine the impact of the covid-19 epidemic on the number of patient referrals for oncogenetic counselling and testing, the number of genetic consultations performed and the number of rescheduled appointments. We also analysed the age of patients whose appointments were rescheduled in the first and second epidemic wave.

Methods: Analysis of data on the number of referrals, genetic consultations and the number of rescheduled appointments was prepared on the basis of the database of the Department of Oncological Clinical Genetics OIL using descriptive statistics. The increase in consultations was demonstrated by the bivariate regression method. T-test was used to compare the age mean of the subjects at the time of referral between the first and second declaration of the epidemic.

Results: During the first epidemic wave in April 2020 we recorded a 78.8% decrease in regular referrals for genetic counselling and testing compared to April 2019. At the same time, we recorded a 70.4% increase in priority referrals in the same period. The age structure of referred patients did not differ between the two epidemic waves. In the period of the first epidemic wave, we performed 68% less genetic consultations than in the same time period the year before. In the period of the second epidemic wave, 12.7% fewer consultations were held compared to the same period in the year before the epidemic. Overall, 19.4% less genetic consultations were conducted in 2020 than in 2019. In 2021, we are projected to conduct 21.4% more consultations than in 2020. Despite the persistence of the epidemic, the number of first consultations is on the rise. In the first research period, a total of 400 patients had their appointments rescheduled, 227 of these by our department, which is 55%. In the second research period, there were 550 rescheduled appointments, 91 of these by our department, which is 16%. More patients rescheduled their appointment themselves or did not attend the consultation without prior notice in the second epidemic wave.

Conclusion: The covid-19 epidemic severely affected all areas of the health care system that were forced to face containment measures. At the Department of Oncological Clinical Genetics, we reorganized our daily practice in accordance with official requirements and recommended measures. We faced new challenges, such as having to reschedule more appointments, telegenetic consultations, working from home and introducing new clinical pathways for genetic management. Despite the epidemic, oncogenetic services were not suspended in either the first or second epidemic wave, unlike in other European countries. In 2021, we recorded an increase in both referrals and the number of consultations performed.

Keywords: epidemic, covid-19, genetic counselling, referrals, genetic testing

UVOD

Pandemija covid-19 je marca 2020 v vsej svoji razsežnosti dosegla tudi Slovenijo. Na številnih področjih, tako zasebno kot družbeno, smo se bili primorani v zelo kratkem času privaditi na organizacijske spremembe in nove izzive.

Z namenom preprečevanja širjenja okužbe z virusom SARS-CoV-2 in s tem zmanjšanja zbolelosti in smrtnosti zaradi covid-19 so bila po svetu uvedena priporočila, ki na ravni posameznika vključujejo večje zaščitno vedenje, vsesplošno pa sistemske ukrepe za omejevanje števila družbenih stikov v družbi. Ob vsem tem se je zaradi nujne reorganizacije zmanjšala dostopnost do številnih ravni zdravstvenega varstva. Posledično je bilo okrnjeno zgodnje odkrivanje in zdravljenje številnih bolezni, tudi raka (1). Ob prvi razglasitvi epidemije so bili v Sloveniji s sprejetjem odloka vlade odpovedani vsi specialistični pregledi in operativni posegi z izjemo nujnih zdravstvenih storitev in onkoloških storitev (2).

Zaježitveni ukrepi, ki so v veliki meri pripomogli k omejitvi širjenja okužbe, so za onkološke bolnike prinesli tudi negativne posledice, ki se bodo v veliki meri pokazale šele v prihodnosti. Tako so na primer v Sloveniji ukrepi omejevanja gibanja, ukinitve javnega prevoza, uvedba telefonskih konzultacij na vseh ravneh zdravstvenega varstva, začasna ukinitve nenujnih pregledov in presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka brez dvoma pri velikem deležu onkoloških bolnikov vplivali na kasnejšo postavitev diagnoze in s tem na zakasnen začetek zdravljenja rakave bolezni. Ob tem velja poudariti, da je bil pri posameznikih prisoten tudi strah pred okužbo in tako izkazan manjši interes za obisk zdravstvenih ustanov (3).

V skladu z zaježitvenimi ukrepi smo reorganizirali delo na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL), kjer izvajamo genetske posvete za bolnike z rakom in njihove sorce. Poleg razlage pomena genetskega testiranja na oddelku pripravimo tudi individualiziran program preventivnih ukrepov glede na rezultate testiranja in druge nevarnostne dejavnike za raka. Obravnavamo tako bolne posameznike, ki potrebujejo izvid genetskega testiranja za načrtovanje zdravljenja, kot tudi njihove zdrave sorce, pri katerih s pomočjo genetskega izvida lažje ocenimo individualno ogroženost za raka.

V času prve razglasitve epidemije covid-19 je bila vsa onkološka preventivna dejavnost začasno ustavljena z odlokom Ministrstva za zdravje, v času druge razglasitve epidemije pa smo preventivno dejavnost lahko izvajali. V prvem obdobju epidemije smo tako opravljali genetsko obravnavo le pri prednostnih napotitvah, ko je izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Pod preventivno dejavnost uvrščamo zdrave posameznike z obremenilno družinsko anamnezo in bolnike po zaključenem zdravljenju, pri katerih izvid ni pomemben za načrtovanje zdravljenja. Termine, ki so odpadli, smo prestavili v čas po razglasitvi konca epidemije, tudi na delovne sobote.

Vpliv epidemije covid-19 na napotitve in obravnavo onkoloških bolnikov

Rak je epidemija sodobnega časa in v Sloveniji glede na epidemio- loške kazalnike pomeni veliko javnozdravstveno breme. Trenutno je med nami več kot 100.000 ljudi, ki imajo diagnosticirano eno od rakavih bolezni, od tega jih je bila ob postavitvi diagnoze tretjina mlajša od 65 let. Za rakom na leto zbolijo več kot 15.000 Slovencev, med vzroki smrti pa jih zaradi raka umre več kot 6000. Pri moških je rak med vzroki smrti na prvem mestu, pri ženskah pa na drugem (4, 5). Ogroženost z rakom je v zmerem porastu, največja pa je v poznejših letih. Leta 2017 je zbolelo 64 % onkoloških bolnikov in

60 % bolnic po dopolnjenem 65. letu starosti. Zaradi naraščanja starosti slovenskega prebivalstva se ocenjuje, da je zaradi daljše življenjske dobe pričakovati porast novih primerov raka (5).

Ob prvi razglasitvi epidemije je bila celotna preventivna dejavnost zaustavljena za več kot dva meseca. Tako so bili začasno ustavljeni vsi preventivni programi na primarni ravni in vsi trije presejalni programi za raka (program DORA – Državni presejalni program za raka dojk, program ZORA – Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu in program SVIT – Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki) (6).

V okviru Oddelka za onkološko klinično genetiko v tem obdobju nismo obravnavali zdravih posameznikov z obremenilno družinsko anamnezo in bolnikov, ki genetskih izvidov ne potrebujejo za namen zdravljenja. Obenem tudi ambulate, ki so namenjene preventivni obravnavi nosilcem genetskih okvar, v tem obdobju niso opravljale svoje dejavnosti.

Podatki preliminarne analize kažejo, da je v obdobju prve razglasitve epidemije prišlo do upada novoodkritih diagnoz raka do 30 % (7). Ob drugi razglasitvi epidemije v Sloveniji se z Odredbo o začasnih ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacienta ni ukinjalo presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka ter drugih preventivnih zdravstvenih storitev, katerih opustitev bi lahko imela posledice za zdravje pacientov (8). Na Registru raka Republike Slovenije beležijo upad prvih napotitev na onkološke storitve ter upad prijavnice rakave bolezni v aprilu 2020, kar lahko nakazuje na možnost zamika pri postavitvi diagnoze (7). Največji upad napotitev na prvi onkološki pregled je bil v času prve razglasitve epidemije aprila 2020 (9).

Številne študije so v obdobju prvega vala epidemije, v marcu in aprilu 2020, ugotovile znatno zmanjšanje koriščenja storitev zdravstvenega varstva, saj se je mnogo zdravstvenih ordinacij bodisi zaprlo bodisi so izrazito zmanjšale število obravnav in storitev, nekateri oddelki so postali izključno oddelki za zdravljenje bolnikov s covidom-19. Po drugi strani pa so se ljudje zaradi strahu pred okužbo z novim koronavirusom izogibali obiskom zdravstvenih ustanov (10).

Vpliv pandemije covida-19 na genetsko obravnavo

Zaradi pandemije covida-19 je bila tudi drugod po svetu omejena izvedba storitev genetskega svetovanja in testiranja. OIL aktivno sodeluje v projektu evropskih referenčnih mrež za redke bolezni (ERN), med drugim tudi v mreži za sindrome, povezane z genetsko predispozicijo za razvoj tumorjev, imenovani GENTURIS (*angl. GENetic Tumor Risk Syndromes*). Njen cilj je izboljšati in poenotiti obravnavo posameznikov z dednimi sindromi za raka v Evropi z željo, da potuje čez meje znanje, in ne bolnik (11). Kot poročajo kolegi iz ERN, so številni genetski laboratoriji postali laboratoriji za testiranje za covid-19, molekularnodiagnostična obravnavo bolnikov z dednimi sindromi, ki pomenijo tveganje za raka za raka, pa se je popolnoma ustavila. Raziskava, ki so jo opravili v delovni skupini evropske organizacije bolnikov z redkimi boleznimi (EURORDIS Rare Barometer Survey on the impact of COVID-19), je ugotovila, da je bilo odpovedanih kar 59 % rehabilitacijskih terapij, 24 % je bilo zakasnenih, odpadlo je 29 % operacij, 21 % je bilo opravljenih kasneje od načrtovanega termina. 27 % presejalnih in drugih krvnih testov je odpadlo, 40 % je bilo zakasnenih in kar 25 % obiskov pri družinskih zdravnikih je bilo odpovedanih, 51 % pa opravljenih z zamudo. V raziskavi je sodelovalo več kot 5000 posameznikov in

kar 9 od 10 jih je poročalo, da so se pri obravnavi soočili z določenimi težavami. 6 od 10 jih je sporočilo, da je ta zamuda poslabšala njihovo zdravstveno stanje oziroma zdravstveno stanje svojca, za katerega skrbijo. 3 od 10 menijo, da bi zakasnitve v obravnavi ali celo odpoved obravnave lahko bile življenjsko ogrožajoče. Polovici anketiranih, ki so čakali na operativne posege, so operacije predstavili ali celo odpovedali (12).

V Združenih državah Amerike na leto opravijo približno 600.000 genetskih svetovanj (13). Za zagotavljanje te zdravstvene storitve so bili v pandemiji primorani na tem področju uvesti drastične spremembe. New York je bil ena prvih držav, ki so s pomočjo telegenetike začele izvajati genetske posvete na daljavo. Telegenetika pomeni rabo sodobne informacijske tehnologije, kot so računalniki, mobilne naprave in stacionarni telefoni, za genetsko obravnavo oziroma svetovanje. Kot ponudba zdravstvene storitve na daljavo je bila uvedena že pred leti, predvsem z namenom, da bi dosegla težje dostopna, podeželska območja. V raziskavi, ki je bila izvedena januarja in februarja 2020, so poročali, da je telegenetiko s pomočjo telefonskih pogovorov pred epidemijo uporabljalo 36 % zaposlenih, le 28 % jih je uporabljalo videopovezavo. Zaposleni so se pri genetskih posvetih na daljavo srečevali s težavami, kot so slabša neverbalna komunikacija s pacienti in pomanjkanje znanja pri rokovanju s sodobno tehnologijo. Pojavile so se tudi težave pri zbiranju vzorcev za genetsko analizo in pridobitvijo pisnega soglasja za genetsko testiranje (14, 15).

Ena večjih ameriških študij ugotavlja znaten upad števila genetskih svetovanj po 8. marcu 2020. Od 15. marca 2020 je bil povprečen tedenski upad genetskih svetovanj 26,4-odstoten, največji v enem tednu je bil zabeležen v obdobju od 8. do 15. marca, in sicer za 29,1 %. V tednu od 5. aprila 2020 je bilo opravljenih približno 39,9 % posvetov v primerjavi s številom pred začetkom epidemije (13).

Po podatkih kanadske študije je bilo ugotovljeno, da je bilo v raziskovalnem obdobju (od decembra 2019 do junija 2020) manj rednih napotitev na genetsko obravnavo, medtem ko se je povečalo število nujnih napotitev. Delež telegenetskih posvetov se je povečal s 66,5 % na 95,7 %. Čas do odvzema vzorca krvi se je podaljšal z nič dni na povprečno enajst dni, kar je podaljšalo čas do prejema rezultatov genetskega testiranja s povprečno 64 na 78 dni. Delež pacientov, ki so zavrnil genetsko testiranje, se je povečal z 2,7 % na 12 % (14).

Oddelek za onkološko klinično genetiko

Na OIL smo leta 1999, kmalu po odkritju genov BRCA1 in BRCA2, začeli raziskovalni projekt, katerega cilj je bil vzpostaviti učinkovit sistem odkrivanja posameznikov in družin, pri katerih se raka dojk in/ali jajčnikov pojavljata pogostejše. Poleg družin z dednim sindromom raka dojk in jajčnikov oddelek obravnava tudi družine s sumom na Lynchev sindrom, Li-Fraumenijev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom, Cowdnov sindrom, dedno obliko polipoze, dednim rakom ščitnice, dedno obliko melanoma in druge redkejšje dedne sindrome (11, 16). V sklopu specialističnih ambulant na OIL delujeta Center za bolezni dojk za genetsko ogrožene in Center za bolezni rodil za genetsko ogrožene z namenom zgodnjega odkrivanja raka in možnostjo pogovora o preventivnih operativnih posegih. Multidisciplinarno se načrtuje spremljanje tudi za posameznike z redkejšimi dednimi sindromi raka (16).

Klinična pot obravnave bolnika v okviru Oddelka za onkološko klinično genetiko

Ob prvem stiku z Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje posameznik potrebuje napotnico, ki jo izda njegov izbrani

zdravnik ali zdravnik specialist, ki ga obravnava. Napotitev je lahko izvedena tudi znotraj OIL z interno napotnico, ki jo izda lečeči onkolog. Triaža, ki opredeljuje, kako hitro mora biti posameznik naročen, se opravi po prejetju Vprašalnika o družinski anamnezi, na podlagi katerega se preveri posameznikovo diagnozo oziroma diagnoze družinskih članov in izriše rodovnik oziroma družinsko drevo (17). Triažno napotitev opravijo specialisti klinične genetike.

Napotnice so lahko izdane pod stopnjo nujnosti nujno, hitro in redno. Če je izvid genetskega testiranja pomemben za načrtovanje zdravljenja in je napotitev prednostna, se bolniku termin določi čim prej, največkrat že v istem tednu, ko nas prvič kontaktira. Pod stopnjo nujnosti hitro se termin določi v 6 do 12 mesecih. Pod hitro se obravnava posameznike, ki ustrezajo indikacijam za testiranje, vendar genetskega izvida ne potrebujejo za načrtovanje zdravljenja ali pa indikacijam ustreza svojec. V to kategorijo spadajo tudi vsi, katerih družinski član je že bil v obravnavi. Pod redno se uvrsti vse, pri katerih genetsko testiranje ni smiselno, na termin obravnave pa lahko čakajo tudi več kot tri leta. Triažo opravijo specialisti klinične genetike, ki določijo, v kakšnem časovnem obdobju se posameznika povabi. Pri tem se upoštevajo veljavne smernice za genetsko obravnavo in/ali sklep multidisciplinarnega konzilija genetskega svetovanja in testiranja pri tistih, ki so že bili konzilijarno obravnavani (17).

RAZISKOVALNI DEL

Namen naše raziskave je bil ugotoviti vpliv epidemije covid-19 na število napotitev preiskovancev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje, število izvedenih genetskih posvetov in število prenaročitev na Oddelku za onkološko klinično genetiko ter ugotoviti razliko v povprečni starosti preiskovancev ob napotitvi v obdobju razglasitve prve in druge epidemije.

Metode

Uporabili smo metode opisne statistične analize ter bivariatne metode. Analiza podatkov števila napotitev na genetsko svetovanje in testiranje, genetskih posvetov ter prenaročitev je pripravljena iz podatkovne baze Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL. Za analizo podatkov sta bili uporabljeni programski orodji Microsoft Excel 2010 in IBM SPSS Statistics Version 25. Razliko med povprečema preiskovancev glede na starost ob napotitvi med prvo in drugo razglasitvijo epidemije smo izračunali s pomočjo t-testa za neodvisne vzorce. Z regresijsko analizo smo proučevali trend porasta posvetov.

Raziskovana populacija so vsi preiskovanci, ki so bili napoteni, obravnavani in prenaročeni na Oddelku za onkološko klinično genetiko v času od januarja 2019 do vključno maja 2021. Za analizo števila prvih posvetov smo uporabili podatke od januarja 2017 do junija 2021.

Obdelava podatkov je potekala maja in junija 2021. Za obdobje prve razglasitve epidemije v Sloveniji smo upoštevali čas med 12. 3. 2020 in 16. 5. 2020. V obdobje druge razglasitve epidemije je bilo zaradi primerjave z obdobjem preteklega leta zajeto raziskovalno obdobje opravljenih genetskih posvetov od 19. 10. 2020 do 11. 3. 2021, napotitve in prenaročitve zajemajo obdobje do junija 2021.

Napovedno število napotitev, vseh posvetov in prvih posvetov od januarja 2021 do decembra 2021 smo pridobili z izračunom mesečnega povprečja števila napotitev vseh posvetov in prvih posvetov v obdobju prvih petih mesecev leta 2021 in to pomnožili z 12 meseci.

REZULTATI

Število napotitev

V letu 2019 smo ugotovili 1814 napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Število vključuje tako zunanje (število izdanih eNapotic) (slika 1) kot tudi interne napotitve za onkološko genetsko svetovanje in testiranje na OIL. Povprečno je bilo tako mesečno v letu 2019 napotenih 151 posameznikov. Leta 2020 je bilo napotitev 1804 (povprečno mesečno 150), leta 2021 pa je bilo do vključno maja 2021 napotenih 941 posameznikov (povprečno mesečno 188) (slika 1). Napovedno bi bilo glede na povprečno mesečno napotitev v letu 2021 do konca leta 2256 napotenih posameznikov, kar pomeni za 19,6 % več napotitev v primerjavi z letom 2019.

V letu 2019 je bilo med vsemi napotitvami 206 prednostnih napotitev, kar pomeni 11,3 %, v letu 2020 je delež prednostnih napotitev znašal 24 %, v letu 2021 je bilo do meseca maja prednostnih napotitev 31,7 %. V obdobju prve razglasitve epidemije je bil največji upad rednih in hitrih napotitev v aprilu 2020, v primerjavi s preteklim letom smo imeli 78,8-odstotni upad (slika 2). Največji upad prednostnih napotitev je bil zabeležen v času prve razglasitve epidemije v mesecu marcu 2020, kar pa predstavlja 68 % več napotitev v primerjavi z istim obdobjem v letu 2019 (slika 3).

V obdobju prve in druge razglasitve epidemije je bilo na onkološko genetsko svetovanje in testiranje skupno napotenih 1487 posameznikov. Najmlajši je bil star 4 leta, najstarejši pa 89 let. Povprečna starost ob napotitvi v prvi razglasitvi epidemije je bila 53,9 leta s standardnim odklonom 15,4 leta, v obdobju druge razglasitve pa 51,2 leta s standardnim odklonom 15,3 leta. Starost napotenih preiskovancev ob napotitvi v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje se v času prve in druge razglasitve epidemije ni statistično značilno razlikovala ($p > 0,05$).

Število opravljenih genetskih posvetov

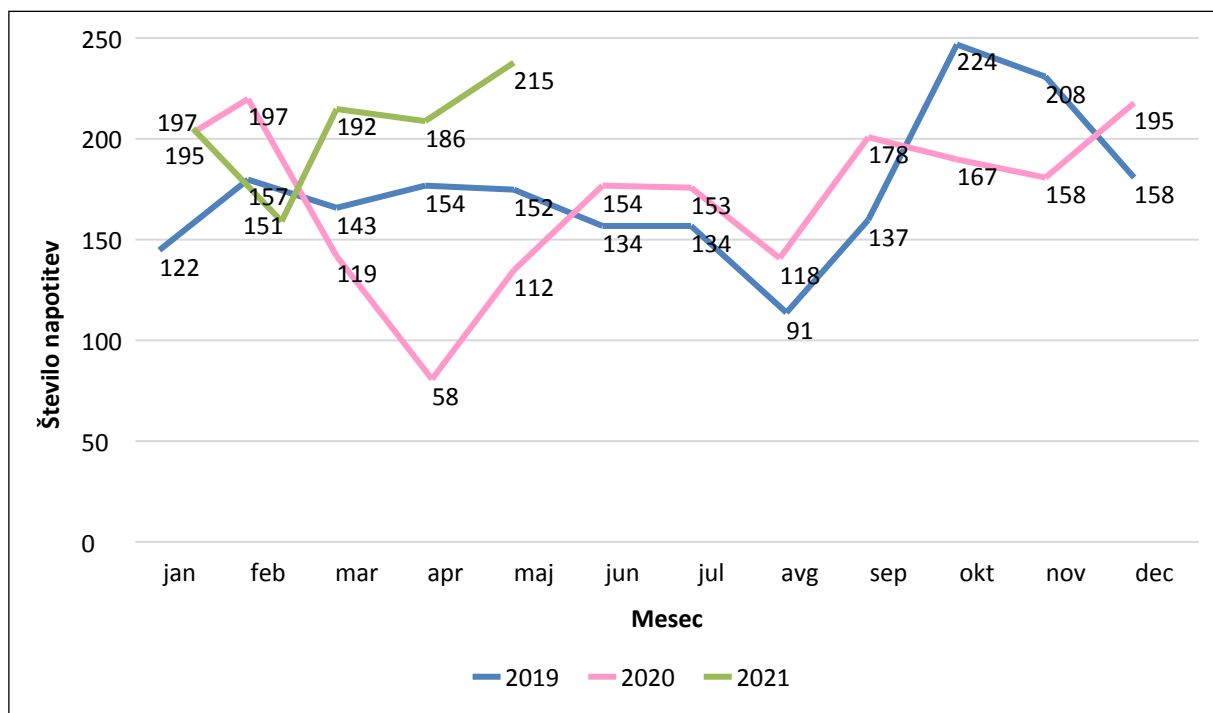
V letu 2020 je bilo na Oddelku za onkološko klinično genetiko na OIL opravljenih 19,4 % manj genetskih posvetov kot leto prej (leta 2019: 2514 posvetov, leta 2020: 2028 posvetov).

Do junija 2021 je bilo opravljenih 1074 genetskih posvetov, napovedno jih bomo do konca leta 2021 opravili 2578, torej 21,4 % več kot leta 2020.

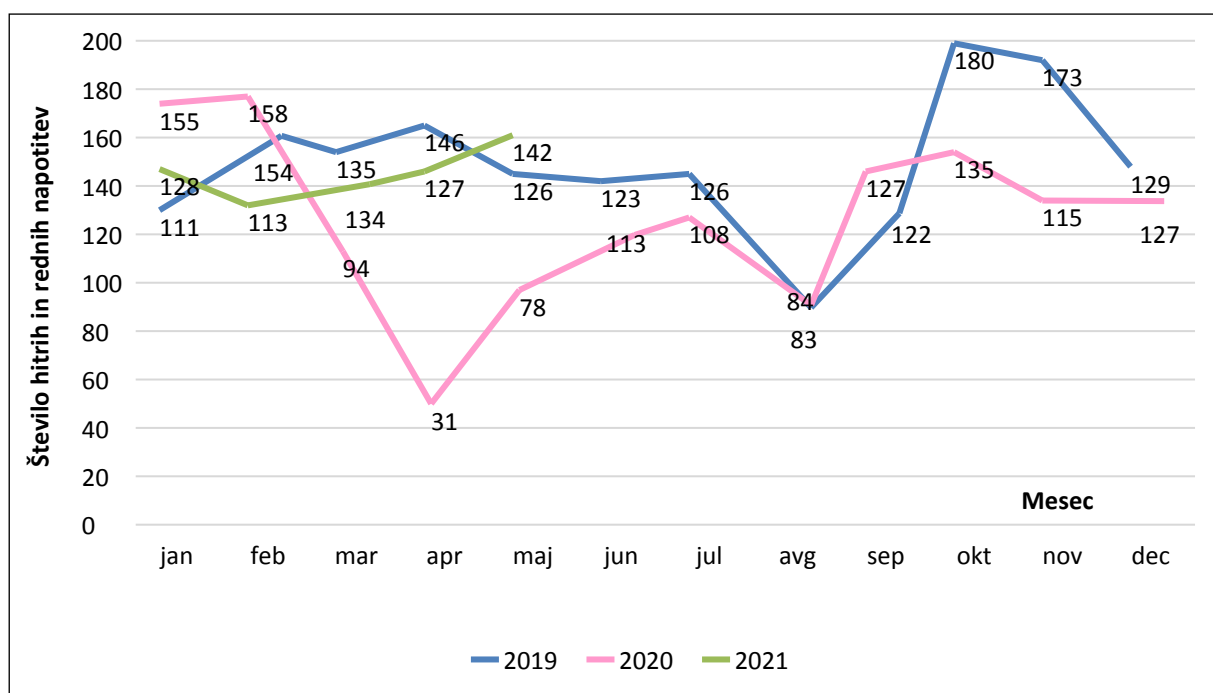
Leta 2019 je bilo opravljenih 1487 prvih posvetov, kar je 57,6 % vseh posvetov, leta 2020 pa jih je bilo 1453, kar znaša 71,6 % med vsemi posveti. Leta 2021 jih bo napovedno 1961, kar predstavlja 76-odstotni delež vseh genetskih posvetov. Napovedno bo leta 2021 opravljenih za 24,2 % več prvih posvetov kot v letu 2019 in za 26 % več v primerjavi z letom 2020 (slika 4a). Slika 4b prikazuje trend naraščanja prvih posvetov od januarja 2017 do junija 2021. Ugotovili smo, da sta spremenljivki mesec/leto in število prvih posvetov srednje povezani. S Spearmanovim koeficientom smo izračunali, da je $r_s = 0,64$, $p < 0,01$, kar pomeni, da je povezanost statistično značilna. Regresijska analiza nam je pokazala, da je korelacija med spremenljivkama mesec/leto in število prvih posvetov ustrezna, popravljen $r^2 = 0,37$, s čimer pojasnimo 37 % variance. Standardiziran koeficient β je 0,62, s čimer lahko trdimo, da je povezanost srednje močna in statistično značilna. Na podlagi tega lahko trdimo, da je število prvih posvetov v porastu.

Največji upad genetskih posvetov je bil v času prve razglasitve epidemije aprila 2020. V primerjavi z letom 2019 je bil upad 87,4-odstoten. V času druge razglasitve epidemije je bil največji upad posvetov v oktobru 2020, v primerjavi z letom 2019 je upad znašal 22,1 % (slika 4c).

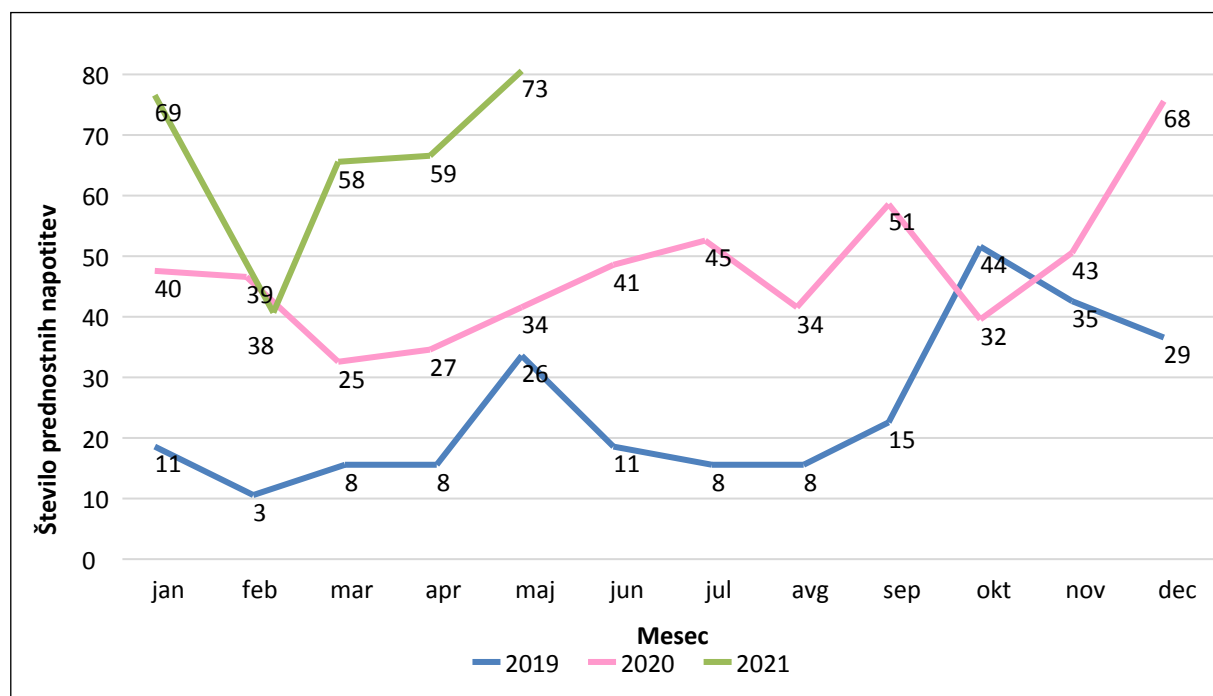
Slika 1: Število zunanjih (eNapotnice) in internih napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje od leta 2019 do junija 2021.



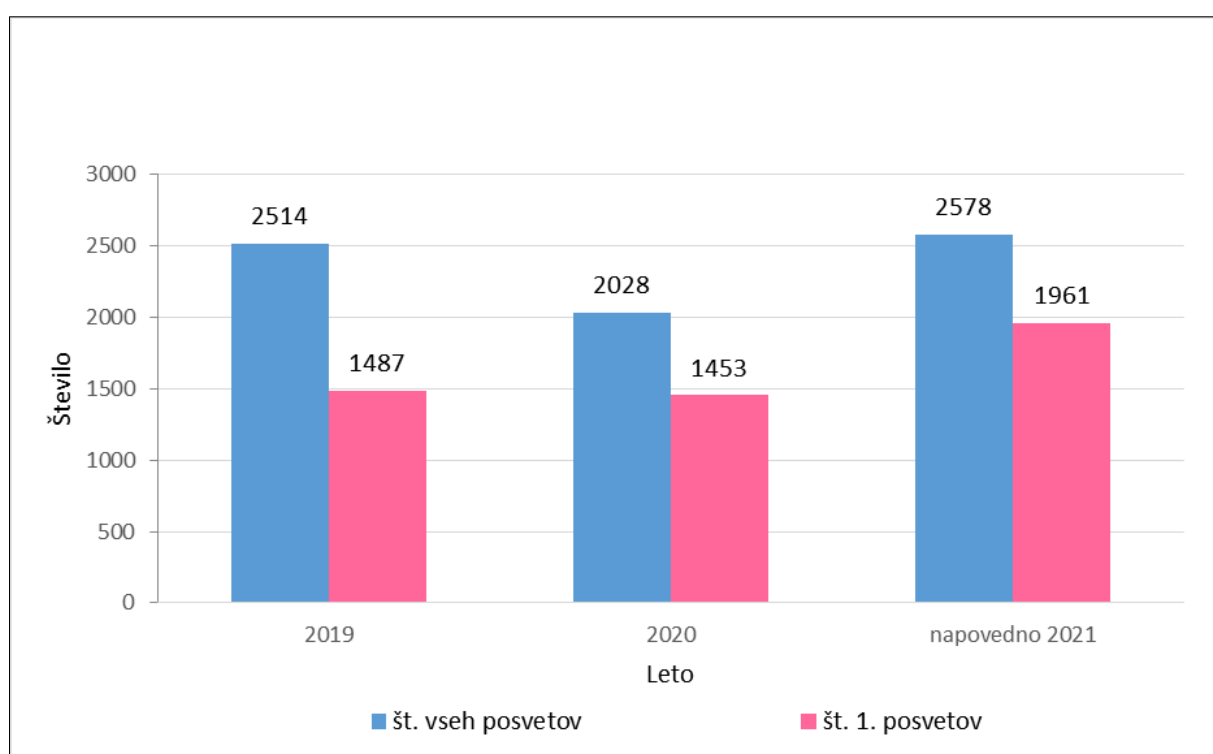
Slika 2: Število hitrih in rednih napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje od januarja leta 2019 do junija 2021.



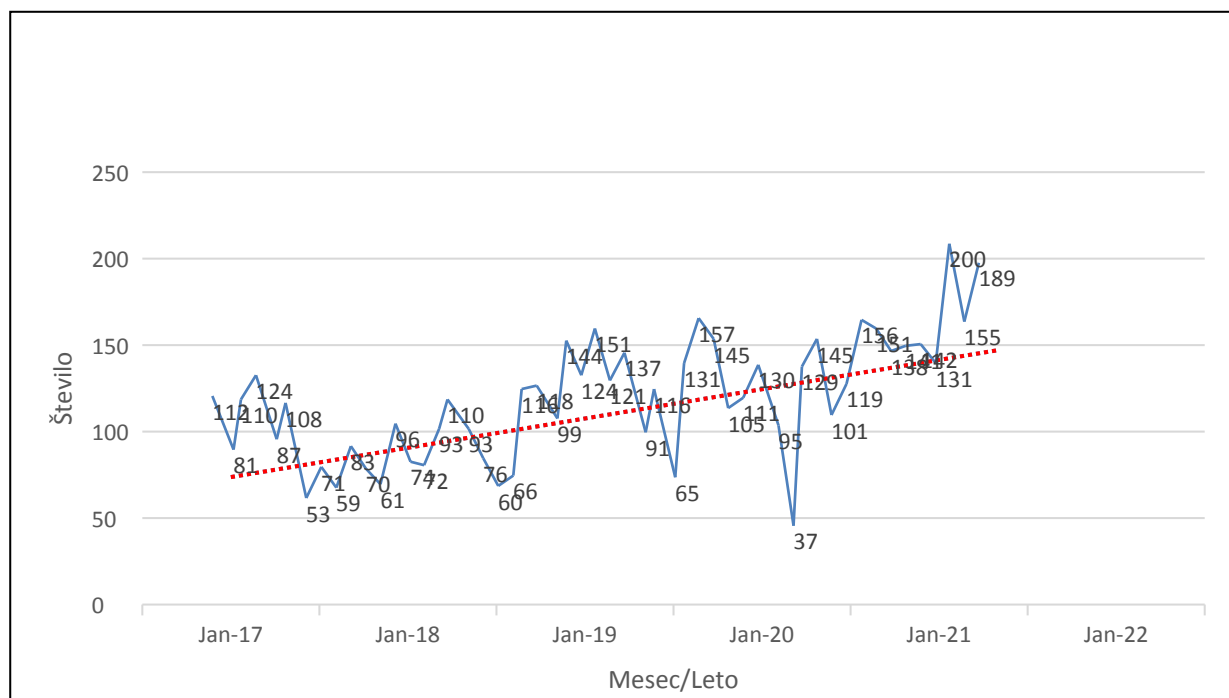
Slika 3: Število prednostnih napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje od leta 2019 do junija 2021.



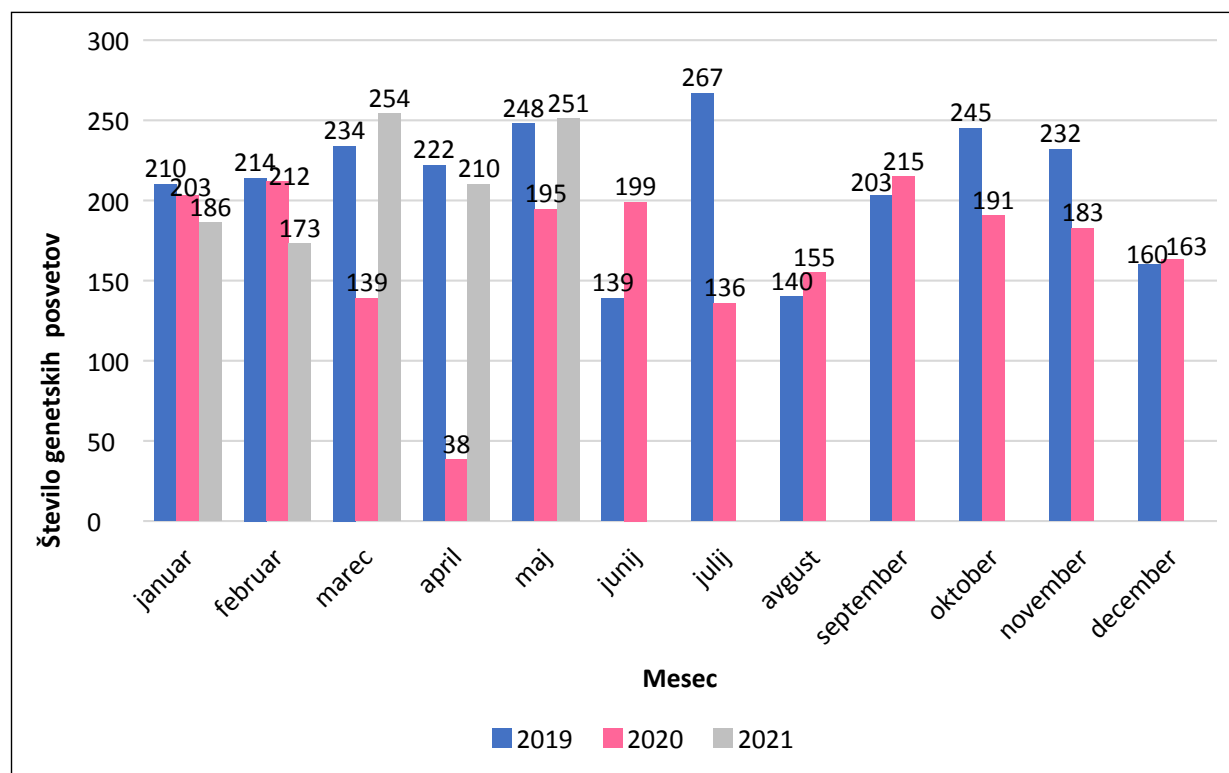
Slika 4a: Število vseh genetskih posvetov in prvih genetskih posvetov v letih 2019, 2020, napovedno 2021.



Slika 4b: Trend naraščanja prvih posvetov od januarja 2017 do junija 2021.



Slika 4c: Število genetskih posvetov po mesecih od januarja 2019 do junija 2021.



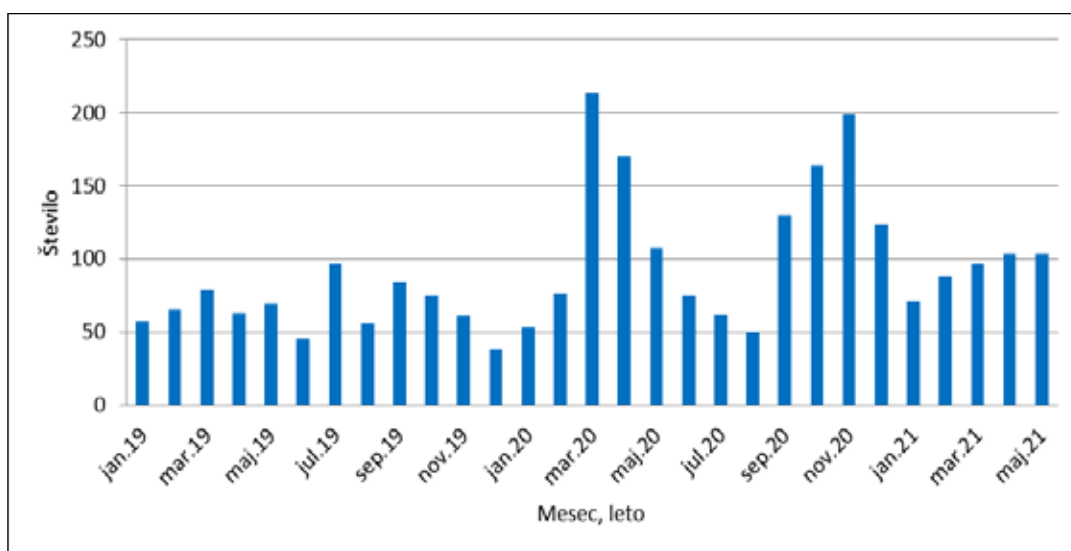
V obdobju prve razglasitve epidemije, ki je časovno opredeljen od 12. 3. 2020 do 16. 5. 2020, je bilo opravljenih 157 genetskih posvetov, kar je 68 % manj obravnav kot v enakem obdobju brez epidemije v preteklem letu. V obdobju druge razglasitve epidemije je bilo od 19. 10. 2020 do 11. 3. 2021 opravljenih 894 genetskih posvetov, kar je 12,7 % manj obravnav glede na obdobje brez epidemije preteklega leta.

Število prenaročeni

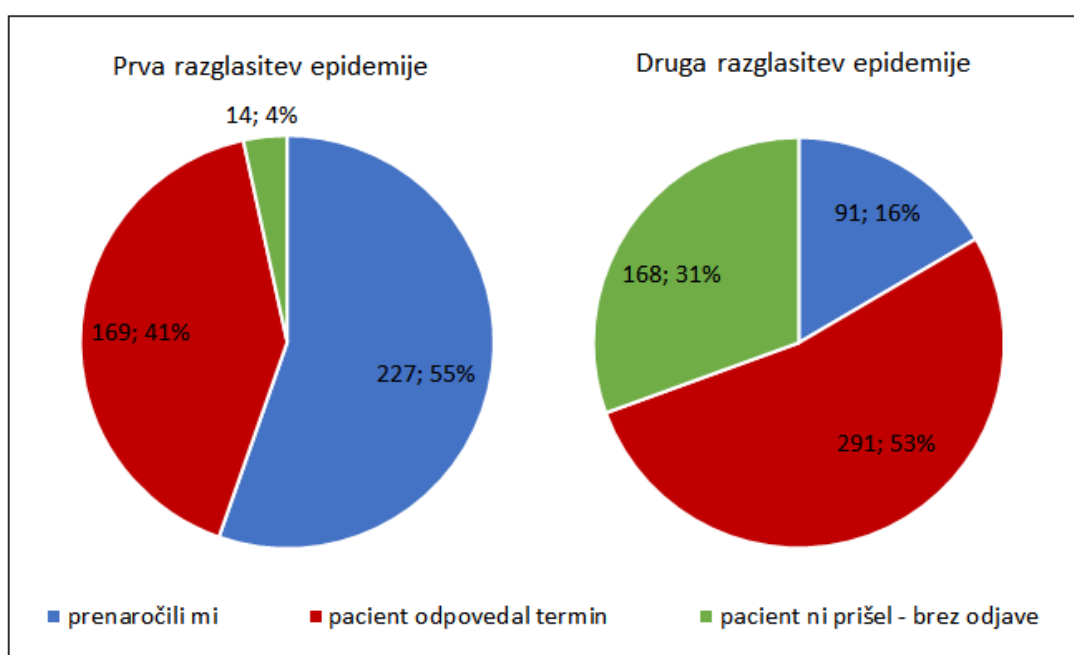
Slika 5 prikazuje število prenaročitev po mesecih v obdobju od januarja 2019 do junija 2021. Razviden je porast prenaročitev v obdobju prve razglasitve epidemije meseca marca 2020. Porast v primerjavi z mesecem marcem 2019 znaša 262 %. V obdobju druge razglasitve epidemije je bil največji porast prenaročitev novembra

2020, v primerjavi z enakim obdobjem preteklega leta je ta znašal 326 %. Iz slike 6 je razvidna primerjava prenaročitev med prvo in drugo razglasitvijo epidemije. Prikazane so 3 kategorije prenaročitev: preiskovanci, ki smo jih prenaročali zaradi odloka o začasni ukinitvi izvajanja nenujnih zdravstvenih storitev, tisti, ki so se sami prenaročili, in tisti, ki se obravnave niso udeležili brez predhodne odpovedi termina. V obdobju prve razglasitve epidemije je bilo skupno prenaročenih 400 preiskovancev, od tega smo jih iz naše ambulate prenaročili 227, kar je 55 % vseh prenaročitev. Nov termin obravnave je na lastno željo želelo 169 preiskovancev, kar je 41 %, brez predhodne odpovedi se jih na izbrani termin obravnave ni zglašilo 14, kar je 4 %. V obdobju druge razglasitve epidemije smo iz naše ambulate prenaročili 91 preiskovancev, kar je 16 %, nov termin jih je na lastno željo želelo 291, kar je 53 %, posveta se ni udeležilo brez predhodne odpovedi 186 preiskovancev, kar pomeni 31 % vseh prenaročitev.

Slika 5: Število prenaročitev po mesecih v obdobju od januarja 2019 do junija 2021.



Slika 6: Primerjava prenaročitev med prvo in drugo razglasitvijo epidemije.



DISKUSIJA

Skladno s priporočili o zaježitvi in preprečevanju širjenja okužbe s covidom-19 smo v času razglašene epidemije reorganizirali dejavnost genetskega svetovanja in testiranja. Ob razglasitvi epidemije v Sloveniji in sprejetjem odloka o začasni ukinitvi izvajanja nenujnih zdravstvenih storitev smo prenaročili vse, ki izvida genetskega testiranja niso potrebovali zaradi načrtovanja zdravljenja. Zdravniki so opravili triažiranje vseh naročenih posameznikov, medicinske sestre so jih o odpovedi termina obvestile telefonsko. Del storitev smo prenesli v okolje telegenetike, in sicer so zdravniki po telefonu sporočili rezultate genetskega testiranja tistim, katerih izvidi so bili negativni na že dokazano verjetno patogeno različico v družini. Zaradi potrjevanja rezultatov genetskega testiranja s ponovnim odvzemom krvi smo tem posameznikom poslali termine za ponovne posvete po razglasitvi konca epidemije. Z njihove strani je bilo izraženo zadovoljstvo, predvsem pa psihična razbremenitev zaradi ugodnih rezultatov. Preostalim smo termine predstavili prav tako v čas po razglasitvi konca epidemije, tudi na delovne sobote. V času druge razglasitve epidemije smo prenaročitve opravili zaradi samoizolacije ali karantene med zaposlenimi.

Poleg vseh, ki smo jim odpovedali termin posveta, smo se skozi epidemijo spoprijemali tudi z večjim številom prenaročitev na željo posameznikov. Te so se v obdobju prve in druge razglasitve epidemije močno povečale. Veliko število naročenih se termina ni udeležilo brez predhodne odpovedi, kar je bila za nas dodatna ovira pri čakalnih dobah, saj bi lahko te termine hitro zapolnili. V porastu je bilo tudi število vseh, ki so želeli nov termin posveta. Največkrat so kot razlog navedli karanteno zaradi visoko rizičnega stika, izolacijo zaradi okužbe s covidom-19, nezmožnost udeležbe zaradi ukinitve javnega prevoza in strah pred okužbo. Pričakovali smo, da bo starost napotenih zaradi strahu pred potencialno okužbo s covidom-19 v času drugega vala nižja. Ugotovili smo, da ni statistično značilne razlike v povprečni starosti ob napotitvi v obeh raziskovanih obdobjih.

V prvem obdobju razglasitve epidemije je bilo opravljenih največ prenaročitev zaradi odloka o začasni ukinitvi izvajanja nenujnih zdravstvenih storitev, nekaj manj je bilo takšnih posameznikov, ki so sami izrazili željo po drugem terminu posveta, najmanjši delež pa je bil med tistimi, ki se posveta niso udeležili brez predhodne odpovedi. V obdobju druge razglasitve epidemije je bilo med prenaročitvami največ takih, ki so sami želeli nov termin posveta, nekoliko manjši delež je bil med tistimi, ki se posveta niso udeležili brez predhodne odpovedi termina, najmanj pa je bilo opravljenih prenaročitev pri zaposlenih.

Ambulanta je do junija 2021 delovala petkrat tedensko, od junija 2021 pa smo zaradi dodatne pridobitve prostora dejavnost razširili na več začasnih lokacij, kjer vzporedno poteka ambulantno delo več specialistov. Specializiran tim Oddelka za onkološko klinično genetiko trenutno sestavlja 14 zaposlenih: trije specialisti klinične genetike, trije specializanti klinične genetike, mag. menedžmenta in kakovosti, štiri diplomirane medicinske sestre, dve srednji medicinski sestri in administrator.

Del tima je v času prve razglasitve in deloma tudi v času druge razglasitve epidemije opravljal delo od doma. Ambulantno delo smo uskladili s protokoli in navodili za zaježitev in preprečevanje okužbe s covidom-19. Diplomirana medicinska sestra ni bila prisotna na genetskih posvetih, delo je opravljala v svoji pisarni. Da bi čim prej nadoknadili genetske posvete pri vseh, ki smo jim termin zaradi epidemije prestavili, smo si delo organizirali tudi na delovne sobote.

Zaradi vse večjega pomena rezultatov genetskega izvida za načrtovanje kirurškega in sistemskega zdravljenja bolnikov se že

nekaj let soočamo z vse daljšo čakalno dobo. Vedno bolj ohlapne indikacije za genetsko testiranje in izvajanje prednostnega testiranja na zarodne mutacije pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, pankreasa, dojke in jajčnikov, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka z zaviralci poli (ADP-riboza)-polimeraze (PARP), nam čakalno dobo še povečujejo. Število prednostnih napotitev je v zadnjih dveh letih strmo naraslo. Kljub epidemiji, ki je vplivala na upad rednih napotitev, je bilo v porastu število prednostnih napotitev. Delno smo to rešili s kadrovsko okrepitvijo in pridobitvijo novih prostorov. Rezultati opravljene raziskave kažejo, da se bo potreba po genetskih storitvah le še povečevala.

Neodvisno od rezultata genetskega testiranja smo do prve razglasitve epidemije vse posameznike povabili na drugi genetski posvet ob izvidu. S ciljem skrajšati čakalno dobo za prve posvete in zmanjševanju nenujnih družbenih stikov zaradi epidemije smo leta 2020 uvedli spremembo pri predaji negativnih izvidov. Po predhodnem dogovoru in oceni zdravnika, da ob negativnem izvidu ne potrebuje ponovnega posveta ob izvidu, saj se o tem pogovorimo vnaprej, pošljemo izvid genetskega testiranja skupaj z zaključkom obravnave priporočeno po pošti. Z uvedeno spremembo pri predaji izvidov smo na mesečni ravni pridobili kar nekaj prostih terminov za prve genetske posvete. V skladu s tem na leto opravimo več prvih posvetov, kar je pripomoglo k temu, da smo lahko nadoknadili genetske obravnave pri vseh, ki se jim je datum prvega posveta zaradi epidemije prestavil.

V lanskem študijskem letu je Univerza Novo mesto prvič izvedla študijski program Genomsko informiranje, ki omogoča diplomiranim medicinskim sestram pridobiti naziv genomskega svetovalca. V tujini je že nekaj časa praksa, da del genetskih posvetov opravijo za to posebej usposobljene in izobražene medicinske sestre oziroma genetski svetovalci. S tem študijem bo to omogočeno tudi pri nas, kar za nas pomeni pomembno pridobitev, saj bodo del vse večjih potreb na področju genetskega svetovanja lahko prevzele medicinske sestre. Študija so se udeležile vse štiri diplomirane medicinske sestre Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL.

ZAKLJUČEK

Epidemija covida-19 je drastično posegla na vsa področja zdravstvenega sistema, kjer smo se bili primorani soočiti z zaježitvenimi ukrepi. Na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL smo skladno z ukrepi reorganizirali našo vsakdanjo prakso. Prav tako smo se soočili z novimi izzivi, kot so prenaročanje, telegenetski posveti, delo od doma in izvedba genetskih posvetov, ki niso potekali po ustaljeni klinični poti. V času prve razglasitve epidemije smo zaradi odloka o prenehanju delovanja preventivne dejavnosti obravnavali samo prednostno napotene bolnike, ki pa jih je bilo veliko več kot v letu pred epidemijo, kar pomeni, da je onkološko zdravljenje, ki temelji na genetskih izvidih, potekalo nemoteno. Rednih napotitev je bilo v času prve razglasitve epidemije manj, vendar je to število naraslo takoj po razglasitvi konca epidemije. V obdobju druge razglasitve epidemije dejavnosti nismo omejevali.

Z dobro reorganizacijo dela, kadrovsko okrepitvijo in pridobitvijo prostora za izvajanje ambulantne dejavnosti nam je uspelo nadoknaditi zaostanek v delu, ki ga v času prve razglasitve epidemije nismo izvajali.

Glede na opravljeno analizo lahko sklenemo, da so potrebe po genetskih storitvah v porastu, glede na čakalne dobe že zdaj nujno potrebujemo dodaten kader in ustrezne prostore za izvajanje dejavnosti.

LITERATURA

1. Ivanuš U. Doprinos zveze slovenskih društev za boj proti raku k obvladovanju pandemije COVID-19. Obvladovanje raka v času covid-19 v luči preventive. V: Zbornik XVIII. Seminarja »In memoriam dr.Dušana Reye«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku: Onkološki inštitut, 2020:7-15.
2. Uradni list RS, št. 32/20 z dne 20.3.2020. 645. Odlok o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19, stran 1883. Pridobljeno 25.5.2021 s spletne strani: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2020-01-0645/odlok-o-zacasnih-ukrepih-na-podrocju-zdravstvene-dejavnosti-zaradi-zajejitve-in-obvladovanja-epidemije-covid-19>.
3. Žagar T, Tomšič S, Fafangel M, Krajc M, Mihor A, Zadnik V. CRP projekt: Vpliv epidemije COVID-19 na obvladovanje raka v Sloveniji. Obvladovanje raka v času covid-19 v luči preventive. V: Zbornik XVIII. Seminarja »In memoriam dr.Dušana Reye«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku: Onkološki inštitut, 2020:146-51.
4. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom v letih 1997-2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2020:12.
5. Rak v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.
6. Tomšič S., Zakotnik B. CRP projekt: Državni program za obvladovanje raka in njegova vloga v preventivi. Obvladovanje raka v času covid-19 v luči preventive. V: Zbornik XVIII. Seminarja »In memoriam dr.Dušana Reye«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku: Onkološki inštitut, 2020:107-13.
7. Zadnik V, Mihor A, Tomsic S, Žagar T, Bric N, Lokar K, Oblak I. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia: preliminary results. Radiology and oncology. 2020. 29;329-34.
8. Uradni list RS, št. 142/20 in 154/20. Odredba o začasnih ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacientov. Pridobljeno 25.5.2021 s spletne strani: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ODRE2590>.
9. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 9.7.2021 s spletne strani: <http://www.slora.si/onkološko-genetsko-svetovanje-in-testiranje>.
10. Bergant T. Izvajanje preventivnih programov v času epidemije covid-19 : Kako bi ukrepali naslednjič?. Obvladovanje raka v času covid-19 v luči preventive. V: Zbornik XVIII. Seminarja »In memoriam dr.Dušana Reye«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku: Onkološki inštitut, 2020:18-23.
11. Blatnik A, Krajc M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki-genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.
12. EURORDIS. [spletna stran na internetu]. What is a Rare Disease? Pridobljeno 1.9.2021 s spletne strani: <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases>.
13. Yin K, Singh P, Drohan B, Hughes K.S. Breast imaging, breast surgery, and cancer genetics in the age of COVID-19. Cancer. 2020 Oct 15;126(20):4466-4472.
14. Bergstrom K. L, Bergstrom T. E, Breen K. E, Naik H. Experiences from the epicenter: Professional impact of the COVID-19 pandemic on genetic counselor in New York. Am. J Med Genet C Semin Med Genet. 2021;187(1);28-36.
15. Norman Leigh M, Malcolmson J, Randall Armel S, Gillies B, Ou B, Thain E, et al. Stay at home: implementation and impact of virtualising cancer genetic services during COVID-19. Journal of Medical Genetics 2020.
16. Krajc M, Novaković S, Žgajnar J, Hočevar M, Vrečar A. Multidisciplinarni tim za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Multidisciplinarna obravnava bolnikov v onkologiji. V: zbornik 27. Onkološki vikend. Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2014:52.
17. Proces dela v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Interni dokument SOP – 587 – 5030 – Verzija 2 / 26.09.2019.

© 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/>

Ocena tveganja za levkemije zaradi nizkofrekvenčnega magnetnega polja pri slovenskih otrocih in mladostnikih

Evaluation of risk of leukaemias for exposure to low frequency magnetic field in Slovenian children and adolescents

Žagar Tina¹, Tomšič Sonja¹, Korat Sara², Oblak Teja¹, Zadnik Vesna^{1,3}

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

²Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za agronomijo,

Katedra za genetiko, biotehnologijo, statistiko in žlahtnjenje rastlin, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.

E-mail: tzagar@onko-i.si

Poslano / Received: 7.10.2021

Sprejeto / Accepted: 23.10.2021

doi: 10.25670/oi2021-015on

IZVLEČEK

Izhodišča: Raziskave kažejo, da bi lahko nizkofrekvenčno magnetno polje (NF MP) gostote več kot 0,4 μ T povečalo tveganje za nastanek otroških levkemij. Raziskali smo to tveganje zaradi izpostavljenosti NF MP zaradi bivanja v bližini daljnovidov in transformatorskih postaj v Sloveniji.

Metode: Iz Registra raka Republike Slovenije smo pridobili georeferencirane podatke za vse otroke in mladostnike, stare 0–19 let, zbolele z levkemijo v letih 2005–2016, ter za referenčno populacijo vseh enako starih otrok in mladostnikov. Razdelili smo jih v pet skupin glede na izpostavljenost NF MP v okolici daljnovidov in transformatorskih postaj. Za oceno izpostavljenosti NF MP smo uporabili modelirane vrednosti na drobni prostorski mreži. Relativno tveganje za levkemije smo ocenili s standardiziranim količnikom incidence. Dodatno smo raziskali časovni trend pojavljanja levkemij v obdobju 1967–2016 ter geografsko razporejanje.

Rezultati: V letih 1967–2016 je za levkemijami zbolelo 841 otrok in mladostnikov (16 na leto). V letih 2005–2016 je velika večina vseh otrok in mladostnikov (99,5 %) v Sloveniji živela na območjih z NF MP, manjšim od 0,1 μ T. Med 195 primeri levkemij se je v $0,1 \leq \text{NF MP} < 0,2 \mu\text{T}$ blizu daljnovidov razvrstil eden (SKI = 2,4, IZ: 0,1–13,3), v bližini transformatorskih postaj

pa pet primerov (SKI = 3,0; IZ: 0,97–7,0). V področju gostote NF MP, večje od 0,2 μ T, ni bilo zbolelih. Levkemije se niso statistično značilno geografsko razporejale.

Zaključki: V Sloveniji nobenega primera levkemij med slovenskimi otroci in mladostniki, starimi do vključno 19 let, ki živijo v okolici daljnovidov in transformatorskih postaj, ne moremo pripisati vplivu izpostavljenosti NF MP.

Ključne besede: ocena tveganja, otroci, levkemije, nizkofrekvenčno magnetno polje, daljnovid, transformatorske postaje

ABSTRACT

Introduction: Some studies show that low-frequency magnetic fields (LF-MF) of density more than 0.4 μT could pose higher risk of leukaemias in children. Our aim was to evaluate the risk of leukaemias in children and adolescents, exposed to LF-MF by living near power lines and transformer stations in Slovenia.

Methods: From Slovenian Cancer Registry, the georeferenced data on children and adolescents (aged 0–19 years) with leukaemias and reference population in years 2005–2016 was obtained. Cohorts were distributed into five groups by exposure to LF-MF near power lines and transformer stations. For estimating exposure we used modelled values on a fine spatial grid. The relative risk of leukaemias

mias was estimated by standardised incidence ratio. Additionally we investigated time trends in period 1967–2016 and geographical distribution.

Results: In 1967–2016, there were 841 children and adolescents with leukaemias (16 per year). In 2005–2016, the majority of population (99.5%) was not exposed to LF-MF higher than $0.1 \mu T$. Out of 195 leukaemias, one person lived in area with $0.1 \leq LF-MF < 0.2 \mu T$ near power lines ($SIR=2.4$, $CI\ 0.1-13.3$) and five cases near transformer stations ($SIR=3.0$, $CI\ 0.97-7.0$). There were no cases of leukemias in the exposure area of LF-MF density more than $0.2 \mu T$. There was no significant geographical distribution.

Conclusions: In Slovenia, none of the cases of leukaemias in children and adolescents could be attributed to exposure to LF-MF near power lines and transformer stations.

Keywords: risk evaluation, children, leukaemias, low frequency magnetic field, power lines, transformer stations

UVOD

Na nastanek raka lahko vplivajo različni nevarnostni dejavniki (1). Na vznik bolezni vplivajo trajanje in jakost izpostavljenosti, kombinacija dejavnikov ter trajanje od izpostavljenosti (tako imenovana latentna doba), ki kljub temu ne morejo popolnoma pojasniti nastanka bolezni pri posamezniku. Povezavo in vzročnost med posameznim nevarnostnim dejavnikom in določenim rakom raziskujejo epidemiološke študije (2). Ionizirno sevanje je znan nevarnostni dejavnik za razvoj levkemij in raka ščitnice, medtem ko rakotvornost neionizirnega sevanja doslej ni bila znanstveno dokazana (3–5).

Med neionizirna sevanja se uvršča nizkofrekvenčno magnetno polje (NF MP), ki se vzpostavi ob pretoku električnega toka po umetnih virih, kot so visokonapetostni daljnovodi (DV) in transformatorske postaje (TP). Največja gostota NF MP je v neposredni bližini vira in z oddaljenostjo zelo hitro pada (6, 7). Za vire v bližini bivališč slovenska uredba (UL RS 70/1996) predpisuje desetkrat manjšo dopustno gostoto NF MP ($10 \mu T$) kot evropska ($100 \mu T$), izmerjene vrednosti v bližini daljnovodov pa temu pogoju ustrezajo (6, 7). Kljub temu veliko ljudi izraža strah in zaskrbljenost zaradi morebitnih negativnih učinkov na zdravje, ki bi se lahko pojavili po dolgotrajni izpostavljenosti NF MP (8). Izkazuje se predvsem strah pred povečanim tveganjem raka.

Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) Svetovne zdravstvene organizacije je leta 2002 uvrstila nizkofrekvenčno magnetno polje v skupino 2B, torej med snovi, ki so morda rakotvorne za človeka (9). Po ponovni presoji leta 2015 je Znanstveni odbor za novougotovljena zdravstvena tveganja Evropske komisije (SCHENIHR) potrdil to povezavo, vendar nove raziskave niso vse potrdile te povezave ali pa je bila povezava statistično šibka (10). Nekatere (vendar ne vse) raziskave so pokazale, da je tveganje morda povečano samo za nastanek otroških levkemij pri dolgotrajni dnevni izpostavljenosti gostoti NF MP, večji od 0,3 oziroma 0,4 μT , odvisno od raziskave (11–14).

Rak pri otrocih in mladostnikih je redka bolezen, saj predstavlja manj kot 1 % vseh rakov v Sloveniji (15). V tej starosti so najpogostejše pojavljajo levkemije, za katere razen izpostavljenosti benzenu in ionizirnemu sevanju nevarnostnih dejavnikov za nastanek ne poznamo dobro (3, 16, 17).

V multidisciplinarni epidemiološki študiji smo želeli raziskati, ali imajo otroci in mladostniki, ki so izpostavljeni nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju zaradi bivanja v bližini visokonapetostnih daljnovodov in transformatorskih postaj v Sloveniji, večje tveganje za pojav levkemije.

METODE

Izvedli smo retrospektivno ekološko geografsko študijo v populaciji slovenskih otrok in mladostnikov za obdobje 1967–2016. Iz podatkov Registra raka Republike Slovenije smo v proučevano kohorto vključili populacijo vseh otrok in mladostnikov, starih do vključno 19 let, ki so v obdobju 1967–2016 zboleli za levkemijami, opredeljenimi z diagnozami C91–C95 po MKB-10 (18). Referenčna kohorta je bila populacija vseh otrok in mladostnikov po enakih starostnih skupinah, enakih koledarskih letih in enakih geografskih enotah Slovenije. Dodatne podatke smo pridobili iz baze SI-STAT Statističnega urada Republike Slovenije in Centralnega registra prebivalstva. Naslov stalnega bivališča je služil kot nadomestni kazalnik izpostavljenosti NF MP.

Cilj raziskave je bil čim bolj natančno oceniti tveganje za razvoj levkemije pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji, ki so bili izpostavljeni NF MP zaradi bivanja v okolici daljnovodov in transformatorskih postaj.

Raziskava je bila izvedena v okviru projekta Ocena zdravstvenih tveganj zaradi izpostavljenosti otrok virom nizkofrekvenčnih električnih in magnetnih (EM) polj v Sloveniji 2018–2021 (ARRS št. V3-1718 (C)), ki smo ga v sodelovanju izvedli Onkološki inštitut Ljubljana, Inštitut za neionizirna sevanja in Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani.

Časovni trend in geografska razporeditev

V prvem delu raziskave smo raziskali trend incidence levkemij pri otrocih in mladostnikih v 50-letnem obdobju (1967–2016) in morebitne geografske vzorce pojavljanja na območju Slovenije. Časovni trend smo ocenjevali v petih zaporednih desetletnih obdobjih.

Za nepristransko oceno tveganja za nastanek levkemij smo uporabili standardizirani količnik incidence (SKI) (2). Izračunali smo ga kot razmerje med opazovanim in pričakovanim številom primerov bolezni v posamezni skupini za določeno geografsko enoto in časovno obdobje. SKI je enak ena, ko je incidenca v opazovani skupini enaka pričakovani, večji od ena, ko je incidenca večja od pričakovane, in manjši, ko je manjša od pričakovane. Pričakovano število primerov bolezni smo izračunali kot vsoto starostno specifičnih incidenčnih stopenj v referenčni populaciji, pomnoženo s številom prebivalcev v isti starostni skupini (2).

Geografsko razporejanje primerov levkemij po upravnih enotah in desetletnih obdobjih smo raziskali z zemljevidi SKI in jih ocenili vizualno; za zmanjšanje vpliva naključnega razporejanja v geografskem prostoru Slovenije pa smo uporabili še metode prostorskega glajenja. Na neglajenih zemljevidih smo skupke celotnega geografskega območja preverjali s statistiko Moranov I, kjer je vrednost do minus ena pomenila urejen in razpršen vzorec, proti ena pa nakazovanje skupin (19). Za glajenje zemljevidov smo uporabili hierarhični Bayesov model. Skupke smo preverjali z razmerjem natančnosti prostorske in heterogene slučajne komponente τ_s/τ_n , kjer razmerje manj kot ena pomeni, da ima večji pomen prostorska komponenta zaradi manjše variabilnosti in obratno (20).

Dodatno smo geografsko razporejanje primerov levkemij za obdobje 2005–2016 prikazali z glajenjem po metodi lokalno ocenjenega standardiziranega količnika incidence (LOSKI); za zajem smo določili največji premer okna 8000 m in minimalno zajeto število prebivalcev 300 (21).

Analizo trendov smo izvedli z regresijsko analizo v programskem orodju Jointpoint. Preostalo analizo in risanje zemljevidov smo izvedli v programskem jeziku R in orodju RStudio z dodatnimi paketi.

Tveganje levkemije glede na izpostavljenost nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju

V drugem delu smo raziskali tveganje za nastanek levkemij glede na izpostavljenost NF MP na območju daljnovodov in transformatorskih postaj v krajšem, 12-letnem obdobju (2005–2016), saj za zgodnejša leta ni georeferenciranih podatkov koordinat bivališča. Obe kohorti otrok in mladostnikov smo razvrstili po kategorijah izpostavljenosti gostotam NF MP glede na njihovo stalno bivališče. Analizo smo naredili ločeno za visokonapetostne daljnovode (DV) (110, 220 in 400 kV) in transformatorske postaje (TP) (6, 7, 22).

Vrednosti gostote NF MP, ki nastaja na območju navedenih virov, smo razporedili v pet kategorij izpostavljenosti ($< 0,1 \mu\text{T}$; $0,1–0,2 \mu\text{T}$; $0,2–0,3 \mu\text{T}$; $0,3–0,4 \mu\text{T}$ in $\geq 0,4 \mu\text{T}$). Vrednost gostote NF MP v bližini vseh obstoječih transformatorskih postaj in visokonapetostnih daljnovodov v Sloveniji so izračunali na Inštitutu za neionizirna sevanja (INIS) (7, 22). Uporabili so inovativen model ocenjevanja NF MP na 10-krat 10-metrski prostorski mreži z upoštevanjem nazivne napetosti posameznega daljnovođa ter njihovo medsebojno prekrivanje. Izračunane vrednosti so validirali z izmerjenimi ob rednem obratovalnem monitoringu. V raziskavi smo vsakemu otroku in mladostniku na podlagi točkovnih koordinat njihovega bivališča (upoštevali smo centroid bivališča, saj nismo poznali dejanske velikosti objekta) po metodi najbližjih sosedov pripisali evklidsko razdaljo do najbližje točke na tej drobni prostorski mreži in s tem določili kategorijo izpostavljenosti NF MP (7, 22, 23).

Za različne kategorije izpostavljenosti NF MP v okolici DV in TP smo določili SKI in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja. Analizo in risanje zemljevidov smo izvedli v programskem jeziku R in orodju RStudio z dodatnimi paketi in shape files.

REZULTATI

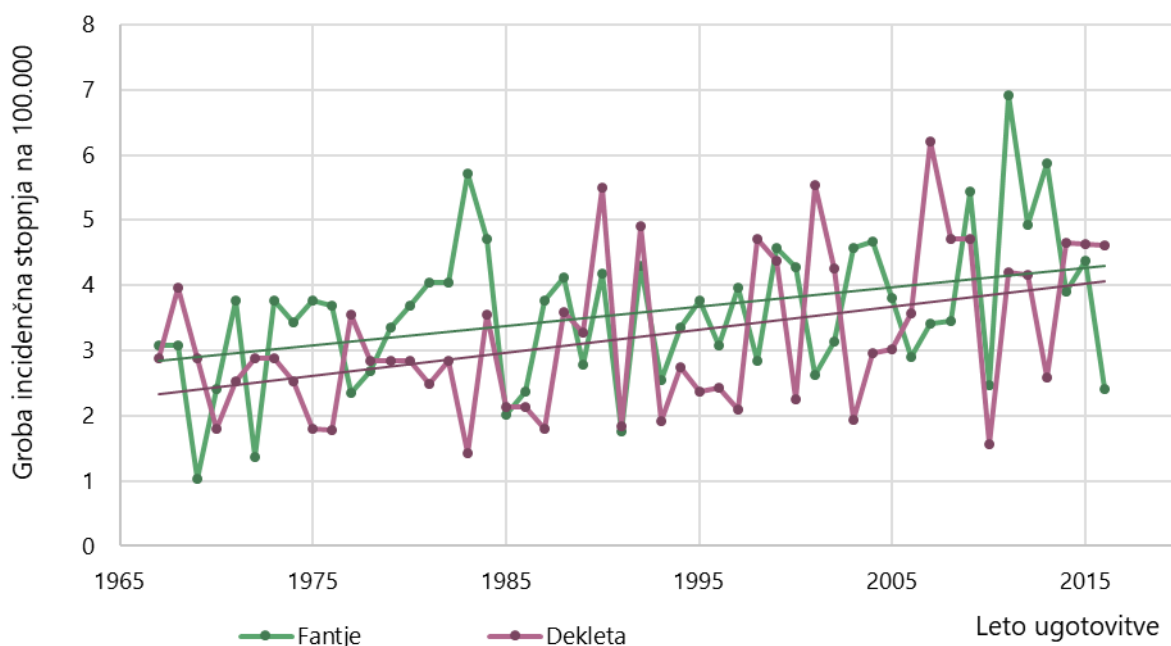
Časovni trend in geografska razporeditev

Register raka je od leta 1967 do 2016 zabeležil 841 primerov levkemij pri otrocih in mladostnikih, ki so bili ob diagnozi boleznih stari do vključno 19 let. Večina levkemij glede na MKB-10 so bile akutne limfoblastne levkemije, njihov delež pa se je z 38 % v obdobju 1967–1976 povečal na 75 % po letu 1987.

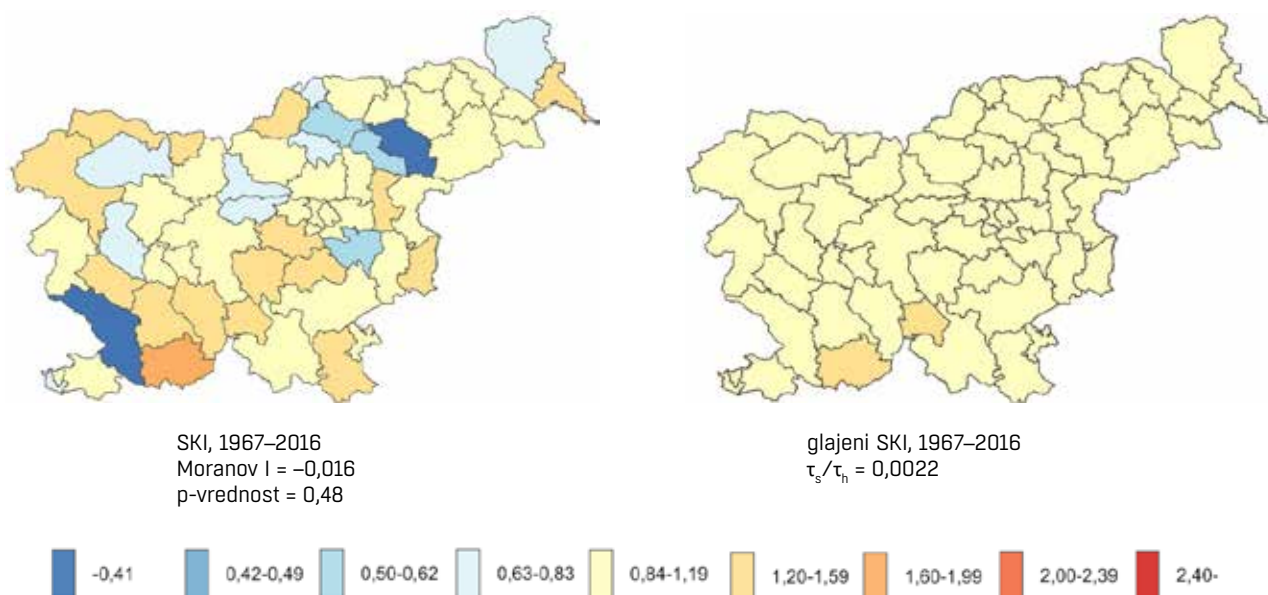
Incidenca levkemij je bila približno 16 na leto. Povprečna letna sprememba v grobi incidenčni stopnji na 100.000 prebivalcev je v 50 letih enakomerno statistično značilno rasla pri fantih in dekletih za povprečno 1 % na leto (slika 1). Pri obeh spolih skupaj je statistično značilna linearna rast 0,94 % na leto (95 % IZ je 0,48–1,141). V zadnjem desetletnem obdobju (2007–2016) je groba incidenčna stopnja levkemij tako znašala 4,3/100.000; izmed vseh otrok in mladostnikov, starih 0–19 let v tem obdobju, je eden od 23.400 zboleel za levkemijo. Geografsko razporejanje neglajenega in glajenega SKI levkemij v Sloveniji ni bilo statistično značilno v nobenem desetletnem obdobju, na zemljevidu (slika 2) pa v tem prispevku prikazujemo le za celotno obdobje 1967–2016.

Metoda LOSKI temelji na georeferenciranih točkovnih podatkih, zato je tako pridobljen zemljevid veliko bolj podroben od običajnih prikazov bremena bolezni in razkriva lokalne vzorce, ki pripomorejo, da lahko prepoznamo območja, za katera so potrebne nadaljnje raziskave. Na zemljevidu levkemij pripravljenih z metodo LOSKI pri otrocih in mladostnikih, starih do 19 let (slika 3), je glajenje prisotno v manjši meri, saj zaradi majhnega števila prebivalcev že en primer raka premakne vrednost SKI v neki mrežni točki z blizu nič (temno zelena barva na zemljevidu) na vrednost, ki označuje veliko tveganje (temno rjava barva na zemljevidu). Vendar zaradi metodologije priprave zemljevida območij LOSKI z majhno ali veliko vrednostjo SKI ne moremo interpretirati kot območja z nizkim/visokim tveganjem, temveč gre za klasični primer problema majhnih števil.

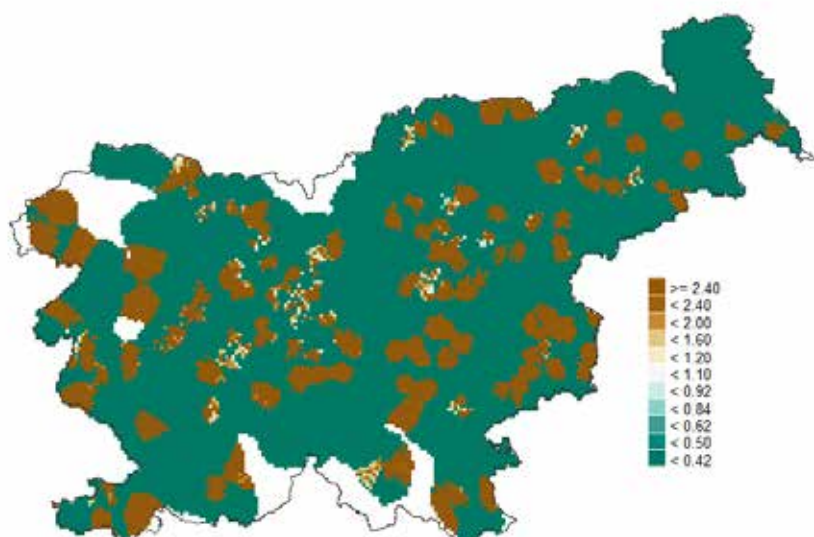
Slika 1: Groba incidenčna stopnja otrok in mladostnikov, starih 0–19 let, s prikazanim linearnim trendom zbolelih za levkemijo po spolu (letna sprememba pri fantih 0,9 % in dekletih 1,0 %, $p < 0,05$) in letu ugotovitve v Sloveniji v letih 1967–2016.



Slika 2: Otroci in mladostniki (starost 0–19 let), zboleli za levkemijo, po upravnih enotah v Sloveniji v letih 1967–2016. Na levi strani so nezglajene vrednosti standardiziranega količnika incidence (SKI) s statistiko Moranov I in pripadajočo p-vrednostjo. Na desni strani so vrednosti, zglajene z geografskim Bayesovim hierarhičnim modelom, z razmerjem med variabilnostjo prostorsko odvisne in heterogene komponente (τ_s/τ_h).



Slika 3: Lokalno ocenjeni standardizirani količnik incidence (LOSKI) za levkemije pri otrocih in mladostnikih (starost 0–19 let) v Sloveniji v letih 2005–2016. Pogoj za najmanjše število prebivalcev v premikajočem se oknu je 300, zgornja omejitev velikosti okna je 8.000 m.



Tveganje levkemije glede na izpostavljenost nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju

Razvrstitev prebivalcev in zbolelih za levkemijo po kategorijah izpostavljenosti NF MP prikazujemo v tabeli 1. Večina otrok in mladostnikov, zbolelih za levkemijo v obdobju 2005–2016, se je uvrstila v najnižjo kategorijo NF MP < 0,1 μ T. Le en mladostnik (0,5 % vseh) z levkemijo je bil izpostavljen gostoti NF MP 0,1–0,2 μ T na območju 110-kilovoltnega daljnovoda. V okolici transformatorskih postaj je bilo pet otrok in mladostnikov (2,6 %), zbolelih za levkemijo, ki so bili vsi izpostavljeni gostoti NF MP 0,1–0,2 μ T. V celotnem obdobju 1967–2016 ni bilo primerov levkemij v kategoriji izpostavljenosti z višjo gostoto NF MP pri obeh vrstah virov.

V populaciji vseh otrok in mladostnikov do dopolnjenega 19. leta starosti v obdobju 2005–2016 velika večina ni živela v bližini virov NF MP. Na območju izpostavljenosti NF MP več kot 0,3 μ T se razvršča 0,14 % oziroma le 0,09 % otrok v območja z več kot 0,4 μ T, če upoštevamo sočasni vpliv vseh 110-, 220- in 400-kilovoltnih daljnovodov. V okolici transformatorskih postaj pa je delež otrok s prebivališčem na območju z NF MP več kot 0,3 μ T 1,4 % (oziroma 0,6 %, če se omejimo le na območje z več kot 0,4 μ T). Transformatorske postaje so gosteje umeščene v urbana okolja, zato ne presenečajo večji deleži otrok v višjih kategorijah.

V tabeli 2 smo prikazali relativno tveganje za levkemije po vseh kategorijah izpostavljenosti. V kategorijo NF MP 0,1–0,2 μ T je bil razvrščen le en zboleli za levkemijo s stalnim prebivališčem v bližini 110 kV. Izračunan SKI za to kategorijo v okolici daljnovodov je 2,4 (95 % IZ je 0,1–13,3). V okolici transformatorskih postaj pa se je v isto drugo kategorijo razvrstilo pet primerov levkemij; SKI je 3,0 (95 % IZ je 0,97–6,99). Noben primer levkemij ni bil razvrščen v višje kategorije ne v okolici daljnovodov in ne v okolici transformatorskih postaj.

RAZPRAVA

Levkemije so najpogostejši raki pri otrocih in mladostnikih, vendar nevarnostni dejavniki za njihov nastanek niso popolnoma razjasnjeni (3, 16). Nekatere raziskave so pokazale, da se morda lahko poveča tveganje za razvoj levkemij pri dolgotrajni dnevni izpostavljenosti nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju, večjem od 0,3 oziroma 0,4 μ T, odvisno od raziskave (11–14). V naši raziskavi smo želeli opredeliti, kakšno tveganje za nastanek levkemij imajo otroci in mladostniki, stari do vključno 19 let, ki so bili izpostavljeni NF MP v bližini daljnovodov in transformatorskih postaj v Sloveniji v obdobju 1967–2016.

Populacijski podatki Registra raka Republike Slovenije za celotno 50-letno obdobje kažejo, da so levkemije pri otrocih in mladostnikih redka bolezen z letnim pojavljanjem manj kot 6 primerov na 100.000 prebivalcev. Z različnimi metodami smo potrdili povprečno letno rast grobe incidenčne stopnje levkemij za povprečno 1 % (z 2,8 v obdobju 1967–1976 na 4,3 na 100.000 prebivalcev v obdobju 2007–2016), kar ugotavljajo tudi druge raziskave (24, 25). Med možnimi razlogi za rast strokovnjaki raziskujejo povezavo s socioekonomskim statusom staršev, kasnejšo izpostavljenostjo okužbam v otroštvu, mešanje populacij in drugo, vendar dokazov ni (24, 26, 27).

V celotnem 50-letnem obdobju nismo dokazali statistično značilnega geografskega razporejanja relativnega tveganja za levkemije pri otrocih in mladostnikih, opažene razlike v tveganju so naključne. Z zemljevidom LOSKI za obdobje 2007–2016 smo prikazali razporeditev primerov levkemij po območju Slovenije in hkrati učinkovito zakrili občutljive osebne podatke, vendar o samem razporejanju tveganja nismo mogli sklepati zaradi klasičnega problema majhnih števil (21, 23).

Raziskave ugotavljajo, da je izpostavljenost otrok višjim gostotam NF MP verjetno manjša od 2 % populacije (28, 29). Za Slovenijo je bila v preteklosti podana ocena, da je gostoti NF MP, večji od 0,4 μ T, izpostavljen do največ 1 % otrok (30). V naši raziskavi smo z inovativnim modelom ocenjevanja NF MP na drobni prostorski

Tabela 1: Razvrstitev populacije otrok in mladostnikov v primerjavi z otroki in mladostniki (v oklepaju), zbolelimi za levkemijo, v starosti 0–19 let, po petih kategorijah izpostavljenosti nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju v okolici daljnovodov in transformatorskih postaj v Sloveniji v letih 2005–2016.

Vir/gostota NF MP	< 0,1 μ T	0,1–0,2 μ T	0,2–0,3 μ T	0,3–0,4 μ T	$\geq$ 0,4 μ T	Skupaj
visokonapetostni daljnovodi	639.197 (194)	1322 (1)	727 (0)	302 (0)	579 (0)	642.127 (195)
transformatorske postaje	626.387 (190)	7038 (5)	115 (0)	4891 (0)	3696 (0)	642.127 (195)

Opomba: NF MP – nizkofrekvenčno magnetno polje.

Tabela 2: Standardizirani količnik incidence za levkemije pri otrocih in mladostnikih (starost 0–19 let) z intervalom zaupanja v dveh kategorijah izpostavljenosti nizkofrekvenčnemu magnetnemu polju v okolici daljnovodov in transformatorskih postaj v Sloveniji v letih 2005–2016.

Vir/gostota NF MP	< 0,1 μ T	0,1–0,2 μ T
visokonapetostni daljnovodi	1,0 (I:E = 194:194,1) (95 % IZ 0,9–1,2)	2,4 (I:E = 1:0,4) (95 % IZ 0,1–13,3)
transformatorske postaje	0,99 (I:E = 190:191,4) (95 % IZ 0,85–1,14)	3,00 (I:E = 5:1,7) (95 % IZ 0,97–6,99)

Opombe: NF MP – nizkofrekvenčno magnetno polje, I – opazovano število primerov levkemij v populaciji, E – pričakovano število primerov levkemij v populaciji, IZ – interval zaupanja.

mreži in z georeferenciranjem bivališč ter virov elektroenergetskega omrežja na območju Slovenije zelo natančno določili izpostavljenost NF MP pri otrocih in mladostnikih, starih do 19 let, v obdobju 2005–2016, ki živijo v bližini daljnovodov in transformatorskih postaj (22, 23).

Ugotovili smo, da kar 99,5 % oziroma 97,5 % vseh otrok in mladostnikov ni živel v takšni bližini daljnovodov in transformatorskih postaj, da bi se uvrstili v kategorijo izpostavljenosti več kot 0,1 μ T NF MP. Ugotovitev se sklada z ocenami drugih raziskav (28, 29). V območju morebiti rakotvorne gostote NF MP v okolici daljnovodov je bilo v naši kohorti vseh otrok in mladostnikov vsaj eno leto izpostavljenih zgolj 0,14 % otrok in mladostnikov, v območju NF MP, večjega od 0,4 μ T, pa 0,09 % vseh.

Ker se otroci in mladostniki daljši čas zadržujejo v vzgojno-izobraževalnih zavodih, smo v raziskavi dodatno opredelili izpostavljenost NF MP v vseh 1883 vzgojno-izobraževalnih zavodih v Sloveniji leta 2019 (23). Ugotovili smo, da je gostota izpostavljenosti NF MP za vse zavode, manjša od 0,1 μ T.

Po teoretičnih ocenah bi v Sloveniji lahko izpostavljenosti NF MP pripisali zgolj kakšen primer otroške levkemije na več let (30). V naši raziskavi smo relativno tveganje za levkemije pri otrocih in mladostnikih, starih 0–19 let, lahko analizirali za 12-letno obdobje (2005–2016), saj za zgodnejša leta ni bilo na voljo georeferenciranih podatkov. V okolici daljnovodov (kombinacija 110, 220 in 400 kV) se je le en otrok z levkemijo uvrstil v kategorijo gostote NF MP med 0,1 in 0,2 μ T. En primer levkemije je tako »prestavil« vse prebivalce iz te skupine z relativnega tveganja nič na relativno tveganje več kot ena. Čeprav se zdi vrednost relativnega tveganja za izpostavljene primere levkemij visoka, je interval zaupanja pri vseh širok in nikjer ni statistično značilen; obenem ne moremo izmeriti 0,4 ali 1,7 človeka, navedena v pričakovanem številu primerov. Enako velja za pet primerov levkemij v bližini TP iz iste kategorije izpostavljenosti; tu je primerov malo več, saj so transformatorske postaje bolj gosto umeščene na bivalnih območjih (6, 7). V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila večina otrok in mladostnikov, zbolelih za levkemijo, izpostavljenih NF MP najnižje kategorije gostote. Prav tako ni bilo nobenega primera levkemij v področju gostote NF MP, ki so morebiti rakotvorne. Zato nismo mogli ugotavljati morebitnega trenda tveganja z večanjem gostote izpostavljenosti.

V naši raziskavi nobenega primera levkemij v proučevani populaciji torej ne moremo pripisati izpostavljenosti NF MP. Relativno tveganje za levkemije se pri otrocih in mladostnikih, ki živijo v okolici daljnovodov in transformatorskih postaj, ne razlikuje od povprečnega tveganja v splošni populaciji. Naše ugotovitve so v skladu z drugimi podobnimi raziskavami, ne moremo pa neposredno primerjati rezultatov z drugimi raziskavami zaradi drugačne (po našem mnenju boljše) metodologije ocene izpostavljenosti, razdalje do virov in odsotnosti primerov v kategoriji morebiti rakotvorne izpostavljenosti NF MP (29, 31, 32). K nastanku levkemij pri otrocih in mladostnikih verjetno prispevajo drugi nevarnostni dejavniki, ki še niso razjasnjeni ali pa se ne razporejajo prostorsko, na njihovo ugotavljanje pa lahko vplivajo tudi moteči dejavniki v razmerju do razdalje ali časovnega obdobja (16, 17, 30, 33).

Prednosti raziskave

Ključna prednost naše raziskave je bila, da smo vključili populacijske podatke Registra raka Republike Slovenije, ki je tudi mednarodno priznan kot zanesljiv vir podatkov o zbolelosti za rakom (34). S tem smo se izognili študiji primerov in kontrol ter hkrati pristranosti izbora in udeležbe (2, 14). Pristranosti razvrščanja smo se izognili s tem, da smo tako primere raka kot splošno prebivalstvo razvrstili po enakih kategorijah gostote izpostavljenosti

NF MP. Obenem smo prvič združili tri vire točkovnih podatkov z največjim možnim naborom na najmanjšem prostorskem nivoju in v tako dolgem časovnem obdobju.

Za vire v elektroenergetskem omrežju v Sloveniji smo natančno ocenili NF MP (6, 7). Poleg visokonapetostnih daljnovodov smo ocenili izpostavljenost še za 17.500 transformatorskih postaj, ki so tudi pomemben vir NF MP, saj so lahko umeščene tik ob bivališčih ali na samih objektih (6, 7). Za oceno smo uporabili inovativen, natančen model na fini prostorski mreži, ki je bolj zanesljiv kot približki izpostavljenosti, ki so jih uporabljale preostale raziskave (na primer evklidska oddaljenost od vodnikov, vprašalniki idr.) (35–37). Hkrati so bile izračunane vrednosti validirane z izmerjenimi.

Bivališče kot nadomestni kazalnik izpostavljenosti NF MP je pri otrocih bolj zanesljiv kot pri odraslih, saj se večino dneva zadržujejo v bližini doma in bližnji okolici. Poleg tega se manj selijo. Dodatno smo preverili tudi lokacije vzgojno-izobraževalnih ustanov. Običajno je pri študijah vpliva nevarnostnih dejavnikov na pojavljanje raka treba paziti na morebitne pristranosti zaradi neupoštevanja dolge latentne dobe, saj incidenca levkemij doseže vrh pri 3 letih starosti (15).

Omejitve raziskave

Ključna omejitev naše raziskave je majhno število primerov levkemij med otroki in mladostniki, česar statistične metode ne morejo izničiti. Zato smo pri izračunu relativnega tveganja dobili zelo široke intervale zaupanja – izračunani SKI niso statistično značilni.

Relativno tveganje za nastanek levkemij smo lahko analizirali za 12-letno obdobje, in ne za daljši čas, saj pred tem ni na voljo georeferenciranih podatkov. V analizi smo upoštevali podatke o stalnem prebivališču prebivalcev do starosti 19 let za vsako vključeno koledarsko leto posebej, nismo pa mogli pridobiti podatkov o vseh morebitnih selitvah posameznika znotraj koledarskega leta in pred letom 2005. Obenem nismo imeli podatkov o njihovi dnevni mobilnosti (21, 23).

ZAKLJUČEK

V Sloveniji nobenega primera levkemij pri otrocih in mladostnikih, starih do vključno 19 let, v analiziranem obdobju 2005–2016 ne moremo pripisati vplivu izpostavljenosti nizkofrekvenčnim magnetnim poljem v okolici daljnovodov in transformatorskih postaj. Velika večina slovenske splošne populacije otrok in mladostnikov, starih do vključno 19 let, ni izpostavljenih pomembni gostoti nizkofrekvenčnih magnetnih polj kljub pogostosti virov.

LITERATURA

- Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med* 2019;26(1):1–7. doi: 10.26444/aaem/94299.
- Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principal and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
- Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(18):3760–3764. PMID 27735044.
- Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(2):180–187. doi: 10.1590/2359-3997000000257.
- Miah T, Kamat D. Current Understanding of the Health Effects of Electromagnetic Fields. *Pediatr Ann* 2017;46(4):e172–e174. doi: 10.3928/19382359-20170316-01.
- Gajšek P, Valič B. Električna in magnetna polja – visokonapetostni daljnovodi. Ljubljana: Inštitut za neionizirna sevanja, 2018.
- Valič B, Gajšek P. Povprečne vrednosti magnetnega polja na območju Slovenije zaradi obratovanja VN daljnovodov. V: 15. konferenca slovenskih elektrotehnikov CIGRE–CIRED. Laško: Slovensko združenje elektroenergetikov, 2021.
- European Commission. Special Eurobarometer 272a: Electromagnetic fields [poročilo na internetu]. Pridobljeno 7.10.2021 s spletne strani: https://ec.europa.eu/health/ph_determinants/environment/EMF/eb272a_en.pdf.
- IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Nonionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. V: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: International agency for research on cancer, 2002;80:1–395.
- SCENIHR. Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF), 2015 [poročilo na internetu]. Pridobljeno 7.10.2021 s spletne strani: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_041.pdf.
- Bunch KJ, Keegan TJ, Swanson J, Vincent TJ, Murphy MF. Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: childhood cancer risk in Britain 1962–2008. *Br J Cancer* 2014;110:1402–1408. doi: 10.1038/bjc.2014.15.
- Swanson J, Bunch KJ. Reanalysis of risks of childhood leukaemia with distance from overhead power lines in the UK. *J Radiol Prot* 2018;38:N30–N35. doi: 10.1088/1361-6498/aac89a.
- Zhao G, Lin X, Zhou M, Zhao J. Relationship between exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields and breast cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:264–269. PMID: 24984538.
- Kheifets L, Crespi CM, Hooper C, Cockburn M, Amoon AT, Vergara XP. Residential magnetic fields exposure and childhood leukemia: a population-based case-control study in California. *Cancer Causes Control* 2017;28:1117–1123. doi: 10.1007/s10552-017-0951-6.
- Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017;51:47–55. doi: 10.1515/raon-2017-0008.
- Schüz J, Erdmann F. Environmental exposure and risk of childhood leukemia: an overview. *Arch Med Res* 2016;47:607–614. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.017.
- Patel DM, Jones RR, Booth BJ, Olsson AC, Kromhout H, Straif K, et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Cancer* 2020;146(4):943–952. doi: 10.1002/ijc.32388.
- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak [datoteka podatkov]. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Pridobljeno 2019–2021 s spletne strani: <https://www.slora.si/>.
- Waller LA, Gotway CA. Applied spatial statistics for public health data. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004.
- Zadnik V. Geografska analiza vpliva socialno-ekonomskih dejavnikov na incidenco raka v Sloveniji v obdobju 1995–2002: doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2006.
- Žagar T, Zadnik V, Primic Žakelj M. Local standardized incidence ratio estimates and comparison with other mapping methods for small geographical areas using Slovenian breast cancer data. *Journal of applied statistics* 2011;38:2751–2761. doi.org/10.1080/02664763.2011.570314.
- Valič B, Košir A, Gajšek P, Kotnik T. Izpostavljenost otrok, ki bivajo v bližini VN daljnovodov in transformatorskih postaj, magnetnemu polju. V: 15. konferenca slovenskih elektrotehnikov CIGRE–CIRED. Laško: Združenje slovenskih elektroenergetikov, 2021.
- Žagar T, Zadnik V, Tomšič S, Korat S, Lokar K, Mihor A et al. Geografska analiza bremena raka v Sloveniji s poudarkom na bližini visokonapetostnih daljnovodov, kablovodov in transformatorskih postaj z oceno tveganja. Zaključno poročilo raziskave. Ljubljana: Epidemiologija in register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana, 2021.
- Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 2007;97(7):1009–1012. doi.org/10.1038/sj.bjc.6603946.
- Steliarova Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Pineros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1159–1169. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6.
- McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol* 2004;127(3):243–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x.
- Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM. Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976–2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. *Br J Cancer* 2011;105(11):1783–7. doi: 10.1038/bjc.2011.415.

28. Crespi CM, Swanson J, Vergara XP, Kheifets L. Childhood leukemia risk in the California Power Line Study: magnetic fields versus distance from power lines. *Environ Res* 2019;171:530–535. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.022.
29. Salvan, A, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:2184–2204. doi.org/10.3390/ijerph120202184.
30. Zadnik V, Tomšič S. Epidemiologija rakov, povezanih z raznimi vrstami sevanj. V: Sevanja in rak. XXVII. Seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana, Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019: 98–100.
31. Crespi CM, Vergara XP, Hooper C, Oksuzyan S, Wu S, Cockburn M, et al. Childhood leukaemia and distance from power lines in California: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2016;115:122–128. doi: 10.1038/bjc.2016.142.
32. Pedersen C, Brauner EV, Rod NH, Albbieri V, Andersen CE, Ulbak K, et al. Distance to high-voltage power lines and risk of childhood leukemia – an analysis of confounding by and interaction with other potential risk factors. *PLoS One* 2014;9(9):e107096. doi: 10.1371/journal.pone.0107096.
33. Roman E, Lightfoot T, Picton S, Kinsey S. Childhood Cancers. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th Edition. New York: Oxford University Press, 2018.
34. Žagar T, Primic Žakelj M, Zadnik V. Pretok in uporaba informacij v Registru raka - najstarejšem zdravstvenem registru v Sloveniji. *Bilten: ekonomika, organizacija, informatika v zdravstvu* 2007;23:105–110.
35. Zhang Y, Lai J, Ruan G, Chen C, Wang DW. Meta-analysis of extremely low frequency electromagnetic fields and cancer risk: a pooled analysis of epidemiologic studies. *Environ Int* 2016;88:36–43. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.012.
36. Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, Jarvinen PJ, Heikkila KV, et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ* 1993;307(6909):895–9. doi: 10.1136/bmj.307.6909.895.
37. Amoon AT, Crespi CM, Ahlbom A, Bhatnagar M, Bray I, Bunch KJ, et al. Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2018;119:364–373. doi: 10.1038/s41416-018-0097-7.

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

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

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

B better meds

Optimizirajte ravnanje z zdravili v vaši bolnišnici.

MEDS.BETTER.CARE



Učinkovitost (in varnost) cepljenja onkoloških bolnikov proti covidu-19 med aktivnim zdravljenjem

Efficacy (and safety) of vaccination against SARS-CoV-2 in cancer patients on active treatment

Zupančič Tina^{1,2}, Grašič Kuhar Cvetka^{1,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Splošna Bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica Padlih borcev 13a, 5219 Šempeter pri Gorici

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

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

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 13.10.2021

Sprejeto / Accepted: 18.10.2021

doi:10.25670/oi2021-016on

IZVLEČEK

Onkološki bolniki so bili že ob začetku pandemije covid-19 prepoznani kot skupina s povečanim tveganjem zapletov ob morebitni okužbi z virusom SARS-CoV-2, vendar so bili izključeni iz registracijskih raziskav cepiv proti covidu-19. Šele v zadnjih mesecih imamo na voljo več raziskav, ki so preučevale učinkovitost cepljenja pri onkoloških bolnikih z različnimi načini zdravljenja. Te so pokazale dobro učinkovitost (tako z razvojem humoralnega kot celičnega odgovora) in varnost cepiv predvsem pri bolnikih s solidnimi raki. Pričakovano slabši humoralni odziv je bil pri hematoloških bolnikih oziroma ga skoraj ni bilo pri bolnikih na terapiji anti-CD20 in terapiji z zaviralci Brutonove kinaze. Vendar je bil pri hematoloških bolnikih ohranjen celični odgovor in tako je smiselno cepljenje tudi pri tej skupini bolnikov, tudi s tretjim odmerkom. Pri bolnikih, ki so predhodno preboleli okužbo s SARS-CoV-2 ter bili nato cepljeni, so ugotavljali bistveno boljši humoralni odgovor kot pri cepljenju neprebolevalnikov.

Ključne besede: cepljenje proti covidu-19, onkološki bolniki, humoralni odgovor, celični odgovor, varnost

ABSTRACT

Since the COVID-19 pandemic, cancer patients have been recognized as a group with an increased risk of complications, if they become infected with the SARS-CoV-2 virus. However, they were not included in registrational trials for COVID-19 vaccines. In the last few months data from studies investigating the efficacy and safety of COVID-19 vaccines in cancer patients receiving systemic treatment have become available. It has been established that the efficacy (regarding humoral and cellular response) and safety of COVID-19 vaccines in solid cancer patients are comparable to that in healthy individuals. On the other side, humoral response is very low or even undeterminable in haematological patients, especially in those receiving anti-CD 20+ targeted therapy or Bruton kinase inhibitors. However, a cellular response is preserved and vaccination, including with a third dose, is reasonable. Cancer patients who were infected with SARS-CoV-2 and then vaccinated developed much better humoral response.

Keywords: vaccination against COVID-19, cancer patients, humoral response, cellular response, safety

UVOD

Pandemija covid-19 je korenito spremenila življenje vsakega posameznika, ob tem pa so bile ranljive skupine ljudi, med katere spadajo tudi onkološki bolniki, še dodatno izpostavljene. Čez noč so se pojavila številna težka vprašanja, na katera nismo poznali odgovora. Kako najbolje zaščititi onkološke bolnike pred okužbo, kako prilagoditi zdravljenje med pandemijo, kakšen vpliv ima okužba s covidom-19 na potek zdravljenja in prognozo onkološke bolezni, kako varna in učinkovita so cepiva, ali je cepljenje med zdravljenjem s sistemsko terapijo (kemoterapijo, imunoterapijo, tarčno terapijo) sploh učinkovito, kolikokrat cepiti. To so le nekatera od vprašanj.

V raziskavah o učinkovitosti cepiv proti covidu-19, ki so prinesla delno olajšanje in upanje na globalni ravni, onkološki bolniki v registracijske študije niso bili vključeni zaradi imunosupresivnega zdravljenja, ki bi lahko vplivalo na njihovo sposobnost imunskega odgovora na cepljenje. Vsekakor pa so bili onkološki bolniki opredeljeni kot rizična skupina za težji potek covid-19 že ob nastopu pandemije in so bili uvrščeni na prednostni seznam za cepljenje, čeprav o učinkovitosti cepiv pri njih ni bilo nobenih podatkov. Cepiva proti covidu-19 inducirajo humoralni odziv (tvorbo protiteles) ter celično imunost in najverjetneje oba mehanizma skupaj zagotavljata ustrezno zaščito pred okužbo s SARS-CoV-2. V prispevku bomo najprej na kratko predstavili glavne razlike med humoralno in celično imunostjo po cepljenju, nato pa povzeli dostopne rezultate doslej opravljenih raziskav.

HUMORALNA IN CELIČNA IMUNOST PRIDOBLENEGA IMUNSKEGA SISTEMA

Humoralna imunost (povezana z nastankom specifičnih protiteles) je glavna komponenta pridobljenega imunskega sistema. Protitelesa začnejo nastajati, ko naiven B-limfocit prek specifičnega antigenega receptorja prepozna antigen, ki je telesu tuj. Ko pride do vezave, to privabi T-celice pomagalke (CD4+), ki izločajo citokine, ki naivnemu B limfocitu omogočijo delitev in dokončno preobrazbo v plazmatko. Ta nato izloča specifična protitelesa, ki se vežejo na antigen na površini patogena (na primer virusa) ter ga s tem označijo za nadaljnji proces uničenja (na primer s fagocitozo). Plazmatke izločajo pet vrst protiteles: IgA, IgD, IgE, IgG in IgM. IgM je tudi tako imenovano zgodnje protitelo, ki nastane med prvo preobrazbo B-limfocita in povzroči opsonizacijo antigena. IgG pa je glavno protitelo, ki nastane pri tako imenovanem sekundarnem odgovoru in lahko nevtralizira toksine in viruse (1). Ob tem je treba poudariti, da niso vsa protitelesa hkrati tudi nevtralizirajoča protitelesa (2). Protitelesa imajo pomembno vlogo pri nadzorovanju virusne proliferacije med akutno fazo vnetja, vendar niso zmožna uničiti virusa, ko je do okužbe že prišlo. Na tej točki postane najpomembnejši celični imunski odgovor. Celični imunski odgovor ščiti naš organizem pred okužbo (in tudi pred razvojem rakave bolezni) tako, da se aktivirajo specifični citotoksični limfociti T (CD8+), ki s pomočjo porfirinov sprožijo apoptozo celice, ki je bila okužena z virusom. V celičnem odgovoru se aktivirajo makrofagi, celice ubijalke ter tudi številni citokini, ki so vpleteni v ojačanje imunskega odgovora. Celični imunski odgovor je najbolj učinkovit pri odstranjevanju okuženih celic.

PREGLED RAZISKAV IN RAZPRAVA

V britanski raziskavi pri 16 bolnikih s **kronično mieloično levkemijo**, ki so bili na tarčnem zdravljenju s tirozin kinaznimi inhibitorji, so 3 tedne po enem odmerku cepiva BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) pri 87,5 % bolnikov zaznali protitelesa IgG proti spike proteinu, vsi bolniki so tudi razvili nevtralizirajoča protitelesa. Vendar je 43,8 % bolnikov razvilo nizek titer nevtra-

lizirajočih protiteles (50–200 BAU/ml (Binding antigen units/ml)), v 18,8 % srednje visok titer (200–500 BAU/ml) ter 37,5 % visok titer (> 500 BAU/ml). Ob tem ni bilo razlik glede na vrsto zaviralca tirozin kinaze. Pri 93,3 % bolnikov je bil prisoten tudi ustrezen T-celični odgovor, le en bolnik (predhodno zdravljen s transplantacijo perifernih matičnih celic) ni razvil tega odziva. Te rezultate so avtorji označili kot ohrabrujoče (3). Gre pa seveda za raziskavo z majhnim številom vključenih oseb in kratkim časom opazovanja, bolniki pa so prejeli samo en odmerek cepiva (tabela I).

Druga britanska raziskava je bila izvedena pri bolnikih s kronično limfatično levkemijo (KLL) (4). Vključili so 299 bolnikov (mediana starost je bila 69 let) in 93 zdravih prostovoljcev (podobne starosti). 154 jih je prejelo vektorsko cepivo proizvajalca Astra Zeneca, 145 pa mRNA-cepivo proizvajalca Pfizer/BioNTech. 96 % bolnikov je bilo cepljenih po tako imenovanem podaljšanem režimu (drugi odmerek cepiva so prejeli po 10–12 tednih). Le 4 % bolnikov (vsi cepljeni z mRNA-cepivom) je prejelo drugi odmerek standardno (3 tedne po prvem odmerku). Bolniki so pripadali različnim kohortam: 61 % jih je bilo na spremljanju (strategija 'watch and wait'), 39 % je bilo pred tem že zdravljenih zaradi KLL (27 % s protitelesi anti-CD20), le 22 % pa jih je bilo v času raziskave dejansko na aktivnem zdravljenju (20 % na zaviralcih Brutonove kinaze, 2 % na venetoklaksu). Le pri 22 bolnikih so imeli zbrane vzorce po prvem in drugem cepljenju. 5 do 6 tednov po prvem odmerku cepiva so ugotovili protitelesa proti spike proteinu pri 94 % zdravih prostovoljcev in le pri 34 % bolnikov. Srednji titer protiteles je bil pri bolnikih 100-krat nižji kot po cepljenju zdravih prostovoljcev oziroma 10-krat nižji, če upoštevamo samo bolnike, ki so dejansko imeli pozitiven rezultat protiteles proti spike proteinu. Bolniki po predhodno preboleli covidni okužbi (teh je bilo 5, dokaz za to je bila prisotnost specifičnih nukleokapsidnih protiteles) so razvili enormno količino protiteles proti spike proteinu (8580 U/ml), kar je bilo podobno kot pri prebolelih med zdravimi prostovoljci. Po drugem odmerku cepiva je bil odgovor na cepljenje prisoten pri 75 % bolnikov in 100 % zdravih. Tudi titer protiteles pri bolnikih je bil višji, vendar še vedno 74-krat nižji kot pri zdravih prostovoljcih. Nižjo raven protiteles so ugotavljali predvsem pri bolnikih na zaviralcih Brutonove kinaze. Tretjina bolnikov je imela tudi pomanjkanje Ig A, Ig G ali Ig M. Vrsta cepiva ni imela vpliva na odgovor na cepljenje (4). Rezultati te raziskave potrjujejo, da je po vsakem nadaljnjem odmerku cepiva pričakovati večji humoralni odgovor.

Tretja britanska raziskava je bila predstavljena septembra letos na kongresu ESMO (kongres Evropskega združenja za internistično onkologijo). Gre za longitudinalno prospektivno kohortno raziskavo CAPTURE (5). Vključeni so bili onkološki bolniki na specifičnem zdravljenju po preboleli (tudi asimptomatski) okužbi s SARS-CoV-2 (118 bolnikov) ter onkološki bolniki na specifičnem zdravljenju (slednji so prejeli dva odmerka cepiva (proizvajalcev Astra Zeneca ali Pfizer)). V kontrolni skupini so bili posamezniki brez znane onkološke bolezni, ki so ravno tako prejeli dva odmerka cepiva. Zajeti so bili tako bolniki s solidnimi kot tudi hematološkimi rakavi obolenji. Med aktivnim zdravljenjem so prejeli kemoterapijo, imunoterapijo in kombinirano kemoimunoterapijo. Preučevali so humoralni in celični odgovor na cepljenje.

V skupino onkoloških bolnikov, ki so preboleli okužbo s SARS-CoV-2, je bilo vključenih 118 bolnikov. Večina (82 %) je imela solidni rak in povečini blag ali srednje hud potek okužbe (6 bolnikov je imelo težji potek covid-19), prevladovali pa sta okužbi z različicama virusa wild type in alfa. Ta skupina ni prejela cepiva (spremljali so jo od februarja 2020, ko cepiv še ni bilo na voljo).

Longitudinalna kinetična analiza protiteles je pokazala, da je večina **bolnikov s solidnim rakom** po prebolelem covidu-19

Tabela 1: Pregled kliničnih raziskav s cepljenjem proti covid-19 pri onkoloških bolnikih

Raziskava	Vrsta raka	Študijske skupine	Št. bolnikov	Zdravljenje pri raku (vrsta)	Vrsta cepiva (proizvajalec)	Cilj študije	Glavne ugotovitve
CAPTURE (5)	solidni rak hematološki malignom	necepljeni bolniki z rakom po covidu	118	aktivno zdravljenje	Astra Zeneca Pfizer	humoralni odgovor (nevtralizirajoča protitelesa)	solidni rak: humoralni in celični odgovor kot zdrava populacija
		cepljeni bolniki z rakom (31 % prebolelo covid)	585			celični odgovor	hematološki rak: slab humoralni odziv, delno prisoten celični odgovor, najslabše ob terapiji z anti-CD20
		kontrolna skupina brez raka					
VOICE (6)	solidni rak	preboleli covid niso vključeni	0	kemoterapija imunoterapija kemoimuno-terapija	Moderna	humoralni odgovor (protitelesa proti spike proteinu)	humoralni in celični odgovor, primerljiv z zdravo populacijo
		cepljeni bolniki	503			minimalni učinkovit titer nevtralizirajočih protiteles (celični odziv)	varnost cepiva kot v zdravi populaciji
		cepljeni zdravi	240			varnost cepiva	minimalno učinkovit titer protiteles proti spike proteinu: > 300 BAU/ml; slabši odgovor pri bolnikih na kemoterapiji
Britanska raziskava 1 (3)	hematološki malignom (kronična mieloična levkemija)	bolniki	16	tarčna terapija s tirozin kinaznimi inhibitorji	Pfizer	humoralni odgovor celični odgovor varnost	37 % bolnikov razvije visok titer nevtralizirajočih protiteles (> 500 BAU/ml), 18,8 % srednjega (201–500 BAU/ml) 60 % ustrezen odgovor CD4+, 80 % ustrezen odgovor CD8+ stranski učinki blagi, pričakovani kot pri zdravi populaciji
						humoralni odgovor primerjava odgovora med različni cepivi	najslabši humoralni odgovor na aktivni terapiji ali ob progresu humoralni odgovor se izboljša po 2. odmerku ni razlike med cepivi
Britanska raziskava 2 (4)	hematološki malignom (kronična limfatična levkemija)	bolniki zdravi	299 93	inhibitor Butonove tirozinske kinaze venetoklaks na aktivnem spremljanju (78 %)	Astra Zeneca Pfizer	humoralni odgovor	humoralni odgovor se razvije, slabši ob kemoterapiji hitrejši upad titra protiteles pri onkoloških bolnikih
						humoralni odgovor dinamika titra protiteles	
Izraelska raziskava (7)	solidni rak	bolniki zdravi	202 30	kemoterapija imunoterapija kemoimuno-terapija hormonska in tarčna terapija	Pfizer	humoralni odgovor	humoralni odgovor se razvije, slabši ob kemoterapiji hitrejši upad titra protiteles pri onkoloških bolnikih
						humoralni odgovor	

imela dolgotrajen humoralni odgovor (11 mesecev). Protitelesa proti spike proteinu so nekoliko hitreje upadala, titer nevtralizirajočih protiteles pa je ostal stabilen 11 mesecev (kolikor je bila tudi opazovalna doba). Večina okuženih je prebolela okužbo z različico virusa wild type ali alfa. Nevtralizirajoča protitelesa so bila ugotovljena v večjem deležu za ti dve različici, medtem ko je bilo statistično pomembno manjši delež nevtralizirajočih protiteles proti različicama beta in delta. Na drugi strani so imeli **hematološki bolniki** pomembno nižji titer nevtralizirajočih protiteles proti različici virusa wild type. Glede na multivariantno analizo na titer nevtralizirajočih protiteles dejavniki, kot so starost, spol, pridružene bolezni in oblika poteka okužbe (blaga/huda), niso imeli vpliva.

Specifičen T-celični odgovor na SARS-CoV-2 je bil ugotovljen pri večini bolnikov s solidnimi raki (prevladovali so limfociti CD4+). Odgovor s CD4 je bil slabši pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk. Hematološki bolniki so imeli statistično slabši T-celični odgovor, večina sploh ni imela merljivega. Hkrati pa so pri podskupini bolnikov z limfomom na terapiji anti-CD20 (prejeti v zadnjih 12 mesecih) ugotovili pomembno razliko v vrsti imunskega odgovora: večina po okužbi ni razvila nobenega humoralnega odgovora (protitelesa so bila nezaznavna), vendar so imeli višji T-celični odgovor, kar kaže na kompenzatorni imunski odgovor.

Skupino cepljenih bolnikov z rakom (585 bolnikov) so sestavljali bolniki s solidnim rakom (76 %) in bolniki s hematološkim malignomom (24 %). Večina (74 %) je prejela cepivo proizvajalca AstraZeneca, preostali pa proizvajalca Pfizer. 69 % jih ni imelo predhodno potrjene okužbe s SARS-CoV-2, 31 % pa jih je prejelo cepivo po predhodni okužbi.

Po 14 do 16 tednih od polnega cepljenja je 78 % bolnikov imelo nevtralizirajoča protitelesa proti različici wild type. Hkrati so bili deleži bolnikov, ki so razvili tudi nevtralizirajoča protitelesa proti različicam alfa, beta in delta, pomembno manjši (61 %, 53 % in 54 %), kar kaže na to, da je določanje protiteles samo proti različici wild type (del klasičnega kliničnega določanja) premalo specifično in lahko ustvari lažen občutek varnosti po cepljenju. Ugotovili so podobno učinkovitost humoralnega odgovora kot pri cepljenju pri zdravih osebah iz kontrolne skupine.

V skupini cepljenih bolnikov s hematološko boleznijo so bili titri nevtralizirajočih protiteles v primerjavi z bolniki s solidnimi raki signifikano nižji, zlasti proti različicam alfa, beta in delta – proti slednji sploh niso bili zaznavni. Hematološki bolniki, ki so v zadnjem letu prejeli terapijo anti-CD20, niso imeli zaznavnih nevtralizirajočih protiteles.

Celični imunski odgovor je razvilo velik delež (79 % bolnikov) cepljenih onkoloških bolnikov. Poleg tega je bil primeren celični odgovor (CD4+ in tudi CD8+) zaznan pri bolnikih na terapiji anti-CD 20 in je bil primerljiv z odgovorom pri bolnikih, ki je niso prejeli. Pri bolnikih s solidnimi rakavi obolenji, ki so prejeli terapijo z zaviralci kontrolnih točk, je bil statistično pomembno manjši celični odgovor CD4+, vendar ustrezen celični odgovor CD8+ (5).

Nizozemska študija VOICE (6) je preučevala odgovor na cepljenje pri bolnikih s **solidnimi rakavi obolenji**, ki so prejeli različne načine sistemskega zdravljenja: imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk proti PD-1 ali PD-L1 (131 bolnikov), kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje (229 bolnikov) in kombinirano kemoimunoterapijo (143 bolnikov). Kot kontrolna skupina so bili vključeni partnerji bolnikov brez rakave bolezni in brez imunosupresivne terapije (240 oseb). Bolnike s prebolelim covidom in hematološkimi obolenji niso vključevali. Cepljenje so izvedli s cepivom mRNA Moderne v razmiku 28 dni.

V kohortah bolnikov je več kot polovica bolnikov imela razsejani rak s srednjo starostjo nekaj nad 60 let, vendar v dobri splošni kondiciji. V kohorti bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo, se je skoraj polovica bolnikov zdravila zaradi malignega melanoma, po pogostnosti so sledili urinarni in pljučni raki, približno polovica bolnikov v kohorti s kemoterapijo je imela ali raka dojke ali raka prebavil, medtem ko so skoraj vsi bolniki kohorte na kemoimunoterapiji imeli raka pljuč. Vključeni so bili bolniki, ki so imunoterapijo začeli do 3 mesece pred prvim odmerkom cepiva, ter bolniki, ki so kemoterapijo začeli znotraj 4 tednov pred prvim odmerkom cepiva. Vsi bolniki so imeli potrjeno seronegativnost pred začetkom cepljenja.

Primarni cilj je raziskave je bila serokonverzija (pojav protiteles IgG proti spike proteinu). Meja za serokonverzijo je bila ≥ 10 BAU/ml, določena 28. dan po končanem cepljenju. Ustrezen odgovor je razvilo kar 99 % bolnikov na imunoterapiji, 97 % bolnikov na kemoterapiji (z radioterapijo ali brez nje) ter 100 % bolnikov s kemoimunoterapijo. Kontrolna skupina je bila seropozitivna v celoti.

Ker ni znano, katera koncentracija vezavnih protiteles proti spike proteinu je zaščitna proti okužbi s covidom-19, so opravili še določitev nevtralizacijskih protiteles. Zanje je znano, da so prediktivna za imunsko zaščito pred simptomatsko okužbo s covidom-19. Ugotovili so, da je potreben titer nevtralizirajočih protiteles ≥ 40 . Ta pa je sovpadal s koncentracijo IgG proti spike proteinu 230 (95-odstotni interval zaupanja (180–290) BAU/ml). Zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja so zaokrožili navzgor in tako določili **300 BAU/ml kot prag za ustrezno humoralno zaščito**. Ustrezen humoralni odgovor po drugem odmerku cepiva (> 300 BAU/ml) je razvilo 93 % bolnikov z imunoterapijo, 83 % s kemoterapijo ter 89 % bolnikov s kemoimunoterapijo. Pri kontrolni skupini je bil delež 99-odstoten. Okoli 16 % bolnikov na kemoterapiji torej ni razvilo ustreznega humoralnega imunskega odgovora.

Pri bolnikih, ki niso razvili ustrezne koncentracije vezavnih protiteles, so opravili še testiranje celičnega odgovora na spike protein. Kot metodo so izbrali določanje porasta INF- γ pred cepljenjem in po njem. Skoraj polovica teh bolnikov je razvila ustrezen T-celični odgovor.

Med študijo so beležili tudi neželene učinke cepljenja. Sistemske neželene učinke so bili pogostejši po drugem odmerku cepiva. Spremljali so še 31 vnaprej določenih neželenih učinkov posebnega pomena; med temi so ugotovili tudi 2 primera trombembolije in 1 primer Stevens-Johnsonovega sindroma. Med študijo je prišlo do 10 smrti, ki pa so bile pripisane progresu osnovne onkološke bolezni ter zapletom ob specifičnem onkološkem zdravljenju. Zaključili so, da je cepljenje pri bolnikih s solidnimi raki na imunoterapiji, kemoterapiji in kemoimunoterapiji varno in 'neinferiorno' glede na kontrolno skupino zdravih oseb. Mejo vezavnih protiteles proti spike proteinu SARS-CoV-2 > 300 BAU/ml so opredelili kot ustrezen odziv na cepljenje.

Serokonverzijo pri bolnikih s solidnimi raki na različnih načinih zdravljenja je preiskovala tudi izraelska raziskava (7). Med bolniki s solidnimi tumorji na aktivnem zdravljenju (202), ki so covid-19 ali preboleli in bili nato tudi cepljeni ali so bili samo cepljeni, so merili humoralni odgovor. Bolniki so prejeli kemoterapijo (96), imunoterapijo – z zaviralci kontrolnih točk (52), biološko (46) ali hormonsko terapijo (12), od tega je imelo 33 % bolnikov zgodnji rak, preostali pa razsejani rak. Za primerjavo so bili zdravi zdravstveni delavci (30), ki so bili cepljeni. Vsi so prejeli cepivo mRNA. Humoralni odgovor so spremljali z merjenjem protiteles proti spike proteinu. Vrednost > 19 AU/ml so opredelili kot ustrezen odgovor na cepljenje.

Humoralni odgovor pri bolnikih, ki so bili cepljeni, je bil 87-odstoten. Pri bolnikih po pre-bolem covidu, ki so bili nato cepljeni, je imelo humoralni odgovor 89 %. Pri kontrolni skupini je bil delež 100-odstoten. Samo cepljeni bolniki na kemoterapiji so v primerjavi z drugimi načini zdravljenja imeli statistično slabši humoralni odgovor (81 % proti 96 %). Drugi parametri (starost, stadij bolezni, pridružene bolezni in podobno) se niso izkazali za statistično pomembne. Skupina bolnikov s kemoterapevtskim zdravljenjem, ki so preboleli okužbo s covidom-19 in nato bili še cepljeni, pa je bila seropozitivna v 100 %, kar pa so preiskovalci pripisali selekcijski pristranskosti. Med spremljanjem (3 mesece od drugega odmerka cepiva ali od okužbe) pri kontrolni skupini niso ugotovili pomembnega padca titra protiteles, medtem ko so pri bolnikih ugotovili konstanten, statistično pomemben padec protiteles. Raziskava poleg majhnega števila vključenih bolnikov nima še dovolj dolgega spremljanja.

Krovne onkološke organizacije, kot so ESMO, ASCO (American Society for Clinical Oncology) in NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ob novih spoznanjih sproti po-sodobljajo priporočila za cepljenje onkoloških bolnikov (8–10). Večino zdravnikov seveda zanima, v katerem delu cikla je varno cepiti. Najbolje to opredeljujejo priporočila NCCN (8). Granulocitopenija sama po sebi ne vpliva na imunološki odgovor (ki je posredovan z limfociti), zato se lahko cepi ne glede na dan v ciklu terapije. To velja za vse solidne rake, hematološke rake na vzdrževalni terapiji in hematološke rake z odpovedjo kostnega mozga, pri katerih je možnost izboljšanja omejena ali je ni. Pri hematoloških bolnikih z intenzivno kemoterapijo je treba počakati do ponovne rasti granulocitov. Po transplantaciji (alogeni, avtologni) ter celični terapiji (na primer CAR-T) se počaka 3 mesece (8).

ZAKLJUČKI

Pri bolnikih s **solidnimi raki**, ki so na aktivnem zdravljenju (kemoterapiji, imunoterapiji ali kemoimunoterapiji), je cepljenje z dostopnimi registriranimi cepivi učinkovito. Razvijejo primerljivo humoralno in celično imunost kot zdravi prostovoljci brez imunske oslabelosti, čeprav so določene razlike v učinkovitosti glede na vrsto zdravljenja. V nekaterih manjših raziskavah so bolniki na kemoterapiji razvili nekoliko slabši humoralni odgovor. Nekoliko slabši celični odgovor (CD4+) razvijejo bolniki na imunoterapiji (z zaviralci kontrolnih točk). Pri bolnikih s **hematološkimi obolenji**, ki so povezana z znatno imunsko pomanjkljivostjo že po naravi bolezni (denimo kronična limfatična levkemija) ali zaradi zdravljenja (na primer terapija s tarčnimi zdravili anti-CD20 in zaviralci Brutonove kinaze), je humoralni odziv bistveno slabši, vendar pa je znan celični odziv. Oba sta pomembna pri obvladanju okužbe s SARS-CoV-2. Zelo pomembna ugotovitev je tudi, da so onkološki bolniki, ki so predhodno preboleli okužbo, imeli bistveno boljši humoralni odgovor kot tisti, ki so bili cepljeni in brez predhodne okužbe. Tudi pri hematoloških bolnikih, ki razvijejo slab humoralni odgovor, se nadaljnje cepljenje s tretjim odmerkom zdi smiselno, saj se imunski odgovor vsaj deloma razvije in je po vsakem cepljenju večji. V nekaterih raziskavah so ugotavljali, da titer protiteles pri onkoloških bolnikih hitreje upada kot pri splošni populaciji. Potrebne so še nadaljnje raziskave, ki bi potrdile, ali je mejna koncentracija protiteles proti spike proteinu > **300 BAU/ml pri solidnih rakih** dovoljšnja zaščita, ko nadaljnje cepljenje še ne bi bilo potrebno.

LITERATURA

1. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49.
2. Burton DR, Williamson RA, Parren PW. Antibody and virus: binding and neutralization. *Virology*. 2000 Apr 25;270(1):1-3.
3. Harrington P, Doores KJ, Radia D, O'Reilly A, Lam HPJ, Seow J, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):999-1006.
4. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021 Jul 30;11(7):136.
5. Shepherd STC, Fendler A, Au L, Byrne F, Wilkinson K, Wu M, et al. 1557O Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination in cancer patients: The CAPTURE study. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32:S1129.
6. Oosting S, Van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, Fehrmann RSN, van Binnendijk RS, Dingemans AC, et al. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemo-immunotherapy for solid tumours. *Ann Oncol*. 2021;32: (suppl_5): S1283-S1346.
7. Grinshpun A, Rottenberg Y, Ben-Dov IZ, Djian E, Wolf DG, Kadouri L. Serologic response to COVID-19 infection and/or vaccine in cancer patients on active treatment. *ESMO Open*. 2021 Sep 27;6(6):100283.
8. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination. Recommendations of the National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/covid-19>.
9. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
10. COVID-19 Vaccines & Patients with Cancer. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.asco.org/covid-resources/vaccines-patients-cancer>.

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

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

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



Emmanuel, 54
Nigerija
policist
Crohnova bolezen

Peter, 42
Slovenija
električar
rak

Bolniki morajo imeti
dostop do zdravil,
ki jih potrebujejo.

podobna biološka zdravila brez meja

SKRBIMO ZA VAS

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

Slednjega zagotavljajo zavezanost h kontinuiranemu razvoju, kakovostnim raziskavam, nadzoru kakovosti in logistični odličnosti. To je naš svet. Naš svet je svet, ki mu je mar za vas.

Učinkovitost in najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK 4/6) pri metastatskem raku dojke

Overview of the efficacy and most common side effects of treatment with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors in metastatic breast cancer

Privšek Nina¹, Grašič Kuhar Cvetka^{2,3}

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

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

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 29. 5. 2021

Sprejeto / Accepted: 12. 8. 2021

doi:10.25670/oi2021-017on

IZVLEČEK

dZaviralci od ciklina odvisnih kinaz (CDK)4/6 so relativno nova tarčna zdravila pri raku dojke, ki jih uporabljamo pri hormonsko odvisnem HER-2 negativnem podtipu za bolnice z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom. V registracijskih kliničnih raziskavah, kot tudi v vsakodnevni praksi, so se izkazali za učinkovita zdravila s sprejemljivim varnostnim profilom. V spodnjem prispevku bomo na kratko predstavili učinkovitost in najpogostejše neželene učinke zdravljenja z zaviralci CDK4/6 ter ukrepanje ob njihovem pojavu.

Ključne besede: zaviralci CDK4/6, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, neželeni učinki

ABSTRACT

Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors are relatively new targeted drugs that are used in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative subtype of locally advanced or metastatic breast cancer. In registration clinical trials as well as in everyday practice, it has been shown that they are effective and have an acceptable safety profile. In this article, we will shortly present the efficacy and most common side effects of treatment with CDK4/6 inhibitors as well as corresponding clinical interventions.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, side effect

Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2018 je bila incidenca raka dojke pri ženskah 1513, kar je 20,5% vseh rakov pri ženskah (nemelanomski rak kože ni všteti) in tako predstavlja najpogostejši rak pri ženskah (1). Za rakom dojke zbolijo tudi okrog 10 moških letno (2).

Rak dojke sestoji iz več podtipov: najpogostejši je hormonsko odvisen podtip, ki se pojavlja v približno 70%, druga podtipa - HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) pozitiven in trojno negativen sta redkejša in vsak zase predstavlja okoli 15% primerov raka dojke (3). Čeprav je celokupno 5-letno preživetje bolnic z rakom dojke relativno dobro, glede na podatke Registra raka RS za leto 2017 znaša 88%, pa je v primeru lokalno napredovale ali razsejane bolezni le-to občutno nižje in se giblje med 25-30% (2). Tako znanstveniki vlagajo velike napore v iskanje novih terapevtskih možnosti z namenom izboljšanja preživetja in obenem ohranjanja kakovosti življenja teh bolnic.

Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4/6, *angl. cyclin-dependent kinase*), ki se uporabljajo v zadnjih letih za zdravljenje hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojke predstavljajo neke vrste revolucijo. CDK4/6 so družina proteinov, ki igrajo ključno vlogo pri nadzoru celičnega cikla. V fazi G1 celičnega cikla pride ob interakciji CDK4/6 s ciklinom D do tvorbe kompleksa ciklin D-CDK4/6, kar olajša fosforilacijo retinoblastomskega proteina (Rb protein) in napredovanje celičnega cikla. Inaktiviran Rb protein je namreč močno vezan na prepisovalni dejavnik (transkripcijski faktor) E2F, fosforilacija Rb proteina pa omogoči sprostitve faktorja E2F s kompleksa Rb-E2F, njegovo aktivacijo tarčnih genov in pričetek podvajanja DNK ter s tem prehod celice v fazo S celičnega cikla. V kolikor pride do mutacije poti ciklin D - CDK4/6 - Rb protein, to povzroči izgubo njene nadzorne funkcije, kar vodi v nenadzorovano celično delitev; zaviralci CDK4/6 pa z zaviranjem aktivnosti encimov CDK4 in CDK6 povzročijo zaustavitev celičnega cikla v fazi G1 (4, 5).

Danes imamo v Sloveniji na voljo tri močne selektivne zaviralce CDK4/6 - palbociklib (Ibrance®), ribociklib (Kisqali®) in abemaciklib (Verzenio®). Registrirani so za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojke in sicer:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze kot začetno zdravljenje
- v kombinaciji s fulvestrantom pri bolnicah, ki so predhodno v sklopu zdravljenja že prejemale hormonsko terapijo.

Pri pred- ali perimenopavznih bolnicah moramo zdravljenje kombinirati z dodatkom agonista luteinizirajočega hormona sproščujočega hormona (LHRH agonist, *angl. luteinizing hormone-releasing hormone agonist*) (6-8).

Učinkovitost zaviralcev CDK4/6 je bila dokazana v večih randomiziranih, dvojnih slepih mednarodnih raziskavah faze 3, v katerih so ob njihovi uporabi ugotavljali podaljšanje časa brez napredovanja bolezni (PFS; *angl. progression-free survival*) in izboljšanje celokupnega preživetja (OS; *angl. overall survival*) bolnic ne glede na njihov menopavzni status. Dodatek zaviralca CDK4/6 zaviralcu aromataze je v sklopu prvega zdravljenja lokalno napredovale oz. metastatske bolezni v raziskavah Paloma-2, Monaleesa-2 in Monarch-3, v katerih je bilo skupno vključenih 1827 bolnic, podaljšal PFS iz okrog 14 mesecev v roki s samo hormonsko terapijo na 25-28 mesecev v roki s kombinacijo hormonske terapije in zaviralca CDK4/6 (4, 9, 10). Ohrabrujoči so tudi podatki iz raziskav, kjer so bili zaviralci CDK4/6 uporabljeni pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem 1. redu zdravljenja s hormonsko terapijo. Izsledki raziskav Paloma-3, Monaleesa-3 in Monarch-2 namreč kažejo podaljšanje absolutnega PFS za 5-7 mesecev pri bolnicah zdravljenih s kombinacijo zaviralca CDK4/6 in fulvestranta v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le

fulvestrant, razlika pa je statistično značilna (11-13).

Ob zdravljenju s kombinacijo zaviralca CDK4/6 in hormonsko terapijo s fulvestrantom je v raziskavah Monaleesa-3 in Monarch-2 prišlo do statistično značilnega podaljšanja celokupnega preživetja (absolutno za okrog 9 mesecev). Celokupno preživetje v skupini bolnic, zdravljenih s kombinacijo ribocikliba in fulvestranta je bilo 40 mesecev, v skupini bolnic zdravljenih s samo fulvestrantom pa 32 mesecev (raziskava Monaleesa-3). V raziskavi Monarch-2 so imele bolnice, zdravljene s kombinacijo abemacikliba in fulvestranta celokupno preživetje 47 mesecev, bolnice zdravljene samo s fulvestrantom pa 37 mesecev (11, 12). Pomembni so tudi izsledki raziskave Monaleesa-7, kjer se je tveganje za smrt pri pre/perimenopavznih bolnicah, ki so v sklopu začetnega hormonskega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni prejele ribociklib v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze in agonistom LHRH, zmanjšalo za skoraj 30% (14). Natančnejši prikaz trajanja odgovora na zdravljenje z zaviralci CDK4/6 v posameznih raziskavah je podan v tabeli 1.

V zgoraj omenjenih raziskavah so beležili tudi za 10-15% višji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (ORR, *angl. objective response rate*) ob uporabi zaviralcev CDK4/6 + hormonske terapije v primerjavi z zdravljenjem s samo hormonsko terapijo. ORR je ob monoterapiji z zaviralcem aromataze v sklopu prvega zdravljenja napredovale bolezni znašal 30-35%, ob kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 pa 40-45%. V sklopu nadaljnjih linij zdravljenja z monoterapijo s fulvestrantom je znašal ORR 9-21%, ob dodatku zaviralca CDK4/6 fulvestrantu pa 19-35% (4, 9-13).

Pri preučevanju bolnic s prisotno hormonsko rezistenco tumorja sta se kot učinkovita izkazala ribociklib in abemaciklib, medtem ko je bila vloga palbocikliba omejena. Pri slednjem je v raziskavi Paloma-3 prišlo do statistično značilnega podaljšanja celokupnega preživetja (absolutno podaljšanje preživetja za 10 mesecev) le v podskupini s hormonsko občutljivimi tumorji. Ob tem velja opozoriti na razlike v zasnovi raziskav in sicer so bile v raziskavah Monaleesa-3 in Monarch-2 vključene le bolnice, ki so zaviralec CDK4/6 (ribociklib oz. abemaciklib) prejemale kot 1. ali 2. linijo zdravljenja napredovale oz. metastatske bolezni, medtem ko so bolnice v raziskavi Paloma-3 zaviralce CDK4/6 (palbociklib) lahko prejemale tudi v kasnejših linijah zdravljenja (11-13). Iz opravljenih analize podskupin v sklopu raziskave Monarch-2 je razvidna tudi zelo dobra učinkovitost abemacikliba ob prisotnih visceralnih zasevkih (12).

Direktne medsebojne primerjave učinkovitosti različnih zaviralcev CDK4/6 (t.i. "head to head" raziskave) niso bile izvedene. Tako se v klinični praksi o izbiri najustrenejšega zaviralca CDK4/6 odločamo na osnovi več parametrov - dejavnikov bolezni (mesta metastatske bolezni, prisotnosti hormonske rezistence), dejavnikov posameznika (pridružena obolenja, želje posameznika) in dejavnikov zdravljenja (izkazana učinkovitost v raziskavah, režim odmerjanja, pričakovani neželeni učinki in njihov nadzor). Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na izbor zaviralca CDK4/6 so povzeti v Tabeli 1.

Podobno kot pri drugih zdravilih, se tudi ob zdravljenju z zaviralci CDK4/6 pojavljajo neželeni stranski učinki, ki so večinoma blagi - stopnje 1 in 2 in dobro obvladljivi. Ocenjujemo jih po veljavnih merilih ameriškega Nacionalnega inštituta za rak (National Cancer Institute - NCI) za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE 5.0, *angl. Common terminology criteria for adverse events*) (15). Delimo jih na tiste, ki so skupni vsem zaviralcem CDK4/6 (*angl. »class-effect«*) in tiste, ki se pojavljajo le ob uporabi določenega zaviralca CDK4/6. Med prvimi je najpogostejša hematološka toksičnost z visokim deležem nevtropenije. Anemija in trombocitopenija sta redkejši. Od preostalih splošnih

Tabela 1: Pregled dejavnikov, ki vplivajo na izbor zaviralca CDK4/6 v kombinaciji s hormonsko terapijo.

Zdravilo, režim odmerjanja	Lastnosti zdravila		Dejavniki posameznika
	Podatki o preživetju	potrebna previdnost pri ...	
PALBOCIKLIB 125 mg (1 tbl) dnevno 3 tedne, nato 1 teden pavze (28 dnevni cikel)	PALOMA -2: PFS: palbociklib + AI vs. AI: 24,8 meseca: 14,5 meseca (HR 0,58; 95% CI 0,46-0,72)*	jemati skupaj s hrano	KI: dedna intoleranca na galaktozo, odsotnost laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze
	PALOMA-3: PFS: palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 9,5 meseca: 4,6 meseca (HR 0,5; 95% CI 0,4 – 0,62)*	ne jemati skupaj z grenivko	
	PALOMA-3: OS: palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 34,9 meseca: 28 mesecev (HR 0,81; 95% CI 0,64 – 1,03)		
RIBOCIKLIB 600 mg (3 tbl) dnevno 3 tedne, nato 1 teden pavze (28 dnevni cikel)	MONALEESA-2: PFS: ribociklib + AI vs. AI: 25,3 meseca: 16 meseca (HR 0, 57; 95% CI 0,46 – 0,70)*	osebah s podaljšano QTc dobo oz. jemanju zdravil, ki podaljšujejo QTc dobo	KI: alergija na sojo in arašide
	MONALEESA-3: PFS: ribociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 20,5 meseca: 12,8 meseca (HR 0,59; 95% CI 0,48 . 0,73)*		učinkovit pri premagovanju hormonske rezistence tumorja
	MONALEESA-3: OS: ribociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 40,2 meseca: 32,5 meseca (HR 0,73; 95% CI 0,53 – 1,00)*		
	MONALEESA-7: ribociklib + AI + OFS zmanjša tveganje za smrt pri pre/perimenopavzalnih ženskah za 30% (HR 0,71; 95% CI 0,54- 0,95)*		
ABEMACIKLIB 2x 150 mg (1 tbl) dnevno kontinuirano	MONARCH-3: PFS: abemaciklib + AI vs. AI: 28,2 meseca: 14,8 meseca (HR 0,54; 95% CI 0,41 – 0,72)*	ne jemati skupaj z grenivko	KI: dedna intoleranca na galaktozo, odsotnost laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze
	MONARCH-2: PFS: abemaciklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 16,4 meseca: 9,3 meseca (HR 0,55; 95% CI 0,45 – 0,68)*	pri osebah, ki imajo pridružena stanja, ki se manifestirajo z drisko	učinkovit pri premagovanju hormonske rezistence tumorja
	MONARCH-2: OS: abemaciklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 46,7 meseca: 37,3 meseca (HR 0,76; 95% CI 0,61 – 0,95)*		izrazita učinkovitost pri delovanju na visceralne zasevke

Legenda: KI: kontraindikacija, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, OS: celokupno preživetje, AI: zaviralec aromataze (angl. aromatase inhibitor), OFS: ovarijska supresija; HR: razmerje ogroženosti (relativno tveganje); * statistično značilno

neželenih učinkov pri okrog 40% bolnic zasledimo utrujenost in slabost, v nekoliko manjšem deležu so prisotne bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, bruhanje in delno izpadanje las. Med neželenimi učinki vezanimi na določeno zdravilo lahko ob zdravljenju z ribociklibom opazamo podaljšanje QTc dobe, ob zdravljenju z abemaciklibom pa v visokem deležu pojav driske in zvišanje vrednosti serumskega kreatinina. Ob zdravljenju z ribociklibom in abemaciklibom redko opazamo hepatotoksičnost (4, 9-13). V nadaljevanju bodo na kratko predstavljeni najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

Nevtropenija je najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zaviralci CDK4/6. V raziskavah se je pogosteje pojavljala v sklopu zdravljenja s palbociklibom (okrog 80%) in ribociklibom (75%), pri abemaciklibu pa skoraj za polovico manj (45%) (Tabela 2).

Abemaciklib namreč veliko močnejše (14-krat) zavira CDK4, manj pa CDK6; slednji je potreben za diferenciacijo mieloidnih celic in njegova zavora se odraža v nevtropeniji (10). Nevtropenija pri uporabi zaviralcev CDK4/6 je običajno blaga (stopnje 1 ali 2), prehodnega značaja in klinično nema, le pri okrog 2% bolnikov se izrazi v obliki febrilne nevtropenije. Za razliko od nevtropenije povzročene s citotoksično kemoterapijo, kjer poškodba celične DNK privede do apoptoze celic, je nevtropenija povzročena z zaviralci CDK4/6, posledica njihovega citostatskega učinka na prekurzorske celice nevtrofilcev v kostnem mozgu in se običajno v tednu pavze od jemanja zdravila sama razreši. V večini kliničnih raziskav se je pojavila v prvih štirih mesecih zdravljenja (navadno že v prvem mesecu) in je običajno trajala do 14 dni. Dober nadzor nevtropenije je bil dosežen z znižanjem odmerka zaviralca CDK4/6, to znižanje odmerka CDK4/6 pa ni imelo za posledico

slabše učinkovitosti zdravljenja (ni vplivalo na PFS) (16).

V času nevtropenije del bolnikov lahko zbolijo za okužbami, ki so večinoma blage, prevladujejo okužbe zgornjih dihal in sečil, le v 3% gre za zapletene okužbe vključno z urosepso, celulitisom, gripo in pljučnico. Z ozirom na običajno nezapleten potek in nizko incidenco febrilne nevtropenije se profilaktična uporaba antibiotikov in rastnega dejavnika za granulocitno vrsto (G-CSF) rutinsko ne priporočata (16). Za profilaktično antibiotično zdravljenje se odločimo le v primeru perzistentne nevtropenije stopnje 4, ki vztraja več kot 7 dni, še posebej, če je pridružen še mukozitis (17).

Podobno kot nevtropenija, se tudi anemija in trombocitopenija običajno pojavljata v blagi obliki (stopnja 1 in 2), njuna pogostnost pa je bistveno manjša, pojavljata se približno pri tretjini bolnic. Navadno ju zaznamo v prvih mesecih od pričetka zdravljenja, čeprav se lahko v težji obliki (stopnja 3) izrazita šele po 6 ali več ciklih zdravljenja. Urejamo ju s prilagajanjem odmerka in terapevtskimi pavzami (16).

Pri 8,4% bolnic, ki so v sklopu zdravljenja prejemale ribociklib z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom, so zaznali podaljšanje QTc intervala po Friedericiju (QTcF) nad 480 ms, kritično podaljšanje QTcF dobe > 500 ms oz. podaljšanje QTcF dobe za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti pa se je pojavilo pri 1,3% oz. 5,6% bolnic. Do podaljšanja QTcF dobe je pri večini bolnic (90%) prišlo v prvem ciklu (večinoma v prvih 15 dneh) jemanja zdravila, ob tem so bile navadno asimptomatske. V raziskavah pojava nevarnih aritmij, kot so torsades de pointes, niso opažali, zabeleženih pa je bilo nekaj

sinkop. Po prilagoditvi odmerka se je QTc doba ponavadi normalizirala (9, 11). Zaradi zgoraj navedenega pri bolnicah pred uvedbo ribocikliba in v prvih mesecih zdravljenja redno opravljamo meritve EKG in spremljamo morebitno podaljšanje QTcF dobe ter opozarjamo na morebitno sočasno jemanje zdravil, ki tudi vplivajo na podaljšanje QTc dobe (antiaritmiki, antidepresivi, antimikotiki, določeni antibiotiki - levofloksacin, ciprofloksacin, moksifloksacin, azitromicin).

Driska se pojavlja pri do 82% bolnic zdravljenih z abemaciclibom. Daljše sledenje teh bolnic je pokazalo, da se driska navadno pojavi zgodaj po začetku zdravljenja (pri dveh tretjinah že v prvem ciklu zdravljenja), večinoma je blaga (v 73% stopnje 1 ali 2) in traja 6-12 dni. Dobro je obvladljiva z antidiaroiiki (npr. loperamid) in prilagoditvijo odmerka. Po 4. ciklu je v blagi obliki prisotna le še pri desetini bolnic, v težji (stopnja 3) pa pri 1% bolnic (10).

Z zdravljenjem z abemaciclibom je povezano tudi povišanje vrednosti serumskega kreatinina, ki se pojavi pri skoraj vseh bolnicah in je nenevaren pojav, saj je posledica abemaciclibovega zaviranja prenašalcev pri tubulni sekreciji. Ledvično delovanje torej ni okrnjeno, saj glomerulna funkcija ob tem ni prizadeta. V raziskavah so se vrednosti serumskega kreatinina povišale že v prvem ciklu jemanja abemacicliba, tekom zdravljenja ostale stabilne in se normalizirale po prekinitvi zdravljenja (10).

Natančnejši pregled pojavnosti izbranih neželenih učinkov je podan v Tabeli 2.

Tabela 2: Pregled najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

	Neželeni učinki	Palbociklib (Paloma 2, 3)			Ribociklib (Monaleesa 2, 3)		Abemaciclib (Monarch 2, 3)		
		delež pojavljanja (%)							
		vse stopnje (%)	stopnja 3 (%)	stopnja 4 (%)	vse stopnje (%)	stopnja 3 / 4 (%)	vse stopnje (%)	stopnja 3 (%)	stopnja 4 (%)
Hematološka toksičnost	nevtropenija	82	58	11,5	75	57	45	23	3
	anemija	30	5	0,5	19 - 25	4	30	7	0,5
	trombocitopenja	22	2	1	9	1	15	2	1
Nehematološki neželeni učinki	slabost	36	0,5	0	48	1	44	2	0
	bruhanje	19	0,5	0	25	2	28	1,5	0
	bolečine v trebuhu	11	1	0	11	1	31 - 37	2 -3,5	0
	driska	27	1,5	0	28	2	85	12	0
	zmanjšan apetit	17	1	0	19	2	27	1,5	0
	kašelj	22 - 25	0,5	0	15	0	17	0,5	0,5
	zaprtje	19 - 22	0,5	0	21	1	17	0,5	0
	izpuščaj	18	1	0	24	2	15	1	0
	izpadanje las	27	/	/	39	/	21	/	/
	utrujenost	42	3	0,5	42	1	41	2,5	0
	okužbe	60	5,5	1	56	8	44	5	1
	zvišan AST	11,5	3	0	17	6	14	4	0
	zvišan ALT	10,5	2	0	14,5	1	15	6	0,5
	zvišan kreatinin	ni podatka	ni podatka	ni podatka	13	1,5	98	8	2
	artralgije	20 - 33	1	0	22	0	17,5	0,5	0,5
	glavobol	21 - 29	1	0	22	1	24	1	0

Tabela 3: Pregled ukrepov v odvisnosti od intenzivnosti neželenega učinka zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

Stranski učinek	Stopnja stranskega učinka kategorizirana po CTCAE					
nevtropenija	stopnja	stopnja 1 (N < 1,5x 10e9/L)	stopnja 2 (N= 1,5 - 1,0 x 10e9/L)	stopnja 3 (N = 1,0 - 0,5 x 10e9/L)		stopnja 4 (N< 0,5x 10e9/L)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	brez vročine ali znakov okužbe: prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler nevtrofilci ne porastejo nad 1,0, nato ponovna uvedba zdravila v enakem ali znižanem odmerku	vročina > 38°C oz. prisotnost okužbe: prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler nevtrofilci ne porastejo nad 1,0, nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku	prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler nevtrofilci ne porastejo nad 1,0, nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku
anemija	stopnja	stopnja 1 (Hb 100 - 120 g/L)	stopnja 2 (Hb 80 - 100 g/L)	stopnja 3 (Hb < 80 g/L), potrebna je transfuzija		stopnja 4 življenjsko ogrožujoča
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler hemoglobin ne poraste nad 80 g/L (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku		prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler hemoglobin ne poraste nad 80 g/L, nato ponovna uvedba v znižanem odmerku
trombocitopenija	stopnja	stopnja 1 (100 - 150< 10e9)	stopnja 2 (50-100 x 10e9)	stopnja 3 (25-50 x 10e9)		stopnja 4 (< 25x 10e9)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler trombociti ne porastejo nad 50 x 10e9 (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku		prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler trombociti ne porastejo nad 50 x 10e9 (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku
podaljšanje QTcF dobe	stopnja	QTc 450-480 ms	QTc > 480 ms	QTc > 500 ms		QTc > 500ms ali podaljšanje za > 60msc od izhodišča + prisotne resne motnje srčnega ritma (torsades de pointes, polimorfna VT, nepojasnjena sinkopa)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, ob zmanjšanju QTc < 481ms, ponovna uvedba zdravila v enakem odmerku. V primeru ponovitve podaljšanja QTc > 480ms, ponovna prehodna prekinitve zdravljenja in ob zmanjšanju QTc < 481 ms uvedba zdravila v znižanem odmerku	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila če na dveh EKG posnetkih, posnetih ob isti obravnavi, ugotovljamo podaljšanje QTc > 500ms, ob zmanjšanju QTc < 481ms, ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku.		trajno ukiniti zdravljenje
Driska	stopnja	stopnja 1 (povečanje iztrebljanj za do 3 dodatna iztrebljanja dnevno)	stopnja 2 (povečanje iztrebljanja za 4-6 dodatnih iztrebljanj dnevno; ovira pri vsakdanjih opravilih)	stopnja 3 (≥7 dodatnih iztrebljanj dnevno, ovira pri osebnih opravilih)		stopnja 4 (življenje ogrožajoče posledice driske, potrebna takojšnja intervencija)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v enakem odmerku	če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku		če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku

Legenda: VT: ventrikularna tahikardija

Kot omenjeno, v onkologiji resnost stranskih učinkov klasificiramo glede na veljavno CTCAE klasifikacijo, od česar je nato odvisna stopnja ukrepanja ob pojavu stranskega učinka. Tako ob zdravljenju z zaviralci CDK4/6 v primeru stranskih učinkov blage stopnje (stopnje 1 in 2) stanje večinoma skrbno spremljamo, v primeru nastopa težav stopnje 3 ali 4 pa z zdravljenjem začasno prekinemo. Ob izboljšanju stranskih učinkov nato nadaljujemo z enakim ali nižjim odmerkom zdravila, skladno z navodili. V primeru nekaterih, za določen zaviralec CDK4/6 specifičnih stranskih učinkov (npr. podaljšanje QTc dobe ali driske), ravnanje odstopa od navedenega (17). V Tabeli 3 so zbrani ukrepi ob pojavu zgoraj opisanih neželenih učinkov zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z zaviralci CDK4/6 se je v klinični praksi izkazalo za zelo učinkovito in je praktično postalo standard zdravljenja v prvi liniji razsejanega hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojke. Večina bolnic zdravljenje dobro prenaša, neželeni učinki so večinoma blage stopnje, tisti težje stopnje pa največkrat zahtevajo le začasno (enotedensko) prekinitev zdravljenja ali prilagoditev odmerka. Pred pričetkom zdravljenja se bolnicam svetuje cepljenje proti pnevmokoku in gripi (17), v sedanjem času tudi cepljenje proti COVID-19 v času izven nevtropenije stopnje 2-4.

LITERATURA

- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani www.slora.si.
- Zadnik V, Gašljevič G, Hočevar M, Ivanuš U, Jarm K, Pompe-Kirn V, et al. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020: 32.
- Šeruga B. Delitev in podtipi raka dojke. V: Šola raka dojke. Ljubljana: Združenje za senologijo, 2016:70-72.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
- Wu Y, Zhang Y, Pi H, Sheng Y. Current Therapeutic Progress of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:3477-3487. doi:10.2147/CMAR.S250632.
- EMA. Ibrance authorisation details, 2020. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>.
- EMA. Verzenio authorisation details, 2021. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenio>.
- EMA. Kisqali authorisation details, 2020. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>.
- O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):127-134. doi:10.1007/s10549-017-4518-8.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer* 5, 5 (2019).doi:10.1038/s41523-018-0097-z.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514-524. doi:10.1056/NEJMoa1911149.
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivrot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2019 Sep 29]. *JAMA Oncol* 2019;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307-316. doi:10.1056/NEJMoa1903765.
- U.S. Department of health and human services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 5.0. 2017. Pridobljeno 4.5.2021s spletne strani https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist* 2019;24(12):1514-1525. doi:10.1634/theoncologist.2019-0019.
- Cazzaniga ME, Danesi R, Girmenia C, Invernizzi P, Elvevi A, Uguccioni M. Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):483-494. doi:10.1007/s10549-019-05261-5.

© 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/>

Načrtovanje in izvedba sistematičnega iskanja literature v biomedicini: primer iz prakse

Planning and implementing a structured literature search strategy in biomedicine: example from practice

Ožura David¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Strokovna knjižnica za onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: David Ožura, univ. dipl. fil. in soc. kult.

E-mail: dozura@onko-i.si

Poslano / Received: 15. 9. 2021

Sprejeto / Accepted: 27. 9. 2021

doi:10.25670/oi2021-018on

IZVLEČEK

Pregledni znanstveni članek po svoji definiciji obravnava, povzema, analizira, vrednoti in sintetizirana najnovejša že objavljena dela izbranega znanstvenega področja, dela posameznega raziskovalca ali raziskovalne skupine. Priprava pregledov objav je kompleksen, obsežen in dolgotrajen postopek. Zaradi zahtevnosti pri pripravi navadno sodeluje več strokovnjakov z različnimi znanji. Priporočljivo je, da je v vlogi informacijskega specialista v proces vključen tudi knjižničar.

Postopek sistematičnega iskanja literature je sestavljen iz naslednjih korakov: načrtovanje sistematičnega iskanja literature in dokumentiranje celotnega postopka, oblikovanje jasno zastavljene kliničnega vprašanja, določitev vključitvenih in izključitvenih kriterijev, izvedba predhodnega pregleda literature, identifikacija bibliografskih zbirk, oblikovanje iskalnega izraza iz ključnih besed, sopomenk, izrazov iz tezavra in logičnih operaterjev, optimizacija iskalnega izraza, prevod iskalnega izraza za iskanje po različnih bibliografskih zbirkah, iskanje po drugih virih, prvi izbor gradiva po pregledu naslovov in povzetkov, pridobitev polnih besedil gradiv, drugi izbor gradiv.

V prispevku korak za korakom prikazujemo načrtovanje in izvedbo poizvedbe, kot primer pa je izbrano raziskovalno vprašanje s področja onkologije, ki ugotavlja morebitno povezavo med kajenjem tobaka in rakom materničnega vratu.

Ključne besede: pregledni znanstveni članki, sistematično iskanje literature, iskalne strategije, bibliografske zbirke, medicina

ABSTRACT

A review article is an article in which the latest published works in a certain scientific field or the work of an individual researcher or research group are discussed, summarized, analysed, evaluated and synthesized. The preparation of reviews is complex, extensive and time-consuming. Due to this complexity, several people with different knowledge usually participate, and a librarian is also involved in the role of information specialist.

The search process consists of the following steps: plan the review and document the search process, determine a clear and focused question, develop inclusion and exclusion criteria, carry out early scoping searches, identify the specific bibliographic databases, identify key search terms, identify appropriate subject headings (index terms), synonyms and free text words, use Boolean operators, parentheses and database-appropriate field codes, optimize the search, translate the search for other databases, screen titles and abstracts, obtain full-text papers, screen the full-text papers.

As an example in practice, we will choose the planning and implementation of an inquiry in the field of oncology, which will determine the possible link between tobacco smoking and cervical cancer.

Keywords: systematic reviews, review articles, search strategies, databases, evidence-based medicine

UVOD

Pregledni članek je članek, v katerem so obravnavana, povzeta, analizirana, vrednotena in sintetizirana najnovejša že objavljena dela določenega znanstvenega področja, dela posameznega raziskovalca ali raziskovalne skupine (1). Najvišja raven pregledov literature so sistematični pregledni znanstveni članki. Priprava pregledov je kompleksna, obsežna in dolgotrajna, zaradi zahtevnosti pri pripravi pa navadno sodeluje več strokovnjakov s širokim razponom strokovnih kompetenc.

Sodobna biomedicinska knjižnica je tesno vpeta v naloge in poslanstvo svoje matične organizacije ter pogosto sodeluje v znanstvenoraziskovalnih procesih. Biomedicinski knjižničar v vlogi informacijskega specialista je vključen v znanstvenoraziskovalno delo, raziskovalne skupine in projekte. S svojimi strokovnimi kompetencami kot del raziskovalne skupine dejavno sodeluje pri pripravi zahtevnejših iskalnih strategij in njihovi izvedbi, svetuje pri dokumentaciji postopkov ter sodeluje pri pripravi besedila za metodološki del preglednega članka, ki se nanaša na iskanje literature (2).

Sodobna knjižnica s svojimi storitvami ponuja tudi pomoč pri objavi članka ter informacije v zvezi z objavljanjem v odprtem dostopu, razkriva sporne založnike in založniške prakse ter pomaga pri hrambi znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v institucionalni ali področni repozitorij.

V pričujočem prispevku si bomo podrobneje pogledali začetno fazo znanstvenoraziskovalnega procesa, to je postavitve kliničnega vprašanja in sistematičnega iskanja obstoječih dokazov v recenziranih znanstvenih virih. Za primer v praksi si bomo izbrali načrtovanje in izvedbo poizvedbe s področja onkologije, ki bo ugotavljala morebitno povezavo med kajenjem tobaka in rakom materničnega vratu.

NAČRTOVANJE SISTEMATIČNEGA ISKANJA LITERATURE

Načrtovanje sistematičnega iskanja literature je začetni del raziskovalnega procesa (3–6).

V okviru našega raziskovalnega projekta bi radi izvedli klinično raziskavo o povezavi kajenja in raka materničnega vratu. Izsledke bi objavili kot pregledni znanstveni članek v slovenski medicinski reviji, saj želimo slovenski stroki predstaviti novejša dognanja. Za pomoč pri tem smo se obrnili na knjižnico v lastni organizaciji ter povabili informacijskega specialista k sodelovanju v raziskovalnem timu.

Pojasnilo bralcu: visoko rizični humani papiloma virusi (HPV) so odgovorni za nastanek več kot 95 % primerov raka materničnega vratu. Pri večini se nikoli ne razvijejo predrakave spremembe, saj okužba navadno izzveni v enem letu. Pri majhnem deležu okuženih žensk, ki imajo hkrati še druge (ne povsem znane) dejavnike tveganja, pa okužba povzroči spremembo zdravih celic v rakave. Te celične spremembe potekajo počasi in postopoma več let. Dejavniki tveganja za dolgotrajno okužbo s HPV virusi so: nizka starost pri prvem spolnem odnosu, številni spolni partnerji, neuporaba kondoma, jemanje oralnih kontracepcijskih tablet, druge spolno prenosljive okužbe, okvare imunskega sistema. Dolgotrajna okužba s HPV lahko poleg raka materničnega vratu povzroči tudi raka nožnice, zunanega spolovila, jezika, grla in anusa.

Oblikovanje kliničnega vprašanja

Vprašanje mora biti jasno, jedrnat, preverljivo ter mora zajeti vse, kar bomo proučevali.

Naše klinično vprašanje: Ali je kajenje tobaka pomemben dejavnik tveganja za dolgotrajno okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV), ki lahko vodi do raka materničnega vratu?

Klinično vprašanje razdelimo na sestavne dele. Nekateri pri tem uporabljajo različne metode. Najbolj znane med njimi so PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), SPIDER (Sample, Phenomena of Interest, Design, Evaluation, Research Type) in SPICE (Setting, Perspectives, Intervention, Comparison, Evaluation).

Klinično vprašanje razdelimo na tri sestavne dele: kajenje tobaka, humani papiloma virusi in rak materničnega vratu.

Določitev vključitvenih in izključitvenih kriterijev za izbor dokumentov

Določimo omejitev na starostno strukturo populacije, spol, ljudje/živali, tipi publikacij, jezik, časovno obdobje in podobno.

Od kriterijev bomo izbrali novejša obdobja od leta 2000 dalje. Spol je z našo tematiko inherentno že določen, prav tako, da gre za raziskave na človeku.

Predhodni pregled literature

Z uvodno tematsko poizvedbo preverimo, ali je bil sistematični pregled izbrane tematike že objavljen oziroma ali je morda njegova objava že zastarela oziroma je bil narejen nepopolno, celo napačno.

Da, članki in sistematični pregledi so že bili objavljeni, tudi v zadnjih letih, vendar še ni bilo podobne objave v slovenski medicinski reviji v slovenskem jeziku.

Dokumentiranje celotnega postopka

Metodologija pregledov literature mora biti pregledna, verodostojna in ponovljiva. Dokumentirati mora imena iskanih virov (zbirk), datum iskanja, število gradiv, strategije iskanja, filtre in omejitve. Cilj dokumentiranja postopka je možnost njegove ponovitve. Iskanje mora zaobjeti vse relevantne študije. Priporočeno je, da dokumentacija vključuje diagram poteka PRISMA (<http://prisma-statement.org/>) (7, 8).

Gradivo bomo iskali po več mednarodnih zbirkah. Ves proces bomo skrbno dokumentirali. Upoštevali bomo diagram PRISMA. Dokumentacija nam bo lahko v pomoč, ko bomo opisovali metodologijo za objavo raziskave v (mednarodni) znanstveni reviji.

Primer metodologije (slovenska različica)

Metodologija

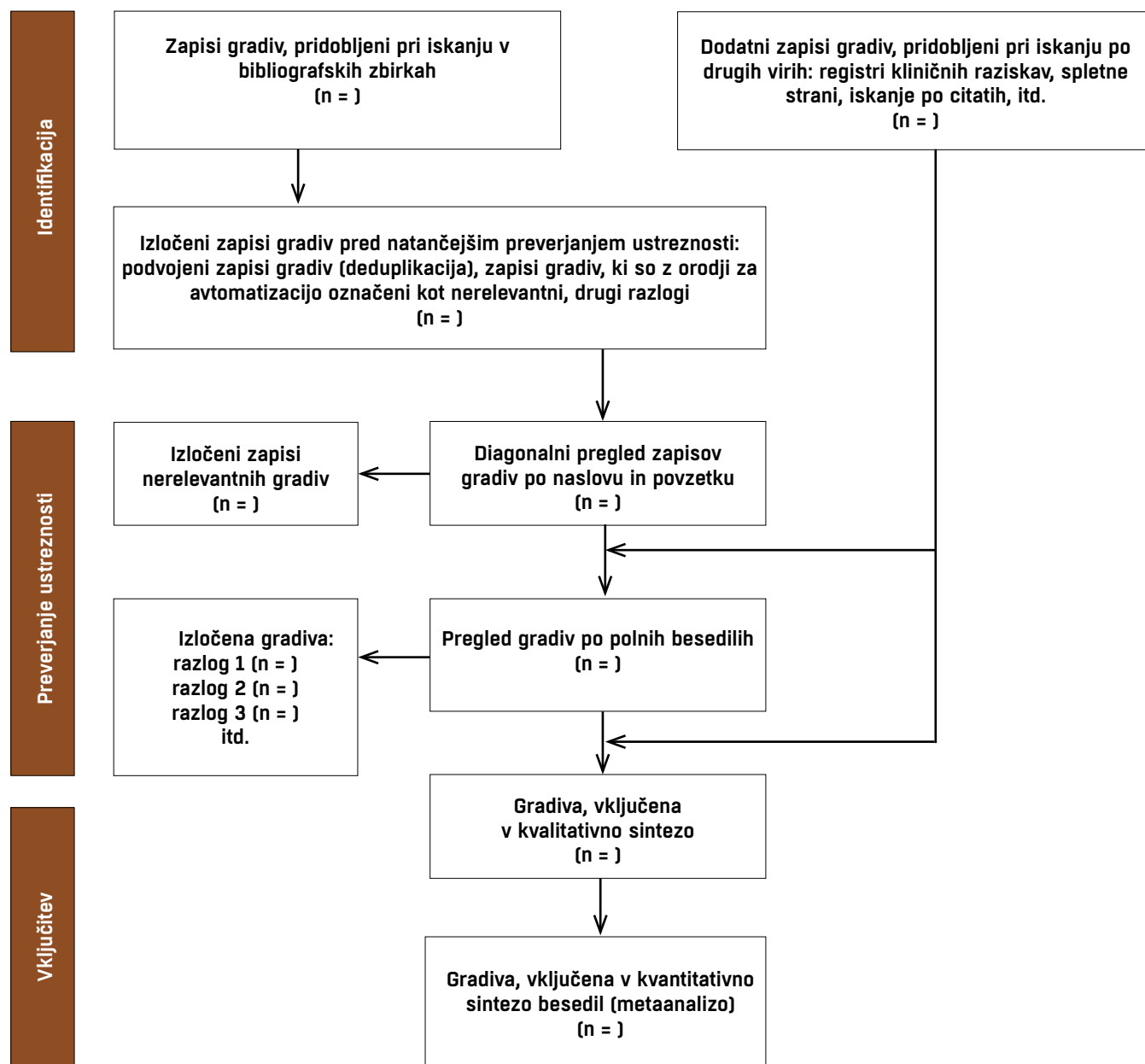
Sistematično iskanje literature

Maja 2021 je bilo po protokolu PRISMA izvedeno sistematično iskanje literature v treh korakih. Iskanje po bibliografskih zbirkah PubMed/Medline, Web of Science in Scopus je bilo opravljeno z uporabo iskalnih izrazov: 'tobacco smoking', 'papillomaviridae', 'uterine cervical neoplasms'. Iskalna zahteva je bila sestavljena iz ključnih besed, sopomenk, izrazov iz tezavra in logičnih operatorjev. Iskanje smo omejili na literaturo v angleškem jeziku.

Po deduplikaciji so bili bibliografski zapisi o virih v drugem koraku pregledani glede vključitvenih in izključitvenih kriterijev za izbor dokumentov po naslovu in povzetku. Izključili smo vsa gradiva, ki niso bila napisana v angleškem jeziku.

Temu je sledil natančnejši pregled polnih besedil in nadaljnje izločanje nerelevantnih študij. Pregledane so bile tudi v dokumentih navedene reference za morebitno dopolnitev nabora virov.

Slika 1: Diagram PRISMA (slovenska različica)



Primer metodologije (angleška različica)

Methodology

Literature search strategy

In May 2021 a three step strategy of the literature search was employed. The design of this systematic review of the literature was in accordance with the PRISMA guidelines.

In the first step, a comprehensive literature search of the PubMed/Medline, Web of Science and Scopus databases was performed, using the following search terms: 'tobacco smoking', 'papillomaviridae', 'uterine cervical neoplasms'. The query was created by assigning the title, abstract and keywords/MeSH fields to all terms and combining them with the Boolean operators OR and AND, parentheses and field codes.

At the second step, the results were manually filtered by reviewing the titles and abstracts. Eligibility criteria included: written in English language.

Finally, the selected publications underwent a detailed reading to extract information on patients, disease, and treatment characteristics and outcome. At this stage, the lists of references in these publications were reviewed for applicable papers potentially missed during the literature search.

Oblikovanje iskalnega izraza

Iskalno zahtevo oblikujemo s programom za urejevanje besedil (denimo MS Word). Izogibamo se sestavljanju iskalne zahteve s pomočjo orodij, ki nam jih ponujajo posamezne zbirke, tako imenovanega izbirnega iskanja (*ang. Advanced Search Builder*). Tako bo naš iskalni izraz lažje prevedljiv za iskanje po različnih bibliografskih zbirkah, pa tudi nepreglednost se zmanjša (9).

Odpremo nov prazen besedilni dokument, v katerem bomo po korakih sestavljali iskalno zahtevo.

Iskalno zahtevo sestavljajo:

- ključne besede (*ang. keywords*), iskalni termini (termini tezavra MESH (*ang. MESH terms*) in proste besede (*ang. free text words, alternative words*),
- iskalna sintaksa (Boolovi operaterji – uporabljamo operaterja AND in OR, izogibamo se operaterju NOT),
- in ločila (oklepaji).

(kajenje tobaka) AND (humanimi papiloma virusi) AND (rak materničnega vratu)

Poiščemo primerne termine. V pomoč nam je najbolj znani medicinski tezaver Medical Subject Headings (MeSH), za katerega skrbi in ga dopolnjuje največja medicinska knjižnica na svetu, Nacionalna medicinska knjižnica ZDA (NLM).

<https://meshb.nlm.nih.gov/search>

(tobacco smoking) AND (papillomaviridae) AND (uterine cervical neoplasms)

Terminom MESH dodamo še druge ključne in proste besede (sinonime), ki jih poznamo in se splošno uporabljajo v stroki ter smo jih našli ob hitrem pregledu literature. V pomoč so nam tudi variantne oblike (*ang. Entry Terms*), ki jih najdemo zapisane ob terminu MESH.

(tobacco smoking OR cigar smoking OR cigarette smoking OR smoking of cigarettes OR tobacco use OR tobacco smoke OR cigarette smoke)

AND

(papillomaviridae OR human papilloma virus OR human papilloma viruses OR HPV OR human papillomavirus viruses OR human papillomavirus virus)

AND

(uterine cervical neoplasms OR uterine cervical neoplasm OR cervical neoplasms OR cervical neoplasm OR cervix neoplasms OR cervix neoplasm OR cancer of the uterine cervix OR cancer of the cervix OR cervical cancer OR uterine cervical cancer OR uterine cervical cancers OR cancer of cervix OR cervix cancer)

NLM urejuje tudi največjo svetovno bibliografsko medicinsko zbirko MEDLINE, ki je prosto dostopna na PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Zbirka MEDLINE je dosegljiva tudi na plačljivih platformah OVID Medline in Embase (Elsevier in/ali OVID). V našem praktičnem prikazu se bomo zato omejili na iskanje v PubMed.

Iskalni izraz vnesemo v iskalnik PubMed. To bo naše prvo, grobo iskanje.

S pomočjo tehnike biserne rasti (*ang. pearl growing technique*) iskalnemu izrazu dodajamo dodatne iskalne termine. Uporabimo dodatne iskalne besede in besedne zveze iz naslova/povzetka/ključnih besed. Dodatno poiščemo več člankov istega avtorja in pregledamo priporočene podobne vsebine (gradiva), ki jih predlaga

zbirka. Podrobneje si ogledamo tudi bibliografijo relevantnih člankov (10).

Pri hitrem pregledu povzetkov smo za humane papiloma viruse našli še sinonim human papillomavirus, ki ga vključimo v iskalni izraz.

Prav tako smo med ključnimi besedami za humane papiloma viruse našli še en termin MESH ter poiskali njegove sinonime papillomavirus infections OR human papillomavirus infection OR human papillomavirus infections OR HPV infection OR HPV infections.

Odkrili smo tudi dodaten termin MESH smoking, ki pa je vezan na kajenje na splošno, ne le na kajenje tobaka. V nadaljevanju bomo zato ta del natančneje določili s tem, da bomo hkrati dodali termin tobak (smoking AND tobacco).

IZVEDBA SISTEMATIČNEGA ISKANJA LITERATURE

Prevod iskalnega izraza v sintakso MEDLINE

Iskalno zahtevo nato prevedemo v sintakso, ki je primerna za iskanje v zbirki MEDLINE, dostopne preko PubMed.

Za natančno iskanje v PubMed priporočamo uporabo oznak polj za iskanje (*ang. search field tag/field tag/field code*).

[mesh] – iskanje člankov, ki imajo med metapodatki članka termin MESH, ki ga iščemo.

[tiab] – iskanje člankov, ki imajo v naslovu ali povzetku termin, ki ga iščemo.

[dp] – iskanje člankov v določenem časovnem obdobju, daljše obdobje določimo z ločilom dvopičje.

Nasveti:

- termin MESH [mesh] ponovimo tudi kot [tiab],
- pazimo na postavitev oklepajev, vedno napišemo oklepaj in zaklepaj sočasno, šele nato vstavljamo termine,
- smiselno naj se uporablja tudi oznaka za krajšanje (*), na primer za ednino in množino.

(tobacco smoking[mesh] OR tobacco smoking[tiab] OR cigar smoking[tiab] OR cigarette smoking[tiab] OR smoking of cigarettes[tiab] OR tobacco use[tiab] OR tobacco smoke[tiab] OR cigarette smoke[tiab] OR (smoking[mesh] AND tobacco[tiab]) OR (smoke exposure[tiab] AND tobacco[tiab]))

AND

(papillomaviridae[mesh] OR papillomaviridae[tiab] OR human papilloma virus[tiab] OR human papilloma viruses[tiab] OR HPV[tiab] OR human papillomavirus viruses[tiab] OR human papillomavirus virus[tiab] OR papillomavirus infections[mesh] OR papillomavirus infection[tiab] OR human papillomavirus infection[tiab] OR human papillomavirus infections[tiab] OR HPV infection[tiab] OR HPV infections[tiab] OR human papillomavirus[tiab])

AND

(uterine cervical neoplasms[mesh] OR uterine cervical neoplasms[tiab] OR uterine cervical neoplasm[tiab] OR cervix neoplasms[tiab] OR cervix neoplasm[tiab] OR cancer of the uterine cervix[tiab] OR cancer of the cervix[tiab] OR cervical cancer[tiab] OR uterine cervical cancer[tiab] OR uterine cervical cancers[tiab] OR cancer of cervix[tiab] OR cervix cancer[tiab])

AND (2000:2021[dp])

Optimizacija iskalnega izraza

Ali je iskalna strategija primerna?

Grobo vodilo: med rezultati iskanja je vsaj 5 ali 10 odstotkov primernih gradiv, pomembnih za našo raziskavo.

Da, relevantnih referenc je več kot 1 : 10.

Za preizkušanje strategije iskanja uporabimo ključna gradiva, pomembna za raziskavo (*ang. gold standard literature*).

Da, med rezultati smo našli pet od petih ključnih gradiv, ki smo jih poznali še pred začetkom poizvedbe. Tokratno iskanje v zbirki PubMed (zbirki Medline) je bilo uspešno.

Ali z iskanjem najdemo vsa ključna besedila? Če ne, zakaj? Ali je iskanje treba prilagoditi?

Če ne bi našli vseh ključnih gradiv, bi ponovno natančno preverili, kje smo se uštel, in iskalno zahtevo nato primerno prilagodili (dopolnili). Pri tem nam je lahko v pomoč tudi dokument PRESS Checklist (www.cadth.ca).

Prevod iskalnega izraza za iskanje po različnih bibliografskih zbirkah

Iskalno zahtevo nadalje prilagajamo za preostale zbirke (iščemo po več zbirkah hkrati). Izbira zbirk je odvisna od vsebine kliničnega vprašanja, denimo Cinahl, Cochrane, Web of Science, Scopus, UpToDate, Google Scholar (11).

Pri prilagajanju iskalne zahteve v druge zbirke je treba paziti na:

- prilagoditev iskalnih predpon/pripon, oznak polj za iskanje,
- če ima nova zbirka svoj lastni tezaver, je treba poiskati dodatne izraze,
- prosti izrazi (sinonimi) se lahko brez sprememb prenesejo v druge zbirke.

Za naš praktični prikaz primera iskanja bomo izbrali zelo pogosto uporabljeni bibliografski zbirki Web of Science in Scopus.

Način oblikovanja iskalne sintakse v bibliografski zbirki Web of Science:

https://apps.who.int/knowledge/WOS_AdvancedSearch_input.do?product=WOS&search_mode=AdvancedSearch

V zbirki Web of Science Core Collection izberemo napredno iskanje (*ang. Advanced search*), termine vnašamo v narekovajih, oznaka polja za iskanje po vsebini je TS (Topic).

TS=((*"tobacco smoking"* OR *"tobacco smoking"* OR *"cigar smoking"* OR *"cigarette smoking"* OR *"smoking of cigarettes"* OR *"tobacco use"* OR *"tobacco smoke"* OR *"cigarette smoke"* OR (*"smoking"* AND *"tobacco"*) OR (*"smoke exposure"* AND *"tobacco"*))

AND

(*"papillomaviridae"* OR *"human papilloma virus"* OR *"human papilloma viruses"* OR *"HPV"* OR *"human papillomavirus viruses"* OR *"human papillomavirus virus"* OR *"papillomavirus infections"* OR *"papillomavirus infection"* OR *"human papillomavirus infection"* OR *"human papillomavirus infections"* OR *"HPV infection"* OR *"HPV infections"* OR *"human papillomavirus"*)

AND

(*"uterine cervical neoplasms"* OR *"uterine cervical neoplasm"* OR *"cervical neoplasms"* OR *"cervical neoplasm"* OR *"cervix neoplasms"* OR *"cervix neoplasm"* OR *"cancer of the uterine cervix"* OR *"cancer of the cervix"* OR *"cervical cancer"* OR *"uterine cervical cancer"* OR *"uterine cervical cancers"* OR *"cancer of cervix"* OR *"cervix cancer"*)

Način oblikovanja iskalne sintakse v bibliografski zbirki Scopus:

<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=advanced>

Izberemo napredno iskanje (*ang. Advanced search*), termine vnašamo v narekovajih in oklepajih, oznaka polja za iskanje po vsebini je TITLE-ABS-KEY (Title, Abstract, Key), če želimo iz iskanja izločiti članke iz zbirke MEDLINE, na konec iskalne zahteve dodamo člen AND NOT INDEX(medline).

(TITLE-ABS-KEY(*"tobacco smoking"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"tobacco smoking"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"cigar smoking"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"cigarette smoking"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"smoking of cigarettes"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"tobacco use"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"tobacco smoke"*) OR TITLE-ABS-KEY(*"cigarette smoke"*) OR (TITLE-ABS-KEY(*"smoking"*) AND TITLE-ABS-KEY(*"tobacco"*)) OR (TITLE-ABS-KEY(*"smoke exposure"*) AND TITLE-ABS-KEY(*"tobacco"*))

AND

Slika 2: Iskalni izraz v iskalniku PubMed



(TITLE-ABS-KEY("papillomaviridae") OR TITLE-ABS-KEY("human papilloma virus") OR TITLE-ABS-KEY("human papilloma viruses") OR TITLE-ABS-KEY("HPV") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus viruses") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus virus") OR TITLE-ABS-KEY("papillomavirus infections") OR TITLE-ABS-KEY("papillomavirus infection") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus infection") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus infections") OR TITLE-ABS-KEY("HPV infection") OR TITLE-ABS-KEY("HPV infections") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus"))

AND

(TITLE-ABS-KEY("uterine cervical neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY("cervical neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("cervical neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY("cervix neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of the uterine cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of the cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cervical cancer") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical cancer") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical cancers") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cervix cancer"))

Iskanje po drugih virih

Včasih nam iskanje po zbirkah recenziranih znanstvenih objav ne prinese zadostnega števila objav, včasih iščemo tudi novejšje objave, ki se šele predstavljajo na konferencah ali pa želimo najti tudi (še) nerecenzirane znanstvene objave. Takrat lahko iskanju po zbirkah recenziranih znanstvenih objav sledi tudi iskanje po drugih virih: zbirke/registri kliničnih raziskav (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform), zbirke sistematičnih preglednih člankov (Prospero, Trip Medical Database, Cochrane), poročila vladnih, mednarodnih in nevladnih organizacij, raziskovalna poročila, konferenčni zborniki, disertacije (DART-Europe eTheses, PROQUEST Dissertations & Theses Global, Open Access Theses and Dissertations), klinične smernice (NICE Guidance and Pathways), ročno iskanje po neindeksiranih virih.

Prvi in drugi izbor gradiva

Iskanju gradiva sledi deduplikacija ter nato izbor gradiva, ki navadno poteka v dveh fazah:

- prvi pregled naslovov in povzetkov zapisov poiskanega gradiva, izločanje nerelevantnih zapisov ter prvi izbor gradiva,
- pridobitev polnih besedil gradiva, natančnejši pregled polnih besedil, izločanje nerelevantnih študij ter drugi izbor gradiva.

Znanstvenoraziskovalni proces s tem še ni končan. Sistematičnemu iskanju obstoječih dokazov v znanstvenih virih sledi ocena najdenih dokazov glede na kakovost in veljavnost ter prenos izsledkov v vsakdanje delo: priprava povzetka in besedila članka, njegova objava in diseminacija.

LITERATURA

1. Kanič I, Leder Z, Ujčič M, Vilar P, Vodeb G. Bibliotekarski terminološki slovar. Ljubljana: Zveza bibliotekarskih društev Slovenije; Narodna in univerzitetna knjižnica, 2009.
2. Shumaker D. The embedded librarian : innovative strategies for taking knowledge where it's needed. Medford: Information Today, 2012.
3. Boland A, Cherry MG, Dickson R, urednik. Doing a systematic review : a student's guide. 2nd ed. London: Sage, 2017.
4. Foster MJ, Jewell ST, urednik. Assembling the pieces of a systematic review: guide for librarians. Lanham: Rowman & Littlefield, 2017.
5. Gough DA, Oliver S, Thomas J, urednik. An introduction to systematic reviews. 2nd ed. London: Sage, 2017.
6. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, Chowdhury R, Franco OH. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. Eur J Epidemiol. 2020;35(1):49-60.
7. Eden J, urednik. Finding what works in health care : standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press, 2011.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.
9. Bramer WM, de Jonge GB, Rethlefsen ML, Mast F, Kleijnen J. A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches. J Med Libr Assoc. 2018;106(4):531-541.
10. Mann M. Advanced search techniques: a guide to the developing a search strategy for a systematic review, paper presentation ICML + EAHIL 2017. Dublin: European Association for Health Information and Libraries, 2017.
11. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. Syst Rev 2017;6(1):245.

© 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 Onkološkega inštituta za obravnavo bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa

Recommendations from the Institute of Oncology
Ljubljana for the treatment of patients with small bowel
adenocarcinoma

Brecelj Erik¹, Zadnik Vesna¹, Strojnik Ksenija¹, Boc Nina¹,
Gašljević Gorana¹, Jeruc Jera¹, Pilko Gašper¹, Reberšek
Martina¹, Anderluh Franc¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: dr. Erik Brecelj, dr. med.
E-mail: ebrecelj@onko-i.si
Poslano / Received: 21.5.2021
Sprejeto / Accepted: 20.9.2021
doi:10.25670/oi2021-019on

UVOD

V primerjavi z drugimi tumorji prebavnega trakta je rak tankega črevesa relativno redko obolenje, saj predstavlja le okrog 2,5 % vseh rakov prebavne cevi. Najpogosteje se pojavljajo na tankem črevesju štirje histološki podtipi tumorjev; adenokarcinomi, gastrointerstinalni stromalni tumorji, nevroendokrini tumorji in limfomi. Te smernice zajemajo zdravljenje samo adenokarcinoma tankega črevesa (ATČ), ki je najbolj pogost med malignomi tankega črevesa. Gre za redko obolenje, zato je objavljenih študij o zdravljenju adenokarcinoma tankega črevesa malo, z večinoma nizkim številom vključenih bolnikov, kar je verjetno razlog, da je v literaturi objavljenih le nekaj smernic za zdravljenje ATČ. Prve smernice za zdravljenje ATČ so objavili v Franciji leta 2018, NCCN smernice pa leta 2020.

EPIDEMIOLOGIJA

Za rakom tankega črevesa povprečno letno v Sloveniji zbolijo nekaj več kot 40 ljudi, kar predstavlja približno 2,5 % vseh rakov prebavne cevi. Tumorji tankega črevesa so histološko izjemno heterogena skupina, približno dve tretjini med njimi je adenokarcinomov. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je v obdobju 2013–2017 za adenokarcinomom tankega črevesa v Sloveniji povprečno letno zbolelo 27 oseb; 16 moških in 11 žensk. Incidenca adenokarcinomov tankega črevesa se

je v Sloveniji začela povečevati konec prejšnjega tisočletja, ko smo začeli rutinsko uvajati natančnejšo slikovno diagnostiko prebavil. Še nekaj dodatnih primerov pa zaznavamo od uvedbe nacionalnega organiziranega presejalnega programa za raka debelega črevesa in danke kjer se med preventivno kolonoskopijo v določenih primerih pregleda tudi končni del tankega črevesa in tako odkrije rake, ki bi jih verjetno brez tega zabeležili kasneje, kot preraščujočo lezijo debelega črevesa. Število zbolelih v populaciji narašča s starostjo, največ bolnikov zboli malo pred 80 letom. Skoraj polovica adenokarcinomov tankega črevesa vznikne v ileumu, v dvanajstniku se jih razvije slaba tretjina, ostale lokacije so redke. Največ bolnikov ima ob diagnozi bolezen razširjeno v regionalne bezgavke; v letih 2013–2017 je bilo takih 45 %. V istem obdobju je imelo 21 % bolnikov omejeno bolezen, 33 % pa so jih odkrili v razsejani obliki; manj kot pri 1 % bolnikov stadij ni bil določen. Opazovano pet-letno preživetje teh bolnikov je bilo 55 %, ženske so preživljale značilno slabše od moških.

PREVENTIVA

Nevarnostni dejavniki adenokarcinoma tankega črevesa so zaradi redkega pojavljanja te bolezni slabo raziskani. Pomemben prekursor je, enako kot pri adenokarcinomih debelega črevesa in danke, adenom. Med osebe z visokim

tveganjem sodijo bolniki z kronično vnetno boleznijo črevesa: ulcerativnim kolitisom ali Chronovo boleznijo, adenokarcinom tankega črevesa pa je tesno povezan tudi z genetskimi sindromi kot so družinska adenomatozna polipoza, Peutz Jeghersov sindrom ter Lynchev sindrom. Ker je bolezen redka, je priporočljivo, da se vsakega bolnika obravnava tudi v okviru genetskega svetovanja.

Pri sporadični obliki bolezni so dejavniki tveganja življenjskega sloga podobni tistim, ki jih povezujemo z večjim tveganjem rakov debelega črevesa in danke: energijsko bogata prehrana z veliko rdečega mesa in živalskih maščob ter sedeč način življenja skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Med varovalne dejavnike pa prištevamo uživanje vlaknin, ter antioksidantov, dovolj gibanja in vzdrževanje normalne telesne teže. V primarni preventivi tako lahko svetujemo predvsem zdrav način prehranjevanja in izogibanje škodljivim navadam.

KARCINOM TANKEGA ČREVESJA IN DEDNE GENETSKE PREDISPOZICIJE

Adenokarcinom tankega črevesja se lahko pojavlja v sklopu nekaterih dednih sindromov, in sicer družinske adenomatozne polipoze (FAP), sindroma Lynch, sindroma Peutz-Jeghers ter sindroma juvenilne polipoze. Prevalenca sindroma Lynch med bolniki z adenokarcinomom tankega črevesja je med 5 in 10%, kar je primerljivo z incidenco pri karcinomu debelega črevesja in danke. Zato se tudi pri adenokarcinomu tankega črevesja priporoča presejanje za pomanjkanje MMR (angl. mismatch repair) proteinov.

Napotitev v obravnavno v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje priporočamo bolnikom z adenokarcinomom tankega črevesja, ki imajo:

- v družini že znano okvaro v genih, povezanih s katerim izmed zgoraj naštetih dednih sindromov;
- v tumorju ugotovljeno genetsko okvaro, ki bi lahko bila zarodna;
- ≥ 10 adenomatoznih polipov;
- ≥ 2 hamartozna polipa;
- ≥ 2 juvenilna polipa;
- pigmentirane makule okoli ust, na ustnicah, bukalni sluznici, perianalno in/ali na prstih;
- v tumorju imunohistokemično zaznano izgubo izražanja MMR proteinov in/ali ugotovljeno mikrosatelitno nestabilnost (MSI);
- pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch (rak debelega črevesja, maternice, jajčnika, želodca, tankega črevesja, ledvic, urotelnega trakta, trebušne slinavke, žolčevodov, melanom).

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki s sumom ali novoodkritim rakom tankega črevesja opravljene naslednje preiskave:

- endoskopija zgornjega prebavnega trakta in endoskopski UZ pri tumorjih ležečih v proksimalnem delu tankega črevesa – cilj je ugotavljanje prisotnosti in lokacije maligne bolezni, biopsija sumljivih lezij ter ocena lokalne razširjenosti z endo UZ

- računalniško tomografijo (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta in oralno aplikacijo kontrastnega sredstva za oceno lokalne razširjenosti tumorja in morebitnih oddaljenih metastaz
- v primeru slabo vidnih tumorjev eventuelno opravimo CT enterografijo ali MR enterografijo ter MRCP pri sumu na malignom v duodenumu ali v primeru obstrukcije žolčnih vodov
- v primeru alergije na jedno kontrastno sredstvo lahko opravimo MR abdomna z uporabo DWI in CT prsnega koša brez aplikacije KS;
- RTG kontrastno slikanje prebavnega trakta, endoskopska tankega črevesa in kapsulna endoskopija pridejo le izjemoma v poštev, v kolikor druge radiološke metode niso na voljo ali niso odkrile sumljivega primarnega malignoma. Kapsulna endoskopija je kontraindicirana pri stenozi prebavne cevi.
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);
- PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka tankega črevesja. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija adenokarcinomov tankega črevesa uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017).

T; primarni tumor:

T x tumorja ne moremo oceniti

T 0 ni znakov tumorja

Tis displazija visoke stopnje/ karcinom »in situ«

T 1 tumor vrašča v lamino proprijo ali submukozo

T1a tumor vrašča v lamino proprijo

T1b tumor vrašča v submukozo

T 2 tumor vrašča v muskularis proprijo

T 3 tumor vrašča skozi muskularis proprijo v subserozo ali se širi v mezenterij ali v retroperitonej brez preraščanja seroze

T 4 tumor prerašča visceralni peritonej ali vrašča direktno v sosednje organe ali tkiva (druge vijuge tankega črevesa, mezenterij sosednjih vijug črevesa in abdominalne stene preko seroze, v primeru dvanaestnika invazija v trebušno slinavko ali žolčni vod)

N; področne bezgavke:

N x področnih bezgavk ne moremo oceniti

N 0 ni zasevkov v področnih bezgavkah

N 1 zasevki v 1 ali 2 regionalnih bezgavčnih ložah

N 2 zasevki v 3 ali več regionalnih bezgavčnih ložah

M; oddaljeni zasevki:

M 0 ni oddaljenih zasevkov

M 1 oddaljeni zasevki

Stadiji

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1-2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4	N0	M0
Stadij III A	Tx	N1	M0
Stadij III B	Tx	N2	M0
Stadij IV	Tx	Nx	M1

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV TANKEGA ČREVEŠA

- Namenjene so za resektate karcinomov dvanajstnika, jejunuma in ileuma pri katerih je bila narejena segmentalna resekcija, pankreatikoduodenektomija (Whipple-ova resekcija) ali ileokolična resekcija
- Protokola ne uporabljamo v naslednjih primerih:
 - Glede postopkov:
 - Biopsija
 - Primarni resektat brez rezidualnega tumorja (npr. po neoadjuvantni terapiji)
 - Rekurentni tumor
 - Citološki vzorec
 - Glede na tip tumorja:
 - Karcinom ampule dvanajstnika (protokol za ampularne karcinome)
 - Dobro diferencirani nevroendokrini tumor (NET) dvanajstnika (protokol za NET dvanajstnika)
 - Dobro diferencirani nevroendokrini tumor (NET) jejunuma in ileuma (protokol za NET jejunuma in ileuma)
 - Limfom (protokoli za NHL in HL limfome)
 - Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) (protokol za GIST)
 - Non-GIST sarkomi (protokol za mehko tkivne tumorje)

Vsi nujno potrebni podatki (elementi izvida) morajo biti podani v strukturiranem izvidu.

Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma tankega črevesa je pogoj za kakovosten patohistološki izvid, ki je osnova za odločitev o nadaljnjem zdravljenju bolnika.

Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica so:

- tip operacije
- lokacija tumorja pri inicialni diagnozi
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene

- predoperativni stadij tumorja
- predoperativna terapija
- informacija o vključenosti pacienta v klinično študijo (zaradi upoštevanja posebnih procedur, ki jih narekujejo študije)

Makroskopska obravnava vzorca

Najboljše je, če se resektat na patologijo pošlje svež, čim prej po operaciji. Če pa to ni možno (npr. dislociran oddelek za patologijo), je potrebno, da kirurg delno odpre resektat, izprazni črevesno vsebino in ga potopi v večjo posodo z zadostno količino formalina, ob tem pa z vstavljanjem gaze ali podobnega pripomočka omogoči enakomerno fiksacijo notranjosti vzorca oz. sluznice.

Vzorci, ki so bili sprejeti sveži ali delno fiksirani odpiramo ob poteku mezenterija. Izogibamo se rezanju skozi tumor (ocena seroznega preraščanja!). Potrebno je natančno pregledati zunanjo površino vzorca. Področja, ki niso pokrita s serozo in se nahajajo v bližini tumorja je treba označiti s tušem, ker predstavljajo radialni resekcijski rob.

Po odprtju in izpiranju, vzorec napnemo na stiropor in fiksiramo v zadostni količini formalina 24-48 ur. Če je le možno, po 24 urah odstranimo igle za pripenjanje, vzorec obrnemo in na ta način omogočimo fiksacijo seroze.

Odločitev o nadaljnji obravnavi vzorca, ki je bil sprejet v formalinu je odvisna od adekvatnosti fiksacije. Če je vzorec zadostno fiksiran, je možno takojšnje vzorčenje, če pa je le delno fiksiran, ga je potrebno adekvatno odpreti, napeti in dofiksirati.

Vzorčenje

- sporadični karcinom- minimalni odvzem blokov:
 - proksimalni resekcijski rob
 - distalni resekcijski rob
 - tumor – zadostno število blokov (vsaj 4 za vzorce brez neoadjuvantne kemoterapije)
 - mesto najglobljšega preraščanja
 - tumor na mestu najbližjem serozi
 - tumor na mestu najbližjem cirkumferentnem oz. radialnem resekcijskem robu (če je prisoten)
 - tumor proti proksimalnem in distalnemu resekcijskemu robu
 - področje perforacije (če je prisotno)
 - vse bezgavke
 - vzorci drugih organov (če so prisotni).

Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih tankega črevesa

Makroskopski:

- Tip operacije
- Dimenzije resektata v mm (dolžina tankega črevesa, drugih organov npr. vranice, trebušne slinavke...)
- Lokacija tumorja: dvanajstnik, jejunum, ileum (če je le možno oz. razvidno iz napotnice; včasih pri segmentnih resekcijah z le kakšno vijugo ni možno)
- Velikost (največji premer) tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba

Mikroskopski:

- Histološki tip tumorja
 - Klasifikacija tumorja po veljavni WHO 2019 klasifikaciji: adenokarcinom brez drugih oznak (BDO), mucinozni adenokarcinom (več kot 50% sluzi), slabo kohezivni karcinom z ali brez pečatnic, medularni karcinom, adenoskvamozni karcinom, ploščatocelični karcinom, velikocelični nevroendokrini karcinom, drobnocelični nevroendokrini karcinom, mešani adenokarcinom-nevroendokrini karcinom (vsaka komponenta mora predstavljati vsaj 30% volumna tumorja), nediferencirani karcinom.
 - Obstoj in situ komponente (displazije visoke stopnje)
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
 - Gradiranje je bazirano na deležu tumorskega tkiva, ki tvori žleze. Dobro diferencirani tumorji (gradus 1) imajo >95% žlezne komponente, zmerno diferencirani (gradus 2) 50-95%, slabo diferencirani (gradus 3) <50%. Gradus 4 uporabljamo za drobnocelični nevroendokrini karcinom in za nediferencirane karcinome. Večina karcinomov tankega črevesa je zmerno diferenciranih.
- Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8)
 - Pri pT1 tumorjih je potrebno določiti obseg invazije:
 - pT1a: v lamino proprijo ali muskularis mukoze
 - pT1b: v submukozo
 - pT2 tumorji vraščajajo v muskularis proprijo
 - pT3 tumorji so preraščajo muskularis proprijo in vraščajajo v subserozo ali infiltrirajo neperitonealizirano perimuskularno tkivo (mezenterij ali retroperitoneum) brez penetracije seroze
 - Pri pT4 tumorjih je prisotno preraščanje visceralnega peritoneja ali direktna invazija drugih organa ali struktura (npr. druge vijuge tankega črevesa, mezenterij sosednje vijuge tankega črevesa, trebušna stena; za dvanajstnik invazija v trebušno slinavko ali žolčni vod).
- radikalnost posega (status robov)

V primeru segmentalne resekcije tankega črevesa in ileokolične resekcije je potrebno opisati proksimalni, distalni in mezenterični (radialni) resekcijski rob. Za vse resektate tankega črevesa razen dvanajstnika je mezenterični resekcijski rob edini

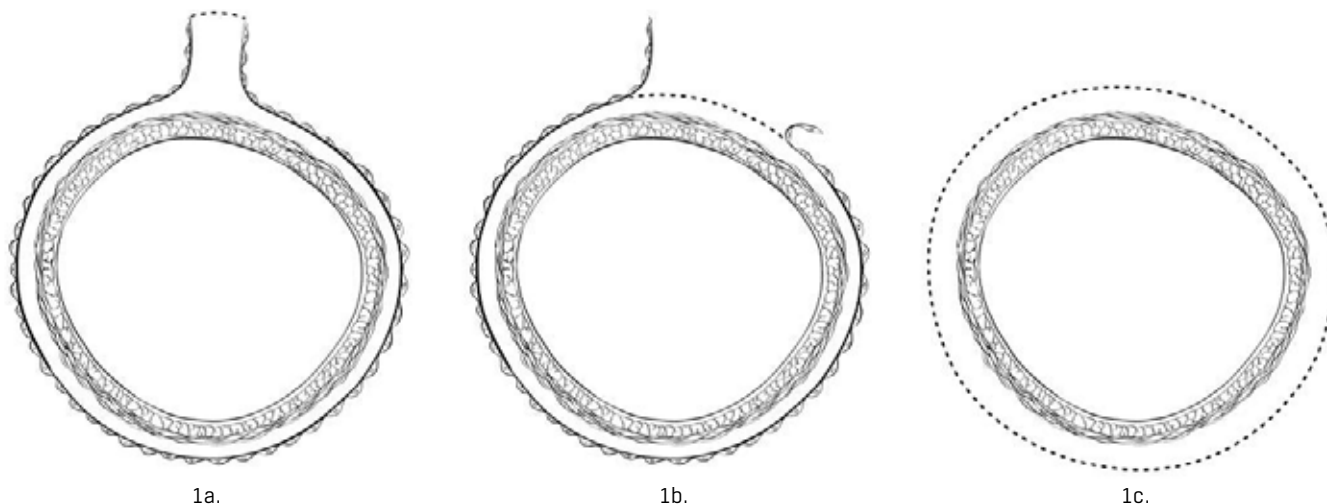
radialni rob. Za vzorce pankreatoduodenektomije pri karcinoma dvanajstnika, proksimalni rob v področju želodca ali dvanajstnika («pylorus-sparing» Whipple-ova resekcija) in distalni resekcijski rob v dvanajstniku so biološko bolj pomembni kot pri pankreatoduodenektomiji zaradi karcinoma trebušne slinavke in jih je vedno potrebno vzorčiti. Neperitonealizirana površina procesus uncinatusa (uncinatni rob) predstavlja infero-posteriorni retroperitonealni rob vzorca pankreatoduodenektomije. Potrebno je vzorčiti navpično rezino na mestu najbližjem tumorju. Ta rob se imenuje retroperitonealni ali rob v področju arterije mezenterike superior. Prav tako je potrebno vzorčiti celotno ploskev pankreatičnega resekcijskega roba in skupnega žolčevoda.

- Določitev patološkega stadija

Najučinkovitejša terapija karcinoma tankega črevesa je kirurška resekcija, prognoza pa je v prvi vrsti odvisna od anatomske razširjenosti (stadija) bolezni v času resekcije. Priporoča se uporaba TNM staging system AJCC-a in UICC-a (8. izdaja).

S pTis označujemo karcinom, ki ni prebil bazalne membrane (displazija visoke stopnje). pT1a je tumor, ki vrašča v lamino proprijo vse do vendar ne čez muskularis mukoze (intramukozni karcinom). Koncept je različen od tistega v debelem črevesu zaradi bogate limfatične mreže, ki je prisotna v tankem črevesu. pT1b je karcinom, ki prerašča muskularis mukoze in infiltrira submukozo. pT2 tumorji invadirajo muskularis proprijo, pT3 tumorji invadirajo subserozno tkivo brez invazije proste površine seroze ali vraščanja v sosednji organ. pT4 tumorji perforirajo visceralni peritonej ali direktno invadirajo druge organe ali strukture vključno z drugimi segmenti tankega črevesa, mezenterija sosednjih vijug tankega črevesa ali trebušne stene. Intramuralna ekstenzija tumorja iz terminalnega ileuma v cekum ne vpliva na pT stadij. Za karcinome dvanajstnika velja, da se vraščanje v pankreas ali žolčevod klasificira kot pT4. Tumorji, ki adherirajo na druge organe ali strukture se klasificirajo kot cT4. Če histološki pregled ne pokaže obstoja tumorskega tkiva v adhezijah ali ni perforacije visceralnega peritoneja, je tumor potrebno klasificirati kot pT3. Prisotnost tumorja v venah ali limfangijih ne vpliva na pT klasifikacijo. Za karcinome tankega črevesa ne obstajata kategoriji pT4a and pT4b.

Slika 1: Mezenterični rob na tankem črevesu popolnoma obdan s peritonejem (točkasta črta), 1a. Circumferencialni rob (točkasta črta) v področju proksimalnega dvanajstnika je ni v celoti pokrita s peritonejem, 1b. Circumferencialni rob (točkasta črta) v retroperitonealnem delu dvanajstnika je popolnoma obdana s peritonejem, 1c.



Status bezgavk (pN – po TNM 8):

- število histološko verificiranih bezgavk
- število metastatskih bezgavk

Regionalne bezgavke so:

- Dvanajstnik: retropankreatične, ob arteriji hepatiki, inferiorni pankreatikoduodenalni, superiorni mezenterični
- Ileum in jejunum: cecalni (le za terminalni ileum), ileokolični (le za terminalni ileum), superiorni mezenterični, mezenterični, BDO.

Za histološki pregled je potrebno vzorčiti vse makroskopsko negativne in suspektne bezgavke v celoti. Makroskopsko pozitivne bezgavke lahko vzorčimo le delno (reprezentativno). Za ozko črevo ni definiranega minimalnega števila bezgavk, ki naj bi predvidevalo negativen nodalni status. V patološkem izvidu je vsekakor potrebno podati informacijo o tem koliko bezgavk je bilo izoliranih in pregledanih in koliko je metastatskih. Zaenkrat ni podatkov o koristi uporabe globljih rezov in/ali dodatnih oz. specialnih tehnik za ugotavljanje prisotnosti mikrometastaz ali izoliranih tumorskih celic.

- Ocena regresije tumorja (v primeru neoadjuvantne terapije)
 - Potrebno je opisati odgovor tumorja na prejeta kemo in/ali radioterapijo.
 - Ni priporočil za uporabo kateregakoli od sistemov za oceno regresije po neoadjuvantni terapiji, odločitev je odvisna od dogovora med klinikom in patologom. Lahko uporabljamo npr. petstopenjsko delitev po Mandardu: 1: ni rezidualnega karcinoma; 2: redke rezidualne tumorske celice; 3: regresivne spremembe prevladujejo nad rezidualnim karcinomom; 4: rezidualnega karcinoma je več kot regresivnih sprememb; 5: odsotnost regresivnih sprememb.
 - Otoki acelularnega mucina, ki so lahko prisotni po neoadjuvantnem zdravljenju ne veljajo za rezidualno bolezen.
- Druge spremembe
 - Adenomi
 - Crohnova bolezen
 - celjakija
 - drugi polipi
 - drugo
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC)
- Opredelitev MSI statusa je potrebno opraviti pri vseh bolnikih s karcinomom tankega črevesa ne glede na starost razen v primeru, ko so prisotna druga predisponirajoča stanja kot je npr. familijarna adenomatozna polipoza.

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri karcinomu tankega črevesa

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

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

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

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

Vrsta operacije:

- ☐ Segmentalna resekcija
- ☐ Ileokolična resekcija
- ☐ Pankreatikoduodenektomija (Whippleva resekcija)
- ☐ Drugo (navedi):
- _____

☐ Nespecificirano/nedoločljivo

Histološki gradus

- ☐ G1: dobro diferenciran
- ☐ G2: zmerno diferenciran
- ☐ G3: slabo diferenciran
- ☐ G4: nediferenciran
- ☐ Drugo, specificiraj: _____
- ☐ GX: gradusa ni možno določiti
- ☐ Določitev ni smiselna glede na histološki tip

Velikost tumorja

- ☐ Največji premer: _____ cm
- Dodatne dimenzije: _____ cm x _____ cm
- ☐ Velikosti ni možno določiti
- Razlog: _____
- _____

Globina invazije

- ☐ Ni tumorja (pT0)
- ☐ In situ/displazija visoke stopnje (Tis)
- ☐ Vraščenje tumorja v lamino proprio (pT1a)
- ☐ Vraščenje tumorja v submukozo (pT1b)
- ☐ Vraščenje tumorja v muskularis proprio (pT2)
- ☐ Vraščenje tumorja v subserozo ali neperitonealizirana perimuskularna tkiva (retroperitoneum ali mezenterij) brez penetracije seroze* (pT3)
- ☐ Tumor perforira visceralni peritoneum (pT4)
- ☐ Tumor vrašča v druge organe/strukture (navedi)**: _____ (pT4)
- ☐ globine invazije ni mogoče evaluirati (pTX)

Perforacija tumorja vidna makroskopsko

- ☐ Ni prisotna
- ☐ Prisotna
- ☐ Ocena ni možna

Histološki tip

- ☐ Adenokarcinom, NOS
- ☐ Mucinozni adenokarcinom (>50% mucina)
- ☐ Slabo kohezivni z ali brez pečatnic
- ☐ Karcinom z limfoidno stromo (medularni)
- ☐ Ploščatocelični karcinom
- ☐ Adenoskvamozni karcinom
- ☐ Nevroendokrini karcinom
- Drobnocelični
- Velikocelični
- Slabo diferenciran (le, ko ni možno določiti ali gre za drobno oz velikocelični neuroendokrini ca)
- ☐ Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MiNEM)
- ☐ Nediferencirani karcinom
- ☐ Drugi histološki tip (navedi): _____

*za T3 tumorje neperitonealizirana perimuskularna tkiva so: za jejunum in ileumdel mezenterija, za duodenum v ploskev proti trebušni slinavki na kateri ni seroze

**druge vijuge tankega črevesa, mezenterij sosednje črevesne vijuge; pri duodenumu: infiltracija pankreatičnega voda ali žolčevoda.

Robovi

- ☐ Vsi robovi potekajo v zdravem glede na invazini karcinom, karcinom in situ/ displazijo visoke stopnje in adenom
- Analizirani robovi (navedi): _____
- Opomba: Robovi vključujejo proksimalni, distalni, radialni ali mezen terični, uncinatni, v področju žolčevoda, pankreatični in druge.
- ☐ Oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba (v mm ali cm): _____ mm ali _____ cm
- Navedi kateri je najbližji rob: _____
- Posamezne individualne robove je potrebno opisati, če so infiltrirani s tumorjem ali če jih ni mogoče evaluirati.

☐ Proksimalni rob:

- Ocena ni možna
- Infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni displazije
- Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
- Adenom v robu

☐ Distalni rob

- Ocena ni možna
- Infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu
- Ni displazije
- Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
- Adenom v robu

☐ Mezenterični (radialni) rob

- Ocena ni smiselna
- Ocena ni možna
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu (vsaj 0-1mm od roba)

☐ Drugi robovi

Navedi rob (robove): _____

- Ocena ni mogoča
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu

Za pankreatikoduodenalne resekcije☐ Proksimalni rob:

- Ocena ni možna
- Infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni displazije
- Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
- Adenom v robu

☐ Distalni rob

- Ocena ni možna
- Infiltriran z invazivnim karcinomom
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu
- Ni displazije
- Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
- Adenom v robu

☐ Uncinatni (retroperitonealni / superiorna mezenterična arterija) rob

- Ocena ni smiselna
- Ocena ni možna
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu (vsaj 0-1 mm od roba)

☐ Rob v področju žolčevoda

- Ocena ni smiselna
- Ocena ni možna
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu (vsaj 0-1mm od roba)

☐ Rob v področju trebušne slinavke

- Ocena ni smiselna
- Ocena ni možna
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu (vsaj 0-1mm od roba)

☐ Drugi robovi

Navedi rob (robove): _____

- Ocena ni mogoča
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu

Limfovaskularna invazija☐ Ni prisotna☐ Prisotna☐ Sumnjiva☐ Ocena ni mogoča**Regionalne bezgavke**☐ Ni bezgavk za analizo (bezgavke niso bile poslane ali izolirane)☐ Število metastatskih bezgavk*: ____

- števila ni mogoče določiti

(obrazložitev): _____

*pNX: Regionalnih bezgavk ni možno oceniti

pN0: Ni zasevkov

pN1: Zasevki v 1 ali 2 regionalnih bezgavkah

pN2: Zasevki v ≥3 regionalnih bezgavkah

☐ Število vseh pregledanih bezgavk: ____

- števila ni mogoče določiti

(obrazložitev): _____

☐ Histološko potrjene oddaljene metastaze:

ne

da _____ (lokacija)

☐ Patološka klasifikacija stadija (pTNM, AJCC 8th Edition)

pT_____N_____M_____

☐ Dodatne patološke najdbe (vse, kar je prisotno)

- Ni
- Adenom
- Chronova bolezen
- Celiakija
- Polipi (tip): _____
- Drugo (navedi): _____

Dodatne preiskave:☐ Status MMR proteinov

ni testirano

ni mogoče interpretirati zaradi

ni izgube ekspresije MMR proteinov

izguba ekspresije MLH1

izguba ekspresije MSH2

izguba ekspresije MSH6

izguba ekspresije PMS2

drugo

☐ Druge dodatne preiskave:☐ Komentarji:**KIRURŠKO ZDRAVLJENJE****Kirurško zdravljenje lokoregionalne bolezni**

Osnovni namen kirurškega zdravljenja je odstranitev tumorja v zdravo z odstranitvijo pripadajočih bezgavk. Po NCCN smernicah se priporoča pri kirurgiji ATČ odstranitev in analiza vsaj 8 regionalnih bezgavk. Podatkov o potrebnem obsegu operacije je v literaturi malo, izhajajo iz retrospektivnih študij z večinoma majhnim številom vključenih bolnikov. Rezultati nekaterih študij so dokaj kontroverzni.

Zaradi delne ali popolne obstrukcije so bolniki pred zdravljenjem pogosto podhranjeni, zato jim moramo nuditi ustrezno prehransko spremljanje in prehransko podporo pred, med in po zdravljenju.

Tip resekcije je odvisen od lokacije tumorja in lokalne razširjenosti. V predelu jejunuma in ileuma se opravi segmentno resekcijo tankega črevesa s pripadajočimi bezgavkami z visoko ligaturo pripadajočega žilja. Pri tumorjih lociranih ileocekalno pride v poštev tudi desna hemikolektomija.

Odločitev o obsegu resekcije tumorja v predelu duodenuma je zahtevnejša. Duodenalni karcinom ima veliko boljši prognozo kot karcinom pankreasa ali ampule. Podatkov o potrebnem obsegu resekcije dvanajstnika je v literaturi malo. V ospredju je dilema ali je potrebno pri vseh karcinomi dvanajstnika narediti duodenopankreatektomijo ali je dovolj segmentna resekcija v zdravo kljub temu, da je s tem odstranjenih manj bezgavk. V retrospektivni analizi skupine 1611 bolnikov radikalna duodenopankreatektomija presenetljivo ni pokazala izboljšanja preživetja bolnikov z adenokarcinomom dvanajstnika v primerjavi s samo segmentno resekcijo dvanajstnika. Na podlagi podatkov iz literature priporočajo segmentno resekcijo tumorjev predvsem v predelu proksimalnega in v predelu distalnega dela dvanajstnika, če je možna resekcija tumorja v zdravo in če ne gre za hereditarno obolenje. Pri tumorjih ležečih v predelu drugega dela dvanajstnika in pri tumorjih, ki vraščajo v pankreas ali ampulo se priporoča duodenopankreatektomija.

Pri neoperabilnih tumorjih je smiselno zdraviti bolnike z neoadjuvantno sistemsko terapijo z namenom doseganja resektabilnosti. Pri raku duodenuma prihaja pri izbranih bolnikih v poštev predoperativna radiokemoterapija. Bolniki morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju.

Kirurško zdravljenje metastatske bolezni

Okoli 32 % bolnikov z ATČ črevesa ima metastatsko bolezen ob postavitvi diagnoze. Najpogostejše lokalizacije so jetra in peritonej. 5-letno preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki je pričakovano slabo.

Metastazektomije

Nekateri bolniki z resektabilnimi visceralnimi zasevki ATČ so kandidati za kirurško zdravljenje. Podatki o preživetju teh bolnikov so skopi, nekatere študije kažejo do 49 % 5-letno preživetje za bolnike z adenokarcinomom jejunuma in ileuma in 21 % za bolnike z adenokarcinomom duodenuma, ki so imeli kirurško zdravljeno metastatsko bolezen.

Karcinoza peritoneja

25 – 50 % bolnikov v stadiju IV ima karcinozo peritoneja. Pogostejša je pri bolnikih z adenokarcinomom jejunuma in ileuma. Prognoza teh bolnikov je slaba, srednje preživetje je 5,9 mesecev.

Zdravljenje je večinoma paliativno s sistemsko terapijo.

Pri resektabilni karcinomi peritoneja pride v poštev citoreduktivna kirurgija. V primeru sinhronizirane karcinomi peritoneja pride v poštev sinhrona resekcija primarnega tumorja in citoredukcija karcinomi peritoneja.

Pred odločitvijo o zdravljenju je potrebno bolnika obravnavati na multidisciplinarnem konziliju.

Paliativni posegi

Pri razširjeni, inoperabilni bolezni se lahko ob simptomatiki (obstrukcija, krvavitev) odločimo za paliativne posege, kot so razni obvozi na prebavnem traktu, derivacija, resekcija primarnega tumorja kljub metastatski bolezni, stentiranje, hemostiptično obsevanje. Odločitev je individualna za vsakega bolnika posebej. Pred posegom je potrebno oceniti smiselnost takih posegov.

Pri karcinomi peritoneja pride v poštev paliativno zdravljenje z intraperitonealno kemoterapijo (npr. PIPAC).

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- **Stadij I in stadij II** - v primeru visoke mikrosatelitne nestabilnosti- **MSI-H** oz. v primeru defekta v izražanju proteinov za popravljanje neujemanja DNK (»mismatch repair«- MMR)- **dMMR** → sledenje po operaciji
- **Stadij IIA (T3N0M0)** - v primeru mikrosatelitne stabilnosti- **MSS** oz. brez defekta v izražanju proteinov za popravljanje neujemanja DNK (»mismatch repair«- MMR)- **pMMR**, **brez slabih prognostičnih dejavnikov** → sledenje ali 6 mesecev kemoterapija: kapecitabin ali 5-FU/LV
- **Stadij II, MSS ali pMMR, s slabimi prognostičnimi dejavniki** (T4, R1, perforacija, <5 regionalnih bezgavk pri adenokarcinomu duodenuma, ali <8 regionalnih bezgavk pri adenokarcinomu jejunuma ali adenokarcinoma ileuma) → sledenje ali 6 mesecev kemoterapija: FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1 resekciji adenokarcinoma duodenuma: kapecitabin ali 5-FU/LV+RT
- **Stadij III** → 6 mesecev FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1 resekciji adenokarcinoma duodenuma: kapecitabin ali 5-FU/LV+RT

Sheme adjuvantnega sistemskega zdravljenja:

- FOLFOX
- XELOX
- kapecitabin
- infuzijski 5-FU

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NEOPERABILNE IN METASTATSKE BOLEZNI

1. linija:

- **v primeru PS ECOG 0-1, in brez rezistence na platino oziroma oksaliplatinu v adjuvantni kemoterapiji:** FOLFOX ali XELOX (ali FOLFOXIRI) +/- bevacizumab ali v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4

- **bolnik ni za intenzivno sistemsko terapijo:** kapecitabin ali 5-FU/LV +/- bevacizumab ali v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4

- **v primeru adjuvantne kemoterapije z oksaliplatinom ali kontraindikacije za oksaliplatin:**

→ v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4

→ v primeru MSS oz. pMMR: FOLFIRI ali taksani

2. linija (glede na kemoterapijo z oksaliplatinom v 1. redu)

- anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4 v primeru MSI-H oz. dMMR
- FOLFIRI v primeru MSS oz. pMMR ali
- taksani v primeru MSS oz. pMMR ali
- NTRK zaviralec v primeru NTRK genskih fuzij

Sheme sistemskega zdravljenja neoperabilne in metastatske bolezni:

SISTEMSKA KEMOTERAPIJA:

- FOLFOX +/- bevacizumab
- XELOX +/- bevacizumab
- FOLFOXIRI +/- bevacizumab
- FOLFIRI
- kapecitabin
- infuzijski 5-FU
- irinotekan v monoterapiji
- nab- paklitaksel
- docetaksel
- paklitaksel
- gemcitabin+nab- paklitaksel ali docetaksel ali paklitaksel
- karboplatin+paklitaksel

IMUNOTERAPIJA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK v primeru MSI-H oz. dMMR:

- anti- PD-1: pembrolizumab
- anti- PD-1: nivolumab
- anti- PD-1: nivolumab+ anti- CTLA- 4 ipilimumab

NTRK ZAVIRALCI v primeru NTRK genskih fuzij:

- larotrektnib
- entrektnib*

* po umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZS

V primeru slabega splošnega stanja bolnika in ko je specifična sistemska terapija izčrpana, je pri bolniku z razširjeno boleznijo indicirano dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

[illegible]

LITERATURA

1. Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrere N, Samalin E, Cellier C, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018 Jan;50(1):15-9.
2. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 Sep 1;17(9):1109-33.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51:47-55.
4. Beebe-Dimmer JL, Vignieu FD, Schottenfeld D. Small intestine cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2018: 671-679.
5. Suerink M, Kiliç G, Terlouw D, Hristova H, Sensuk L, van Egmond D, et al. Prevalence of mismatch repair deficiency and Lynch syndrome in a cohort of unselected small bowel adenocarcinomas. *J Clin Pathol* 2020 Oct 12;jclinpath-2020-207040.
6. Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal, VI.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2020.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, urednik: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2016.
8. Bosman FT, Carreiro F, Ralph H, Hruban, Teise N, uredniki. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
9. *WHO classification of tumors: Digestive system tumors*, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
10. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Small Intestine. Northfield: College of American Pathologist, 2020. Pridobljeno s spletne strani: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-smallintestine-20-4100.pdf>
11. *Macroscopic Cut-Up Manual: Gastrointestinal: Small bowel*. Surry Hills: The Royal College of Pathologists of Australasia, 2021. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/Macroscopic-Cut-Up-Manual/Gastrointestinal/Small-bowel>
12. Small Bowel Adenocarcinoma. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2021. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
13. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, Poultides GA. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol* 2015 Feb;22(2):573-80.
14. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE158 Study. *J Clin Oncol* 2020 Jan;38(1):1-10.
15. Breclj, E., Velenik, V., Rebershek, M., Boc, N., Oblak, I., Zadnik, V., et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colorectal cancer. *Onkologija* 2020; 24(2), 60-92.
16. Rotovnik Kozjek, N., Košir Božič, T., Kogovšek, K., Štabuc, B., Petrica, L., Berlec, K., et al. Slovenian recommendations for the treatment of adult patients with chronic gastrointestinal failure. *Onkologija* 2021;25(1), 86-93.

© 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/>



Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

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: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popraviljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 . **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta 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 sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zdržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki

na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželenne učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zdržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.437 bolnikih NSCLC, HNSCC ali rakom požiralnika, 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 (55 %), anemija (51 %), utrujenost (39 %), zaprtost (37 %), zmanjšanje apetita (34 %), diareja (33 %), nevtropenija (29 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, ter pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg aksitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-planarne eritrodisezesteije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;

Pripravljen v Sloveniji, julij 2021; SI-KEY-00304 EXP: 07/2023

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.

Priporočila Onkološkega inštituta za zdravljenje bolnikov z adenokarcinomom želodca

Recommendations from the Institute of Oncology Ljubljana for the treatment of patients with gastric cancer

Brecelj Erik¹, Zadnik Vesna¹, Volk Neva¹, Krajc Mateja¹, Blatnik Ana¹, Strojnik Ksenija¹, Boc Nina¹, Marianna Yasmin Hunt¹, Gorana Gašljevič¹, Jeruc Jera¹, Novaković Srdjan¹, Boc Marko¹, Anderluh Franc¹, Reberšek Martina¹, Štabuc Borut¹, Oblak Irena¹, Ocvirk Janja¹, Jeromen Peressutti Ana¹, Hlebanja Zvezdana¹, Mesti Tanja¹, Ignjatović Marija¹, Hribernik Nežka¹, Edhemović Ibrahim¹, Pilko Gašper¹, Petrič Rok¹, Šečerov Ermenc Ajra¹, Rotovnik Kozjek Nada¹, Velenik Vaneja¹, Kramer Sonja¹, Ebert Moltara Maja¹, Benedik Jernej¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Erik Brecelj, dr. med.

E-mail: ebrcelj@onko-i.si

Poslano / Received: 20.5.2021

Sprejeto / Accepted: 1.9.2021

doi:10.25670/oi2021-020on

UVOD

V Sloveniji vsako leto zbolijo zaradi raka želodca okrog 450 bolnikov, od tega ima tri četrtine bolnikov ob postavitvi diagnoze razširjeno ali razsejano bolezen. Zato je pomembno, da imamo razvito sodobno multidisciplinarno zdravljenje.

Onkološki inštitut je na poti pridobitve evropske onkološke akreditacije, ki jo podeljuje priznana Evropska organizacija onkoloških inštitutov (OECD), katere član je tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Namen tega projekta je razvoj kliničnih poti, ki bodo omogočile celostno obravnavo bolnikov z rakom. Slovenskih priporočil za zdravljenje adenokarcinoma želodca trenutno nimamo, zato smo bili primorani sprejeti te, ki jim bomo sledili na Onkološkem inštitutu. V teh priporočilih, zaradi drugačne narave bolezni, ni zajeto zdravljenje raka ezofago-gastričnega stika.

EPIDEMIOLOGIJA IN PREVENTIVA

Kljub pomembnemu zmanjšanju bremena želodčnega raka v zadnjih desetletjih v razvitem svetu, je želodčni rak še vedno peti najpogostejši rak v svetu. Skoraj tri četrtine vseh bolnikov prihaja iz Azije, predvsem iz Kitajske in Japonske. Leta 2018 je za želodčnim rakom zbolelo več kot milijon ljudi, kar predstavlja 5,7 % vseh novih primerov raka. V nasprotju s padajočim časovnim trendom incidence želodčnega raka v celoti, pa se v zadnjih tridesetih letih, predvsem v najrazvitejših državah, incidenca adenokarcinoma želodčne kardije večja. V Evropi je bila v okviru Evropskega informacijskega sistema za raka (ECIS) leta 2020 ocenjena incidenca želodčnega raka največja v pribaltskih državah in nekaterih državah vzhodne Evrope. Povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja v Evropski zvezi je bila 14,2/100.000 pri moških in 6,7 pri

ženskah. Slovenija je to povprečje presegala pri obeh spolih, saj je bila pri nas incidenčna stopnja 18,0/100.000 pri moških in 8,5/100.000 pri ženskah. Prognoza bolezni v splošnem ni dobra, zato je ta bolezen tretja po vrsti med vzroki smrti za rakom; leta 2018 je za njo umrlo nekaj manj kot 800.000 ljudi, v Evropi več kot 50.000. V primerjavi umrljivosti je Slovenija v evropskem povprečju.

V Sloveniji je med leti 2013 in 2017 povprečno letno za želodčnim rakom zbolelo 456 ljudi, 284 (27,7/100.000) moških in 172 (16,6/100.000) žensk. Pri moških tako zavzema šesto, pri ženskah pa deveto mesto po pogostnosti med vsemi raki. Želodčni rak je bil najpogostejši rak med Slovenci do leta 1967, ko ga je na tem mestu zamenjal pljučni rak pri moških in rak dojke pri ženskah. Incidenca želodčnega raka se je povečevala od leta 1950 (29/100.000) do prve polovice šestdesetih let, ko je dosegla vrh z več kot 40 primeri na 100.000 prebivalcev. Sledil je strm upad do sredine osemdesetih let, ko se je krivulja grobe incidenčne stopnje ustalila, starostno standardizirana incidenčna stopnja pa se še vedno značilno zmanjšuje. V zadnjih desetih letih se SSS zmanjša vsako leto za 2 %. Povprečno letno za želodčnim rakom v Sloveniji umre 342 oseb, starostno standardizirana umrljivostna stopnja se značilno zmanjšuje, vsako leto za približno 3 %. Med nami je konec leta 2017 bivalo 2.056 oseb z diagnozo želodčnega raka (prevalenca).

Od 337 primerov, ki so imeli leta 2017 opredeljeno mesto vznika tumorja v želodcu, je bilo to najpogostejše antrum (29,7 %), sledijo kardija (25,8 %), korpus (17,8 %), mala krivina (11,9 %), velika krivina (3,4 %) in pilorus ter dno s po manj kot 1 %. Pri 12 % bolnikov je bila bolezen tako razširjena, da mesta nastanka ni bilo mogoče določiti. Ker ima želodčni rak, omejen le na kardijo, drugačne epidemiološke značilnosti v primerjavi z rakom na drugih mestih v želodcu, ju pogosto prikazujemo ločeno. Ob zmernem manjšanju incidence vseh mest želodčnega raka skupaj in večanju incidence opredeljenih mest se nakazuje zmerno rastoč trend raka kardije. Incidenca se veča s starostjo, v vseh starostnih skupinah pa je incidenca večja pri moških kot pri ženskah. Največ bolnikov ima ob diagnozi razširjeno bolezen, leta 2017 je imelo tri četrte bolnic in bolnikov ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen. Leta 2017 je bilo 98 % primerov mikroskopsko potrjenih. Med njimi je bilo 89 % žleznihih karcinomov, 7 % (27 primerov) gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, ostali pa so bili druge vrste opredeljeni ali neopredeljeni karcinomi. Med žleznihih karcinomi je bilo pet primerov opredeljenih kot nevroendokrini tumorji.

Čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze postopno povečuje. V zadnjih dvajsetih letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk in danes pri slovenskih bolnikih presega 30 %. V preživetju bolnikov z želodčnim rakom večjih razlik med spoloma ni opaziti, a je najnižje pri osebah, ki so bile stare 75 let in več. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi: petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni že dosega skoraj 70 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem se približuje 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le 3 %. Rezultati študije CONCORD-3 za zbolele v obdobju 2010–2014 postavljajo Slovenijo med 28. evropskimi državami na 8. mesto.

Med najpomembnejše dejavnike tveganja želodčnega raka spadajo: okužba s *Helicobacter pylori*, nekateri dejavniki v prehrani ter kajenje. Mednarodna agencija za raziskovanje raka je okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* že leta 1994 uvrstila v prvo skupino karcinogenov, ki so dokazano vzročno povezani z rakom pri človeku. Med prehranskimi dejavniki ogrožajo predvsem nezadosten vnos svežega sadja in zelenjave, preslana

hrana ter uživanje večje količine mesa, mesnih izdelkov in prekajenega mesa.

Z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je glavni povzročitelj raka želodca, je okužene približno 50 % svetovne populacije, pogostejša je v manj razvitih okoljih in v starejši populaciji. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H. pylori* 25,1 %.

H. pylori povzroča aktivni kronični gastritis, peptični ulkus, atrofični gastritis, intestinalno metaplazijo, limfom tipa MALT. *H. pylori* je vzrok več kot 90 % primerov raka želodca brez raka kardije. Kronična okužba s *H. pylori* vodi v atrofični kronični gastritis, ki se po več desetletjih pri približno 8 % bolnikov razvije v kronični večžariščni atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo. Pri približno 1 % okuženih bolnikov se prek displazije razvije rak želodca. Z eradikacijo *H. pylori* izzveni vnetni odgovor, zgodnje zdravljenje kroničnega aktivnega gastritisa prepreči napredovanje v predrakave spremembe. Na stopnji intestinalne metaplazije spremembe sluznice niso več popolnoma reverzibilne, se pa upočasnijo napredovanje. Čeprav je odkritje *Helicobacter pylori* pred dobrim četrtnjem spremeno razumevanje nastanka distalnega želodčnega raka in ga uvrstilo med nalezljive bolezni, še vedno ostaja veliko neznank, ki bi pojasnile, kateri dodatni dejavniki so pomembni, da se pri zelo majhnem odstotku okuženih kronično vnetje razvije v raka.

Nižji socialnoekonomski položaj so v večini raziskav povezali z večjo incidenco želodčnega raka. Tudi v Sloveniji opazujemo, da je v regijah, kjer vlada relativno večje blagostanje, manj želodčnega raka (zahodni del države). Socialnoekonomski položaj je posreden dejavnik tveganja želodčnega raka. Ljudje v revnejših slojev so bolj izpostavljeni več neposrednim dejavnikom tveganja: zaradi slabših materialnih in higienskih razmer so že v zgodnjem otroštvu bolj izpostavljeni infekcijam (tudi okužbi s *Helicobacter pylori*), prehranjujejo se manj zdravo, v povprečju več kadijo itd. Za razliko od ostalih delov želodca pa rak kardije želodca povezujejo z višjim socialnoekonomskim položajem. Dejavniki, ki jih povezujemo s povečanim tveganjem za nastanek raka kardije želodca so debelost, hrana, bogata z živalskimi proteini in maščobami ter gastroezofagealni refluks.

Primarna preventiva

Mednarodna agencija za raziskavo raka Svetovne zdravstvene organizacije je na osnovi epidemioloških raziskav leta 1994 *H. pylori* klasificirala kot karcinogen I. reda. Eradikacija *H. pylori* bi lahko učinkovito zmanjšala incidenco raka želodca, zato je IARC leta 2014 priporočila, da se v državah s srednjim in visokim tveganjem za nastanek raka želodca organizirajo programi primarne in sekundarne preventive. Mednarodne smernice priporočajo eradikacijsko terapijo *H. pylori* kot najboljšo strategijo v primarni preventivi raka želodca, še posebno, če še ni prišlo do nastanka intestinalne metaplazije. Raziskave so pokazale zmanjšanje tveganja za pojav raka želodca eradikaciji na 0,54 (95 % Iz 0,46–0,65).

Nacionalni programi primarnega preprečevanja raka želodca so zaživi v posameznih državah z visoko incidenco raka želodca. Na Japonskem izvajajo populacijsko presejanje raka želodca s kontrastno gastrografijo enkrat letno ali z endoskopijo (EGDs) na dve do tri leta pri starejših od 50 let. V Koreji izvajajo EGDS na dve leti v starosti od 40. do 75. leta.

Leta 2008 so na Azijsko-pacifiški konferenci priporočili populacijsko presejanje na prisotnost okužbe *H. pylori* z urea dihalnom testom v državah, kjer je incidenca raka želodca višja od 20/100.000 prebivalcev z začetkom presejanja v starosti 20 let. Tveganje zbolevanja za rakom želodca se tako lahko zmanjša

za do 45 %. Možno je tudi populacijsko presejanje s serumskimi testi (pepsinogen, gastrin, protitelesa proti bakteriji *H. pylori*).

V Republiki Sloveniji od leta 2010 velja priporočilo, da se zdravi vsakega bolnika s *H. pylori* okužbo. V pripravi je tudi program primarne preventive raka želodca z izkoreninjenjem *H. pylori*. Vključeni bi bili zdravi prebivalci RS v starosti 20 do 30 let, testirani pa s serološkim testom na prisotnost *H. pylori* protiteles in v primeru pozitivnega izvida še z UDT, nato bi prejeli eradikacijsko zdravljenje po trenutno veljavnih priporočilih.

Na razvoj raka želodca vplivajo tudi drugi dejavniki: bolj ogroženi so moški, pomembna je starost ob okužbi s *H. pylori*, genetske značilnosti tako bolnika (mutacije gena *E-kadherin*, polimorfizmi nekaterih pro-vnetnih citokinov) kot bakterije in dejavniki okolja. Med slednje spadajo hrana (sol, nitrozamini, premajhen vnos sadja, zelenjave), kajenje in izpostavljenost sevanju. V primarni preventivi je poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja smiselno povečati vpliv zaščitnih dejavnikov. Kar 20 % primerov raka želodca bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja, gibanjem, izogibanjem kajenju, vzdrževanju primerne prehranskega statusa. Na podlagi podatkov Registra raka pa smo izračunali, da lahko v Sloveniji na letni ravni kajenju pripišemo 100 primerov želodčnega raka.

Zmanjšanje incidence želodčnega raka v preteklih desetletjih se je zgodilo brez kakih posebnih ciljanih intervencij, zagotovo pa je v razvitem zahodnem svetu k temu pripomoglo splošno izboljšanje življenjskih (predvsem higienskih) razmer in socialno ekonomskega položaja. Spoznanje vseh mejnikov na poti od okužbe do raka bo omogočilo bolj ciljane preventivne ukrepe.

Sekundarna preventiva

Dejavniki tveganja za razvoj raka želodca so tudi prisotnost prekursorjskih sprememb kot je kronični atrofični gastritis, intraestimalna metaplazija, perniciozna anemija, želodčni adenomatozni polipi, stanje 20 let po resekcijskih operacijah želodca, sindroma Lynch in Peutz-Jeghers. Pri teh bolnikih je potrebno redno sledenje po veljavnih priporočilih.

RAK ŽELODCA IN DEDNE GENETSKE PREDISPOZICIJE

Velika večina rakov želodcev je sporadičnih, približno 5-10 % primerov je družinskih, 3-5 % pa je posledica katerega izmed dednih sindromov, ki ogrožajo za razvoj raka. Z rakom želodca povezujemo predvsem naslednje sindrome:

- sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC),
- sindrom Li-Fraumeni,
- sindrom Lynch,
- sindrom Peutz-Jeghers,
- dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov,
- družinska adenomatozna polipoza,
- sindrom juvenilne polipoze in
- sindrom Cowden.

Ogroženost za nastanek raka želodca se med sindromi razlikuje in je, z izjemo sindroma HDGC, sindroma Peutz-Jeghers in sindroma juvenilne polipoze, razmeroma majhna. Pri nekaterih naštetih dednih sindromih (npr. dedni sindrom raka dojke in jajčnikov, sindrom Li-Fraumeni, sindrom Cowden) ni jasnih priporočil glede spremljanja nosilcev. V smernicah bomo predstavili predvsem sindrom HDGC, ki je povezan z največjo ogroženostjo za razvoj raka želodca.

Sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC)

Sindrom dednega difuznega raka želodca je avtosomno dominantno dedna genetska predispozicija za nastanek difuznega raka želodca ter invazivnega lobularnega raka dojke. Je posledica inaktivirajočih zarodnih okvar gena *CDH1* (*E-kadherin*). V družinah, kjer se dedujejo te okvare, včasih zasledimo tudi posameznike z razcepom ustnic/neba. Verjetnost, da bo nosilec okvare *CDH1* do osemdesetega leta starosti zbolel za rakom želodca je ocenjena na do 80 % (95 % CI, 59-80 %), za ženske nosilke pa do 56 % (95 % CI, 44-69 %). Ženske nosilke imajo dodatno še približno 40 % tveganje za nastanek lobularnega raka dojke. Novejše raziskave sicer kažejo na manjšo penetranco okvar gena *CDH1*, kar otežuje natančno oceno ogroženosti nosilcev.

V povprečju se rak želodca pri nosilcih patogenih različic v genu *CDH1* pojavi že v starosti 38 let, čeprav ga glede na izsledke v literaturi lahko odkrijemo kadarkoli med 14. in 85. letom starosti, vendar redko pri mlajših kot 20 let. Tumorji želodca v sklopu tega dednega sindroma ne tvorijo enotne tumorske mase, nahajajo se pod mukozno površino in jih je težko odkriti z endoskopskimi preiskavami. Velikokrat so tudi multifokalni, kar predstavlja veliko omejitev pri zgodnjem odkrivanju z gastroskopijo. Posamezne tumorske celice prodirajo v okolno tkivo, v preparatih ni vidnih žleznihih struktur. V večini primerov mucin izrine jedro na rob celice in takšne celice imenujemo pečatnice. Nekaj raziskav je ugotovilo, da je pri nosilcih patogenih različic v *CDH1* genu histopatološko lahko prisotna tipična predinvazivna lezija in situ pečatnic in/ali pagetoidne rasti pečatnic.

Intestinalni tip raka želodca ne sodi v spekter rakov, ki jih povezujemo v sindrom HDGC, zato analiza gena *CDH1* pri teh posameznikih ni indicirana.

Poleg gena *CDH1* poznamo tudi nekaj kandidatnih genov, ki so lahko vpleteni v patogenezo HDGC v družinah, ki ustrezajo kriterijem za testiranje za HDGC in kjer ne najdemo *CDH1* okvare. Ti geni so: *CTNNA1* (gen, ki kodira beljakovino alfa-katenin), *BRCA2* (gen, ki je povezan s sindromom raka dojke in/ali jajčnikov), *STK11* (gen, ki je povezan s sindromom Peutz-Jeghers) in še nekaj drugih: *SDHB*, *PRSS1*, *ATM*, *MSR1* in *PALB2*.

Dedni difuzni rak želodca je močno invaziven tumor. Ob diagnozi je običajno odkrit v visokih stadijih in ima slabo prognozo. Ker pri difuznem raku želodca ne poznamo učinkovite sekundarne preventive, visoko ogroženim posameznikom svetujemo profilaktično gastrektomijo. Poseg mora biti opravljen v visoko specializiranem centru, v okviru multidisciplinarnih timov in z možnostjo vključevanja v raziskave. Ta operacija pomembno vpliva na kakovost življenja, zato bolniki potrebujejo doživljenjsko nego in podporo zdravstvenih timov.

Genetsko svetovanje

Ogroženost za nastanek difuznega raka želodca in lobularnega raka dojke je pri nosilcih visoka, zato je smiselno tem družinam omogočiti genetsko svetovanje in testiranje. Pri asimptomatskih nosilcih patogenih ali verjetno patogenih različic gena *CDH1* lahko tako svetujemo preventivne ukrepe. Predvsem je pomembno, da že pred testiranjem v sklopu genetskega svetovanja posameznikom predstavimo možnost profilaktične operacije – profilaktične totalne gastrektomije, pri ženskah tudi spremljanje za visoko ogrožene za rak dojke z možnostjo preventivne mastektomije z rekonstrukcijo. Optimalna starost preventivne gastrektomije pri nosilcih patogenih in verjetno

patogenih različic gena CDH1 ni jasno določena, prav tako še ni z dokazi podprto optimalno spremljanje za zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka dojke pri ženskah s CDH1 okvaro.

Kriteriji genetskega testiranja za HDGC

Trenutno velja, da je smiselno genetsko testiranje, po predhodnem izčrpnem genetskem posvetu pri kliničnem genetiku, omogočiti vsem posameznikom, kjer je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev:

- dva ali več primerov raka želodca v družini po isti krvni veji, ne glede na starost ob diagnozi, pri čemer je vsaj en rak želodca potrjeno difuzni tip;
- difuzni rak želodca pri bolniku, ki je zbolel pred 50. letom starosti;
- osebna anamneza difuznega raka želodca in lobularnega raka dojke, pri čemer sta obe diagnozi postavljeni pred 70. letom starosti.

Prav tako se lahko za testiranje odločimo, kadar imamo primere:

- družine, kjer sta dve ali več sorodnic zboleli za lobularnim rakom dojke mlajši od 50 let;
- bolnice z bilateralnim lobularnim rakom dojke pred 70. letom starosti;
- družine z vsaj enim primerom difuznega raka želodca ne glede na starost ob diagnozi in enim primerom lobularnega raka dojke pred 70. letom, pri različnih družinskih članih;
- osebna ali družinska anamneza (prvo ali drugo koleno) razcepa ustnic/neba pri pacientu z difuznim rakom želodca;
- posameznik, ki so mu ob odvzemu biopsijskih gastroscopskih vzorcev odkrili in situ pečatnice in/ali pagetoidno rast pečatnic pred 50. letom.

Genetsko testiranje

Genetsko testiranje na zarodne mutacije opravimo po odvzemu krvi posameznika, ki ima v družini največjo verjetnost, da je nosilec CDH1 okvare (glede na zgoraj opisana merila). Čeprav je pri sindromu HDGC dedovanje avtosomno dominantno, vsi nosilci patogenih in verjetno patogenih različic ne razvijejo raka. To je potrebno upoštevati tudi pri analizi družinskega drevesa. Če je možno in kadar ne moremo testirati nekoga, ki je že zbolel, se za razjasnitev prisotnosti HDGC v družini svetuje testiranje tkiva pokojnikov, obolelih za difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom dojke.

Optimalna starost, pri kateri je smiselno opraviti genetsko testiranje, ni jasno določena. Redki primeri difuznega raka želodca so bili opisani že pred 18. letom starosti, a je verjetnost, da se rak želodca pojavi že pred 18. letom starosti, zelo majhna (manjša od 1 %). Do 30. leta starosti se verjetnost raka želodca poveča na 4 %. Načeloma se raziskovalne skupine strinjajo, da je smiselno testiranje opraviti pri posameznikih, ki so dosegli starost, ko lahko sami odločajo glede testiranja (16 – 18 let, glede na pravno ureditev države). Ne glede na to pa je smiselno odločitev o tem sprejeti glede na družinsko anamnezo - ob upoštevanju starosti, ko je najmlajši v družini zbolel za difuznim rakom želodca.

Pred testiranjem moramo preiskovancem predstaviti možnost, da bo genetski test negativen, kljub osebni in/ali družinski obremenjenosti z difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom

dojk. V tem primeru njihova ogroženost za nastanek raka želodca ne bo jasno določena. Te posameznike je smiselno vključevati v raziskave in endoskopsko spremljati ter obveščati o novostih s tega področja. Prav tako ni jasno ukrepanje pri posameznikih, kjer se med genetsko analizo za kakšen drugi dedni sindrom naključno najde okvara v genu CDH1, vendar se v družini difuzni rak želodca in/ali lobularni rak dojke ne pojavljata.

Obravnava nosilcev patogenih in verjetno patogenih različic v CDH1 genu

• PROFILAKTIČNA GASTREKTOMIJA

Profilaktično totalno gastrektomijo priporočamo vsem posameznikom, ki so nosilci patogene ali verjetno patogene različice v CDH1 genu ob obremenilni družinski anamnezi difuznega raka želodca, praviloma med 20. in 30. letom starosti. Ne glede na to, da je povprečna starost ob diagnozi difuznega raka želodca 38 let, poznamo družine, kjer se rak pojavlja veliko prej. V teh družinah je smiselno razmisliti o možnosti preventivne operacije pet let prej, preden je najmlajši v družini zbolel za difuznim rakom želodca. Prav tako se ob določitvi starosti, pri kateri je smiselno opraviti preventivno gastrektomijo, ob upoštevanju zgornjega merila, upošteva tudi želje, fizični ter psihološki status nosilcev. Pri posameznikih, ki se za profilaktično gastrektomijo ne morejo ali ne želijo odločiti, je pomembno, da jim omogočimo endoskopsko spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih sprememb v želodcu. V takem primeru jih je potrebno dobro poučiti o omejitvah endoskopskega spremljanja, ter poudariti, da je le profilaktična gastrektomija edina zares učinkovita oblika preprečevanja smrti zaradi invazivnega raka želodca.

Pri nosilcih patogenih različic v CDH1 genu, ki v družini ne navajajo obremenitve z difuznim rakom želodca, je ogroženost za razvoj te bolezni težko opredeliti – predvidoma je nižja, kot v družinah, kjer se bolezen pojavlja. Profilaktično gastrektomijo jim lahko ponudimo, a jih je treba opozoriti, da je ogroženost za razvoj difuznega raka želodca pri njih še slabo opredeljena.

• ENDOSKOPSKO SPREMLJANJE

Trenutno ne poznamo presejalnega testa, ki bi omogočal zgodnje odkrivanje difuzne oblike raka želodca pri nosilcih CDH1 okvare. Prav zato nosilec priporočamo preventivno gastrektomijo in ne spremljanja z gastrokopijami. Kljub temu pa nedavno objavljene študije kažejo, da se zmožnost zaznavanja pečatnoceličnih karcinomov želodca ob endoskopijah z leti izboljšuje.

Letno endoskopsko spremljanje s posebnim protokolom, kjer se odvzame minimalno 30 biopsijskih vzorcev, lahko (ob jasni predstavitvi vseh omejitev) ponudimo kadar:

- najdemo patogeno ali verjetno patogeno različico CDH1 gena pri mlajšem od 20 let in jih zato spremljamo do profilaktične operacije z gastrokopijami;
- nosilci, ki so starejši od 20 let in se za operacijo zaradi različnih razlogov še niso odločili;
- posamezniki, kjer nismo našli patogene različice v CDH1 genu in prihajajo iz družin, ki ustrezajo kriterijem za testiranje za HDGC.

Kot že omenjeno, ima zgornje spremljanje, kljub zagotavljeni visoki kakovosti tehnične izvedbe, veliko omejitev in ne zagotavlja, da raka vedno odkrijemo dovolj zgodaj. Infiltrati rakastih celic so majhni in široko razpršeni, kar predstavlja veliko težavo pri njihovem odkrivanju ob naključnih biopsijskih vzorčenjih, zato jih velikokrat zgrešimo.

Prav tako se druge presejalno-diagnostične metode (kromo-endoskopija, PET CT slikanje) niso izkazale za učinkovite.

• Rak dojk pri nosilkah CDH1 mutacij

Pri nosilkah mutacij CDH1 gena je treba zaradi visoke ogroženosti za nastanek lobularnega raka dojk organizirati spremljanje v terciarnih ustanovah, ki se ciljano ukvarjajo s spremljanjem visoko ogroženih za nastanek raka dojk. Načeloma nosilkam CDH1 priporočamo podobne preventivne opcije kot nosilkam BRCA1/2 okvar.

• Rak debelega črevesa in danke

V literaturi obstajajo posamezni opisani primeri družin, kjer so nosilci okvar v CDH1 genu oboleli za pečatnoceličnim karcinomom debelega črevesa in danke ali apendiksa. Zaenkrat ni dokazov, da imajo vsi nosilci okvar v CDH1 genu povišano tveganje za razvoj kolorektalnega karcinoma. Po najnovejših priporočilih tako nosilec CDH1 okvar priporočamo presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesja in danke kot velja za ostale v splošni populaciji oziroma upoštevamo družinsko obremenitev z rakom debelega črevesa.

V družinah, kjer se difuzni rak želodca pojavlja pri mlajših od 50 let in/ali pri več družinskih članih, lahko najdemo dedne okvare v genu CDH1. Nosilci teh okvar so načeloma močno ogroženi, da bodo do 80. leta starosti zboleli za rakom želodca. Pri nosilkah je povečana verjetnost za razvoj lobularnega raka dojk.

Tumorje želodca v sklopu tega dednega sindroma je težko odkriti z endoskopskimi preiskavami. Posameznikom, ki so močno ogroženi, zato svetujemo preventivno gastrektomijo, ki mora biti opravljena v visoko specializiranem centru in v okviru multidisciplinarnе obravnave. Ta operacija pomembno vpliva na kakovost življenja in bolniki potrebujejo doživljenjsko nego in podporo zdravstvenih timov. Ženskam z mutacijo v CDH1 genu zaradi velike ogroženosti za lobularnega raka dojk svetujemo letno spremljanje z magnetno resonanco in mamografijami ter ponudimo možnost preventivne mastektomije s sočasno rekonstrukcijo.

Pacient in svojce je zato smiselno napotiti na onkološki genetski posvet h kliničnemu genetiku, saj lahko izvid pomembno vpliva na načrtovanje preventive raka.

Indikacije za napotitev v ambulantno oddelka za onkološko klinično genetiko OIL

Ob že naštetih indikacijah za testiranje ob sumu na HDGC je genetska obravnava smiselna tudi v primerih, kjer je izpolnjen **vsaj eden od naslednjih kriterijev** (prirejeno po: *Gastric Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology*).

Bolnik z rakom želodca:

- rak želodca pred 40. letom starosti,
- rak želodca pred 50. letom starosti pri bolniku, ki ima sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom želodca,
- rak želodca pri bolniku, ki ima dva ali več sorodnikov v 1. ali 2. kolenu, ki so zboleli za rakom želodca,
- rak želodca in rak dojk, kjer je bila vsaj ena od diagnoz postavljena pred 50. letom,

- rak želodca pri bolniku, ki ima sorodnico z rakom dojke v 1. ali 2. kolenu, če je ta zbolela pred 50. letom,
- rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo juvenilni polipi ali polipoza želodca in/ali debelega črevesa,
- rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo raki, značilni za sindrom Lynch (rak debelega črevesa, telesa maternice, jajčnikov, tankega črevesa, sečil).

Pozitivna družinska anamneza:

- znana patogena različica v genu, povezanem s predispozicijo za razvoj raka želodca,
- sorodnik z rakom želodca v 1. ali 2. kolenu, ki je zbolel z rakom želodca pred 40. letom,
- rak želodca pri dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, kjer je vsaj eden zbolel pred 50. letom,
- rak želodca pri treh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, rak želodca in dojk pri isti sorodnici z eno diagnozo pred 50. letom ali prisotnost juvenilnih polipov ali polipoze debelega črevesa/želodca v družini.

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Anamneza:

Simptomi:

- bolečine v zgornjem delu trebuha;
- bruhanje;
- slab apetit;
- slabost;
- nelagodje v trebuhu;
- hiter občutek sitosti med jedjo;
- napetost po jedi;
- prebavne motnje;
- napihnjenost;
- zgaga;
- kri v blatu;
- kri v izbruhani.

Pogosti splošni simptomi:

- hitra utrujenost;
- razdražljivost;
- izrazita izguba telesne teže (kaheksija);
- apatija.

Klinični pregled: status abdomna- tipne rezistence, bolečina, napihnjenost, Virchow-ova bezgavka (Troisierjev znak), supraklavikularne bezgavke.

Preiskave:

- Test blata na okultno kri.
- Endoskopija zgornjega prebavnega trakta – cilj je ugotov-

ljanje prisotnosti in lokacije maligne bolezni ter biopsija sumljivih lezij. Lokacija in oddaljenost od ezofagogastričnega prehoda in pilorusa so pomembni podatki za načrtovanje zdravljenja.

- Odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA, CA19-9, CA 72-4.
- Biopsija – standardni odvzem 6-8 biopsij vzorcev makroskopsko patološkega želodčnega tkiva za histološko preiskavo.
- Endoskopska mukozna resekcija ali endoskopska submukozna disekcija – bistvena za natančno določanje stadija zgodnje bolezni (T1a ali T1b), omogoča ugotavljanje prisotnosti limfovaskularne invazije, globine infiltracije, lahko pa je tudi terapevtska (v primeru lezije <2cm, ki ne infiltrira submukoze).
- EUZ zgornjega GIT (ob sumu na zgodnjo bolezen ali za oceno lokalne razširjenosti) – pomembna preiskava za določanje kliničnega stadija bolezni (globina infiltrata – T, prisotnost suspektnih bezgavk – N, možen prikaz oddaljenih metastaz ali ascites – M).
- Računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta.
- CT angiografija v primeru vraščanja v vaskularne strukture za oceno eventuelne resektabilnosti.
- RTG kontrastno slikanje zgornjega prebavnega trakta (ocena stenoze).
- Biopsija oddaljenih metastaz – po klinični presoji.
- PET CT – po klinični presoji.
- MRI abdomna po protokoli za karcinoma pri sumu na karcinoma peritoneja.
- Laparoskopija – pri bolnikih za oceno razširjenosti bolezni. Priporoča se pred vsako kirurško resekcijo želodca. Pred začetkom zdravljenja se za laparoskopijo odločimo pri sumu na metastatsko bolezen, ki jo ne moremo potrditi z drugimi preiskavami.
- Citološki pregled izpirka abdomna se priporoča v ustanovah, kjer je možno to opraviti. Pri pozitivnem citološkem izpirku priporočamo predstavitev na multidisciplinarnem konziliju.

TNM klasifikacija

Za določitev stadija raka želodca uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017):

TNM stadij

T - primarni tumor

TX - primarnega tumorja ni moč opredeliti

T0 - primarni tumor ni dokazan

Tis - Karcinom "in situ": intraepitelijski tumor brez vraščanja v lamino propria, displazija visokega gradusa

T1 - Tumor vrašča v lamino propria, muskularis mukozo ali submukozo

T1a - Tumor vrašča v lamino propria ali muskularis mukozo

T1b - Tumor vrašča v submukozo

T2 - Tumor vrašča v muskularis propio*

T3 - Tumor prerašča subserozno konektivno tkivo brez vraščanja v visceralni peritonej ali okolne strukture**.

T4 - Tumor vrašča v serozo (visceralni peritonej) ali okolne strukture**.

T4a - Tumor vrašča v serozo (visceralni peritonej)

T4b - Tumor vrašča v okolne strukture/organe

*Tumor lahko prerašča muskularis propio s širjenjem v gastrokolični ali gastrohepatični ligament ali v veliki oz. mali omentum, brez preraščanja visceralnega peritoneja, ki prekriva omenjene strukture. V tem primeru tumor klasificiramo kot T3. Če je prisotno preraščanje visceralnega peritoneja, ki prekriva gastrične ligamente ali omentum, tumor klasificiramo kot T4.

**Med bližnje strukture želodca spadajo vranica, tranzverzni kolon, jetra, prepona, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvičnica, ledvica, tanko črevo in retroperitonej.

***Intramuralna ekstenzija v dvanaestnik ali požiralnik se ne šteje kot vraščanje v bližnje strukture, klasificiramo jo z pomočjo globine največjega vraščanja v katerikoli od obeh struktur

N - Regionalne bezgavke

NX - Prizadetosti regionalnih bezgavk ni možno opredeliti

N0 - Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah

N1 - Zasevki v eni ali dveh regionalnih bezgavkah

N2 - Zasevki v treh do šestih regionalnih bezgavkah

N3 - Zasevki v sedmih in več regionalnih bezgavkah

N3a - Zasevki v sedmih do petnajstih regionalnih bezgavkah

N3b - Zasevki v šestnajstih in več regionalnih bezgavkah

M - oddaljeni zasevki

M0 - brez oddaljenih zasevkov

M1 - z oddaljenimi zasevki

G - histološki gradus*

GX - histološkega gradusa ni moč opredeliti

G1 - dobro diferenciran tumor

G2 - zmerno diferenciran tumor

G3 - slabo diferenciran/nediferenciran tumor

*Klasifikacija WHO 2019 priporoča dvostopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z $\geq 50\%$ žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferencirani <50% žlezne diferenciacije). Po WHO klasifikaciji gradiramo le tubularne in papilarne karcinome, drugih tipov pa ne.

Celokupni stadiji

Klinični stadij (cTNM)

	cT	cN	M
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Stadij IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadij III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Stadij IVa	T4b	katerikoli N	M0
Stadij IVb	katerikoli T	katerikoli N	M1

Patološki stadij (pTNM)

	pT	pN	M
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
Stadij IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadij IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-3b	M0
Stadij IV	kterikoli T	katerikoli N	M1

Stadij po predoperativnem zdravljenju (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadij II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadij III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stadij IV	katerikoli T	katerikoli N	M0

Prognostični dejavniki

Najboljši prognostični dejavnik je sicer postoperativni TNM stadij, vendar imajo na prognozo bolezni velik vpliv tudi limfovaskularna invazija, gradus, tip resekcije, status ekspresije biomarkerjev, stanje zmogljivosti bolnika in preoperativno prehransko stanje.

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA ŽELODCA

- Namenjene so za karcinome z infiltracijo ezofagogastričnega stičišča (EGJ), čigar centralni del lahko leži tudi >2 cm stran od EGJ v proksimalnem delu želodca in karcinome kardije oz. proksimalnega dela želodca brez preraščanja EGJ v primeru, ko središče tumorja leži na oddaljenosti ≤2 cm od EGJ v proksimalnem delu želodca.

Protokola ne uporabljamo v primerih, ko gre za:

- Rekurentni tumor, zasevke ali revizijo iz druge ustanove.
- Citološki vzorec.
- Karcinom, ki prerašča EGJ s centrom tumorja, ki leži na razdalji ≤2 cm od EGJ v proksimalnem želodcu (protokol za požiralnik).
- Nevroendokrine tumorje (želodec NET protokol).
- Limfom (protokol za Hodgkinove in non-Hodgkinove limfome).
- Gastrointestinalni stromalni tumor (protokol za GIST želodca).
- Non-GIST sarkom (protokol za mehko tkivne tumorje).

Vsi nujno potrebni podatki morajo biti podani v strukturiranem izvidu.

Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma želodca je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev o nadaljnjem zdravljenju bolnika.

Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica (še posebej v primeru neoadjuvantnega zdravljenja), so:

- tip operacije
- lokacija tumorja pri inicialni diagnozi
- preraščanje tumorja preko EGJ
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- predoperativni stadij tumorja
- podatki o morebitni družinski obremenjenosti z rakom in dokazanem dednem karcinomu želodca
- predoperativna terapija (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o točni lokaciji tumorja!)
- informacija o vključenosti pacienta v klinično študijo (zaradi vpoštevanja posebnih procedur, ki jih narekujejo študije).

Makroskopska obravnava vzorca

Najboljše je, če se resektat na patologijo pošlje svež, čim prej po operaciji. Če pa to ni možno (npr. dislociran oddelek za patologijo), je potrebno, da kirurg delno odpre resektat, izprazni želodčno vsebino in ga potopi v večjo posodo z zadostno količino formalina, ob tem pa z ustavljanjem gaze ali podobnega pripo-

močka omogoči enakomerno fiksacijo notranjosti vzorca oz. sluznice.

Vzorci, ki so bili sprejeti sveži ali delno fiksirani, odpiramo na sprednji strani vzdolž velike krivine. Izogibamo se rezanju skozi tumor (ocena seroznega preraščanja!) ali vzorec odpremo ob mali krivini.

Po odprtju in izpiranju vzorec napnemo na stiropor in fiksiramo v zadostni količini formalina 24–48 ur. Če je le možno, po 24 urah odstranimo igle za pripenjanje, vzorec obrnemo in na ta način omogočimo fiksacijo seroze.

Če gre za vzorec po predhodni parcialni gastrektomiji, se je potrebno izogibati rezanju skozi anastomozo. V teh primerih je potrebno posebej odpreti vijugo ozkega črevesa.

V primerih, ko se tumor nahaja v ali v bližini kardije oz. v skrajnje distalnem, posteriornem delu antruma, je potrebno natančno pregledati zunanjo površino vzorca. Področja, ki niso pokrita s serozo, je treba označiti s tušem, ker predstavljajo radialni reseksijski rob.

Odločitev o nadaljni obravnavi vzorca, ki je bil sprejet v formalinu, je odvisna od adekvatnosti fiksacije. Če je vzorec zadostno fiksiran, je možno takojšnje vzorčenje, če pa je le delno fiksiran, ga je potrebno adekvatno odpreti, napeti in dofiksirati.

Vzorčenje

- Sporadični karcinom- minimalni odvzem blokov:**
 - proksimalni reseksijski rob
 - distalni reseksijski rob
 - tumor – zadostno število blokov (vsaj 4 za vzorce brez neoadjuvantne kemoterapije)
 - mesto najglobljšega preraščanja
 - tumor na mestu najbližjem serozni
 - tumor na mestu najbližjem cirkumferentnem oz. radialnem reseksijskem robu (če je prisoten)
 - tumor proti proksimalnem in distalnemu reseksijskemu robu
 - področje perforacije (če je prisotno)
 - vse bezgavke
 - vzorci neprizadetega želodca, dvanajstnika oz. požiralnika
 - vzorci vranice, omentuma ali drugih organov (če so prisotni).
- Po neoadjuvantni kemoterapiji:**
 - potrebno je obilnejše vzorčenje zaradi ocene regresije tumorja
 - najbolj idealno je vzorčenje celotnega področja regresivnih sprememb z rezidualnim tumorjem oz. celotnega fibroznega nidusa v primeru, ko je prisotna popolna regresija.
- Pri profilaktički gastrektomiji (dokazana CDH1 mutacija):**
 - Reprezentativni vzorci robov
 - Želodec v celoti, rezine velikosti cca 3x20 mm (100–300 parafinskih blokov).

Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma želodca

Makroskopski:

- Tip operacije
- Dimenzije resektata v mm (dolžina male/velike krivine, požiralnika, dvanajstnika, reseciranih drugih organov npr. vranice, trebušne slinavke...)
- Lokacija tumorja (del želodca (kardija, fundus, korpus, antrum, pilorus), sprednja/zadnja stena, mala/velika krivina)
- Velikost (največji premer) tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba.

Mikroskopski:

- **Histološki tip tumorja**
 - Klasifikacija tumorja po Laurenju (intestinalni, difuzni in mešani)
 - Podtipi tumorja po klasifikaciji WHO 2019: papilarni, tubularni, mucinozni (>50% ekstracelularnega mucina), slabo kohezivni karcinom vključno s pečatnoceličnim, mešani karcinom, adenoskvamozni karcinom (ploščato-celična komponenta mora predstavljati vsaj 25% volumna tumorja), karcinom z limfoidno stromo (medularni karcinom), hepatoidni karcinom, ploščatocelični karcinom (keratinizirajoči in nekeratinizirajoči), nediferencirani karcinom, neuroendokrini karcinom, velikocelični neuroendokrini karcinom, drobnocelični neuroendokrini karcinom, mešani adenoneuroendokrini karcinom (vsaka komponenta mora predstavljati vsaj 30% volumna tumorja)
 - Opcijsko: klasifikacija po Ming-u: ekspanzivni, infiltrativni
 - Obstoj in situ komponente (displazije visoke stopnje).
- **Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)**
 - Gradiramo le tubularne in papilarne karcinome, drugih tipov pa ne.
 - Gradiranje je bazirano na deležu tumorskega tkiva, ki tvori žleze oz. papile. Klasifikacija WHO 2019 priporoča dvo-stopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z $\geq 50\%$ žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferencirani $< 50\%$ žlezne diferenciacije).
- **Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8).**
 - Pri pT1 tumorjih je potrebno določiti obseg invazije:
 - pT1a: v lamino proprio ali muskularis mukoze
 - pT1b: v submukozi
 - pT3 tumorji so definirani s preraščanjem subseroze. Tumorji, ki vraščajajo v gastrokolični ali gastrohepatalni ligament oz. v mali/veliki omentum brez perforacije visceralnega peritoneja so T3 tumorji.
 - Pri pT4 tumorjih (preraščanje visceralnega peritoneja) je potrebno opredeliti:
 - T4a: tumor prerašča serozo
 - T4b: tumor prerašča v sosednje strukture/organe.

Sosednji organi/strukture so: vranica, transverzum, jetra, diafragma, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvičnica,

ledvica, ozko črevo in retroperitoneum. Če se tumor intramuralno širi v dvanajstnik ali požiralnik, kot mesto najgloblje invazije, je treba upoštevati tisto, na katerem najgloblje infiltrira katerokoli od teh treh struktur (želodec, dvanajstnik ali požiralnik).

Radikalnost posega

Status proksimalnega, distalnega in radialnega reseksijskega roba (radialni reseksijski rob je rob neperitonealiziranih mehkih tkiv, na mestu, kjer je najbližji tumorju, ki vrašča v mehka tkiva. V želodcu sta dva radialna reseksijska robova in sicer mali omentum (hepatoduodenalni in hepatogastrični ligament) in veliki omentum.

- Razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja ≤ 1 mm, štejemo resekcijo za neradikalno.
- Robove opredelimo kot pozitivne tudi v primeru, ko je prisotna karcinomska limfangioza oz. vaskularna invazija ali infiltrirana bezgavka oz mehka tkiva na razdalji ≤ 1 mm.

Status bezgavk (pN – po TNM 8):

- število histološko verifikiranih bezgavk
- število metastatskih bezgavk

V lokalne bezgavke števamo: ob veliki krivini (velika krivina in omentum), ob mali krivini (mala krivina, mali omentum), desne in leve parakardialne bezgavke (kardioezofagealne), suprapilorične (vključno z gastroduodenalnimi), infrapilorične (vključno z gastroepiploičnimi), ob levi gastrični arteriji, ob celični arteriji, ob skupni hepatici arteriji, hepatoduodenalne, ob splenični arteriji).

Potrebna je histološka verifikacija vsaj 16-ih regionalnih bezgavk.

Zasevki v preostalih intraabdominalnih bezgavkah (kot so retropankreatične, pankreatikoduodenalne, peripankreatične, zgornje mezenterične, srednje količne, para-aortalne in retroperitonealne) klasificiramo kot oddaljene metastaze.

Metastatski tumorski depoziti v subseroznem maščevju v bližini karcinoma brez rezidualnega limfatičnega tkiva veljajo za metastatske bezgavke. Tumorski depoziti na peritonealni površini veljajo za oddaljene metastaze (M1).

Limfovaskularna invazija

Perinevralna invazija

Ocena regresije tumorja (v primeru neoadjuvantne terapije)

- Potrebno je opisati odgovor tumorja na kemo in/ali radio-terapijo.
- Ni priporočil za uporabo kateregakoli od sistemov za oceno regresije po neoadjuvantni terapiji, odločitev je odvisna od dogovora med klinikom in patologom. Lahko uporabljamo npr. petstopenjsko delitev po Mandardu: 1: ni rezidualnega karcinoma; 2: redke rezidualne tumorske celice; 3: regresivne spremembe prevladujejo nad rezidualnim karcinomom; 4: rezidualnega karcinoma je več kot regresivnih sprememb; 5: odsotnost regresivnih sprememb.
- Otočki acelularnega mucina, ki so lahko prisotni po neoadjuvantnem zdravljenju, ne veljajo za rezidualno bolezen.

- **Druge spremembe**
 - HP gastritis
 - avtoimuni kronični atrofični gastritis
 - intestinalna metaplazija
 - displazija (nizke in visoke stopnje)
 - polipi (tip in število)
 - druge značilnosti
- **Histološko potrjene oddaljene metastaze**
- **Imunohistokemične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo (Her-2, MMR, EBER, PD-L1 »CPS score«)**
- **Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC)**

Lokalne ekscizije pri zgodnjem karcinomu

Endoskopske mukozne resekcije (EMR) in endoskopske submukozne disekcije (ESD) se uporabljajo za zdravljenje zgodnjih karcinomov in displazije.

• Tip vzorca

S sedanjimi tehnologijami EMR lahko zagotovi ekscizijo spremembe velikosti do 15 mm. Ekscizija sprememb >15 mm se dela po delih in so vzorci fragmentirani, kar pomeni, da ocena ekscizijskih robov ni možna.

• Priprava vzorca

- napeti na stiropor/pluto ali izravnati med dvema gobicama v sami kaseti, preden se jih vloži v formalin

• Makroskopski opis

- vzorec izmeriti v treh dimenzijah
- če je fragmentiran, je vsak fragment potrebno izmeriti v treh dimenzijah
- opisati videz in velikost lezije (polipoidna, privzdignjena, vleknjena, v nivoju sluznice)
- izmeriti oddaljenost lezije od najbližjega ekscizijskega roba
- če je le možno, bi bilo potrebno vzorec fotografirati pri sprejemu, kot tudi narezanega.

• Vzorčenje

- rezine debeline cca 2 mm in v celoti vklopiti v parafin
- smer rezanja mora biti optimizirana na način, da se omogoči evalvacija oddaljenosti lezije od najbližjega ekscizijskega roba.

• Mikroskopske karakteristike

• Velikost invazivnega tumorja v mm

- tudi histološko (makroskopska ocena lahko podceni velikost; velikost invazivne komponente je eden od faktorjev, ki narekuje nadaljnje terapijsko ukrepanje)

• Globina invazije v mm

- je proporcionalna riziku obstoja metastaz v bezgavkah
- infiltracija sluznice: pT1a; infiltracija submukoze: pT1b
- globina submukozne infiltracije se deli na tri kategorije (SM1/SM2/SM3) in je izrazito povezana

z rizikom obstoja zasevkov v bezgavkah. Slaba stran je dejstvo, da pri ESD in EMR vzorcih ni zajete muskularis proprie in je zaradi tega praktično nemogoče submukozo razdeliti v tretjine.

• Histološki podtip tumorja

- diferencirane oblike karcinomov (dobro do zmerno diferenciran tubularni oz. papilarni karcinom) vs slabo oz. nediferencirani karcinom (slabo diferenciran intestinalni tip, pečatnocelični karcinom)

- če je prisoten > kot 1 histološki tip, je potrebno prijaviti predominantnega

- če je prisotna infiltracija submukoze, je potrebno opredeliti histološki tip tega dela invazivne komponente.

• Prisotnost limfatične ali venske invazije

- indikacija za resekcijo

• Oddaljenost roba lezije od najbližjega lateralnega roba in globokega roba

- v milimetrih

- zaenkrat za ESD in EMR vzorce ne velja pravilo, da je rob pozitiven, če je lezija od njega oddaljena ≤ 1 mm.

Endoskopska ekscizija se v želodcu smatra za kurativno, če je narejena v enem kosu (»en block«), velikost tumorja je ≤2 cm, lezija je intramukozna, tumor je iz skupine diferenciranih karcinomov, ekscizijski rob je negativen in ni limfovaskularne invazije, ulceracije oz. brazgotine.

Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah v želodcu

- Tip vzorca (polipektomija, EMR, ESD) in lokacija tumorja
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost
- Histološki tip karcinoma
- Stopnja diferenciacije (gradus) karcinoma
- Globina invazije preko lamine muskularis mukoze v submukozo (v milimetrih)
- Velikost celotne lezije in največji horizontalni premer karcinoma
- Invazija v manjše žile prostore (limfovaskularna invazija) in/ali vene
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom)
- Prisotnost intratumorske brazgotine ali ulceracije

Kazalniki kakovosti dela patologa

Oddelek za patologijo, ki obravnava vzorce ekscizij in resekcij želodčnega raka, naj bi redno sledil kazalniki kakovosti dela posameznega patologa in oddelka kot celote. Pri tem se priporoča slediti naslednje kazalnike:

1. Čas do diagnoze

- a. Znotraj 7-ih koledarskih dneh od sprejema vzorca (vsaj 80%)

b. Znotraj 10-ih koledarskih dneh od sprejema vzorca (vsaj 90%)

2. Število izoliranih bezgavk za parcialne in kompletne gastrektomije
3. Delež pT3 primerov, ki so hkrati N1
4. Delež vzorcev v katerih je prisotna limfovaskularna in perinevralna invazija
5. Popolnost izvidov, glede priporočenih kriterijev, nomenklature in nabora podatkov, ki jih je potrebno poročati v izvidu, v skladu z veljavnimi smernicami – potrebno je ugotoviti ali obstajajo odstopanja, katera so ta odstopanja in koliko pogosto se javljajo
6. Delež R0 ekscizij pri EMR/ESD vzorcih

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri karcinomu želodca

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

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

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca.....Datum avtorizacije izvidaPatolog

Neoadjuvantno zdravljenje: ☐ ne ☐ da (navedi) ☐ ni podatka

Vrsta operacije:

- ☐ Delna gastrektomija, proksimalna
- ☐ Delna gastrektomija, distalna
- ☐ Delna gastrektomija, drugo (navedi):
.....
- ☐ Totalna gastrektomija
- ☐ Drugo (navedi):
.....
- ☐ Nespecificirano/nedoločljivo
.....

Dimenzije resektata

- ☐ Želodec
Mala krivina:cm
Velika krivina:cm
- ☐ Požiralnik:cm
- ☐ Dvanajstnik:cm
- ☐ Omentum: ____x____x____cm
- ☐ Vranica: ____x____x____cm
- ☐ Pankreas: ____x____cm
- ☐ Druge strukture/organi (navedi in izmeri v cm):
.....

Lokacija tumorja (označi vse prizadete lokacije)

- ☐ Kardija
- ☐ Fundus
- sprednja stena
- zadnja stena
- ☐ Telo
- sprednja stena
- zadnja stena
- mala krivina
- velika krivina
- ☐ Antrum
- sprednja stena
- zadnja stena
- mala krivina
- velika krivina
- ☐ Pylorus
- ☐ Drugo (navedi):
.....
- ☐ Nespecificirano

Velikost tumorja

- ☐ Največji premer: ____ cm
dodatne dimenzije : ____ x ____ cm
- ☐ velikosti ni možno določiti (razloži):
.....

Histološki tip

- ☐ Adenokarcinom
- ☐ Laurenova klasifikacija:
- Intestinalni tip
- Difuzni tip
- Mešani
- ☐ WHO klasifikacija:
- tubularni
- slabo kohezivni
- Mucinozni
- Papilarni
- ☐ Mešani karcinom
- ☐ Hepatoidni karcinom
- ☐ Karcinom z limfoidno stromo (medularni)
- ☐ Ploščatocelični
- ☐ Adenoskvamozni
- ☐ Nediferencirani karcinom
- ☐ Nevroendokrini karcinom
- Drobnocelični
- Velikocelični
- ☐ Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MiNEM)
- ☐ Drugi histološki tip (navedi):
.....

Histološki gradus

- ☐ G1: dobro diferenciran
- ☐ G2: zmerno diferenciran
- ☐ G3: slabo diferenciran, nediferenciran
- ☐ GX: gradusa ni možno določiti
- ☐ Določitev ni smiselna glede na histološki tip

Globina invazije

- ☐ Ni tumorja (pT0)
- ☐ In situ/displazija visoke stopnje (pTis)
- ☐ V lamino proprio ali muskularis mukoze (pT1a)
- ☐ V submukozi (pT1b)
- ☐ V muskularis proprio (pT2)
- ☐ V subserozi brez invazije visceralnega peritoneja ali sosednjih struktur (pT3)
- ☐ Tumor prerašča serozo (visceralni peritonej) (pT4a)
- ☐ Tumor vrašča v sosednje organe/strukture* (pT4b)
- (navedi) _____
- ☐ globine invazije ni mogoče evaluirati

*sosednje strukture so: vranica, transversni kolon, jetra, diafragma, trebušna slinavka, ledvica, nadledvična, ozko črevo, trebušna stena in retroperitoneum. Intramuralna ekstenzija v dvanajstnik ali požiralnik ne predstavlja preraščanja v sosednje strukture.

Robovi

- ☐ Vsi robovi potekajo v zdravem glede na karcinom in displazijo
- Analizirani robovi (navedi): _____
- Opomba: Robovi vključujejo proksimalni, distalni, omentalni (radialni) in druge.
- ☐ Oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba (v mm ali cm): _____ mm ali _____ cm
- Navedi kateri je najbližji rob: _____

Posamezne individualne robove je potrebno opisati, če so infiltrirani s tumorjem ali če jih ni mogoče evaluirati

- ☐ Proksimalni rob:
- Evaluacija ni možna
 - Infiltriran z invazivnim karcinomom
 - Ni infiltriran z invazivnim karcinomom
 - Ni displazije
 - Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
 - Displazija nizke stopnje
- ☐ Distalni rob
- Evaluacija ni možna
 - Ni invazivnega karcinoma
 - Invazivni karcinom v robu
 - Ni displazije
 - Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
 - Displazija nizke stopnje
- ☐ Omentalni (Radialni) rob
- Evaluacija ni možna
 - Ni invazivnega karcinoma
 - Invazivni karcinom v robu
 - Invazivni karcinom v robu velikega omentuma
 - Invazivni karcinom v robu malega omentuma
- ☐ Drugi robovi
- Navedi rob (robove): _____
- Evaluacija ni mogoča
 - Ni invazivnega karcinoma
 - Invazivni karcinom v robu

Učinek terapije

- ☐ Ni bilo neoadjuvantnega zdravljenja
- ☐ Po neoadjuvantnem zdravljenju
- Ni vitalnih karcinomskih celic (kompletni odgovor, »score« 0)
 - Posamezne ali manjše skupine vitalnih karcinomskih celic (skoraj kompletni odgovor, »score« 1)
 - Rezidualne vitalne karcinomske celice, več kot posamezne ali manjši skupki s prisotnimi evidentnimi regresivnimi spremembami (delni odgovor, »score« 2)
 - Obsežen rezidualni tumor brez regresivnih sprememb (odgovor je slab ali ga ni, »score« 3)
 - Ni regresivnih sprememb (»score« 4)
- ☐ Evaluacija ni mogoča

Opomba: izbira sistema za oceno odgovora na neoadjuvantno terapijo je stvar dogovora med patologi in kliniki. Lahko se uporablja katerikoli od sistemov opisanih v literaturi. Potrebno je navesti sistem ocenjevanja regresije.

Limfovaskularna invazija

- ☐ Ni prisotna
- ☐ Prisotna
- ☐ Sumnjiva
- ☐ Evaluacija ni mogoča

Perineuralna invazija

- ☐ Ni prisotna
- ☐ Prisotna
- ☐ Sumnjiva
- ☐ Evaluacija ni mogoča

Regionalne bezgavke

- ☐ Ni bezgavk za analizo (bezgavke niso bile poslane ali izolirane)
- ☐ Število metastatskih bezgavk: _____
- števila ni mogoče določiti (obrazložitev): _____
- ☐ Število vseh pregledanih bezgavk: _____
- števila ni mogoče določiti (obrazložitev): _____

Histološko potrjene oddaljene metastaze:

- ☐ ne
- ☐ da _____ (lokacija)

Patološka klasifikacija stadija (pTNM, AJCC 8th Edition)

pT_____N_____M_____

ypT_____N_____M_____

Dodatne patološke najdbe (vse, kar je prisotno)

- ☐ Ni
- ☐ Intestinalna metaplazija
- ☐ Displazija nizke stopnje
- ☐ Displazija visoke stopnje
- ☐ Helicobacter pylori gastritis
- ☐ Autoimuni atrofični kronični gastritis
- ☐ Polipi (tip): _____
- ☐ Drugo (navedi): _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ☐ ni testirano
- ☐ ni mogoče interpretirati zaradi
- _____
- ☐ ni izgube ekspresije MMR proteinov
- ☐ izguba ekspresije MLH1/PMS2
- ☐ izguba ekspresije MSH2/MSH6
- ☐ izguba ekspresije PMS2
- ☐ izguba ekspresije MSH6
- ☐ drugo _____

Status Her-2:

- ☐ imunohistokemija:
- Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog:
 - _____
 - 0
 - 1+
 - 2+
 - 3+
- ☐ FISH/ISH
- Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog:
 - _____
 - Količnik: _____
 - Število kopij gena Her2: _____

Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog:
- _____
- ☐ Negativno
- ☐ Pozitivno

EBV status (ISH EBV, EBER)

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog:
- _____
- ☐ Negativna
- ☐ Pozitivna

PD-L1 testiranje (klon 22C3):

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog:
- _____
- ☐ CPS »score«: _____

Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda ekscizijskih biopsij iz želodca (ESD in EMR)

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek Endoskopist.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

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

Obseg operacije / tip vzorca

- ☐ ni podatka
- ☐ polipektomija / endoskopska mukozna resekcija (ELR / EMR / REMR)
- ☐ endoskopska submukozna disekcija (ESD)
- drugo (specificiraj)

- ☐ Antrum
- prednja stena
- zadnja stena
- mala krivina
- velika krivina

- ☐ Pylorus
- ☐ Drugo (navedi)

Lokacija tumorja/spremembe

- ☐ Kardija
- ☐ Fundus
- Sprednja stena
- Zadnja stena
- ☐ Korpus
- sprednja stena
- zadnja stena
- mala krivina
- velika krivina

Endoskopska velikost lezije:

- ☐ ni podatka ☐ (mm)

Vzorec

- ☐ Nefragmentiran
- ☐ Fragmentiran

Velikost vzorca

..... mm x mm x mm

Makroskopski videz lezije

- ☐ Polipoidna
- ☐ Ulcerirajoča
- ☐ Difuzno infiltrirajoča
- ☐ Aplanirana
- ☐ Ni jasno vidna

Velikost lezije

..... mm x mm x mm

Histološki tip tumorja / karcinoma:

- ☐ Displazija visoke stopnje/karcinom in situ
- ☐ Adenokarcinom
- Laurenova klasifikacija
- Intestinalni tip
- Difuzni tip
- Mešani tip
- WHO klasifikacija
- Tubularni
- Slabo kohezivni
- Mucinozni
- Papilarni
- Mešani
- ☐ Hepatoidni karcinom
- ☐ Medularni karcinom
- ☐ Ploščatocelični karcinom
- ☐ Adenoskvamozni karcinom
- ☐ Nediferencirani karcinom
- ☐ Drugi (navedi):
- ☐ Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MiNEM)
- ☐ Drugo:

Stopnja diferenciacije tumorja:

- ☐ nizkega gradusa (dobro /zmerno diferenciran)
- ☐ visokega gradusa (slabo diferenciran)
- ☐ določitev ni smiselna glede na histološki tip
- ☐ gradusa ni možno določiti (razlog): _____

Največji premer celotnega tumorja:

- ☐ _____ mm
- ☐ nedoločljivo zaradi _____

Globina invazije:

- ☐ pT0 ni tumorja
- ☐ pTis karcinom in situ /displazija visoke stopnje
- ☐ pT1 invazija lamine proprie, muskularisa mukoze ali submukoze
- pT1a: lamina propria/muskularis mukoze
- pT1b: submukoza
- ☐ pT2: muskularis proprie
- ☐ nedoločljivo zaradi _____

Limfovaskularna invazija

- ☐ Ni prisotna
- ☐ Prisotna
- ☐ Sumnjiva
- ☐ Evaluacija ni mogoča

Perinevralna invazija:

- ☐ ne ☐ da ☐ sumljiva

Oddaljenost tumorja / karcinoma od lateralnega (sluzničnega) roba:

- ☐ tumor v robu
- ☐ ≤ 1 mm
- ☐ _____ mm
- ☐ nedoločljivo zaradi _____
- ☐ displazija visoke stopnje/karcinom in situ v robu
- ☐ displazija nizke stopnje v robu

Oddaljenost tumorja / karcinoma od globokega roba:

- ☐ tumor v robu
- ☐ ≤ 1 mm
- ☐ _____ mm
- ☐ nedoločljivo zaradi _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ☐ ni testirano
- ☐ ni mogoče interpretirati zaradi _____
- ☐ ni izgube ekspresije MMR proteinov
- ☐ izguba ekspresije MLH1/PMS2
- ☐ izguba ekspresije MSH2/MSH6
- ☐ izguba ekspresije PMS2
- ☐ izguba ekspresije MSH6
- ☐ drugo _____

Status Her-2:

- ☐ imunohistokemija:
- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- 0
- 1+
- 2+
- 3+
- ☐ FISH/ISH
- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- Količnik: _____
- Število kopij gena Her2: _____

Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- ☐ Negativno
- ☐ Pozitivno

EBV status (ISH EBV, EBER)

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- ☐ Negativna
- ☐ Pozitivna

PD-L1 testiranje (klon 22C3):

- ☐ Ni testirano
- ☐ Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- ☐ CPS »score«: _____

Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):

MOLEKULARNO GENETSKO TESTIRANJE PRI KARCINOMU ŽELODCA

Rake želodca delimo v skupino **sporadičnih** rakov (cca 80 %) ter manjšo skupino **družinskih** rakov (5 %-10 %), glede na vrsto celic (zarodne ali somatske), v katerih nastanejo molekularno genetske spremembe, ki so vzrok za nastanek raka želodca. Od vseh rakov želodca gre samo v 1,-3,-% primerov za **dedni difuzni rak želodca**, katerega povezujemo z zarodnimi patogenimi ali verjetno patogenimi različicami (mutacijami) v genu CDH1. Poleg sindroma dednega difuznega raka želodca se rak želodca pojavlja tudi pri drugih dednih sindromih (glej poglavje Rak želodca in dedne genetske predispozicije).

Molekularno genetsko testiranje pri dednem difuznem raku želodca

Značilne genetske spremembe pri dednem difuznem raku želodca so v genu CDH1, ki nosi zapis za nastanek E-kadherina in se nahaja na kromosomu 16q22.1. Gen CDH1 spada v skupino tumorskih supresorskih genov in so za nedelovanje proteina potrebne genetske ali epigenetske spremembe na obeh alelih. Patogene in verjetno patogene različice (PR/VPR) v tem genu so inaktivacijske različice, ki se dedujejo autosomno dominantno in so prisotne v 30 %-50 % primerov dednega difuznega raka želodca. PR/VPR niso omejene na določena (značilna) mesta (»hotspot«), ampak so razpršene po celem genu in jih lahko dokažemo v različnih eksonih gena.

Za dokazovanje zarodnih PR/VPR v CDH1 so zato primerne molekularno genetske metode, s katerimi lahko zaznamo različice v različnih delih gena. Največkrat se uporablja metoda NGS (angl. next generation sequencing), neposredno sekvenciranje po Sangerju ali MLPA (metoda hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond; angl. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Metoda MLPA omogoča zaznavanje večjih delecij ali insercij na DNK, ki jih z metodo direktnega sekvenciranja ne zaznamo. Pri določanju zarodnih PR/VPR se uporablja netumorsko tkivo (najpogosteje kri).

(https://www.onko-.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/dedni_raki).

Ženske, nosilke PR/VPR v genu CDH1, imajo poleg povečanega tveganja za difuzni rak želodca tudi povečano tveganje, da zbolijo za lobularnim rakom dojke. Natančni podatki o ogroženosti nosilcev PR/VPR v genu CDH1, da zbolijo za difuznim rakom želodca ali drugimi vrstami raka, so opisani v poglavju Rak želodca in dedne genetske predispozicije.

Rak želodca se pojavlja tudi v sklopu drugih sindromov, zato je potrebno biti pozoren tudi na različice v drugih genih (npr. EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, SMAD4, BMPR1A, STK11, APC, ATM, BRCA1, BRCA2, PALB2) pri bolnikih brez različic v genu CDH1.

Molekularno genetsko testiranje pri sporadičnem raku želodca

Kot pri ostalih sporadičnih oblikah raka je tudi pri raku želodca paleta spremenjenih genov oz. genskih skupin široka in raznolika, in sicer glede na tip in stadij bolezni. Iz skupine onkogenov je mogoče dokazati prisotnost PR/VPR (mutacij) v genu KRAS in pomnožitve gena c-MET. Pri približno polovici rakov želodca intestinalnega tipa je mogoče pričakovati izgubo heterozigotnosti ali inaktivacijske PR/VPR (mutacije) v tumor supresorskih genih kot so TP53, APC, CDKN1B, TP73, TFF

in DCC. Poleg izgube heterozigotnosti ali inaktivacijskih PR/VPR (mutacij) je delovanje tumorskih supresorskih genov pogosto zavrtlo tudi zaradi epigenetskih sprememb v njihovih promotorskih regijah. Povišana stopnja metilacije v promotorski regiji gena CDH1 je prisotna pri raku želodca intestinalnega tipa. Molekularno genetske spremembe pri sporadičnem raku želodca določamo na vzorcih tumorskega tkiva (ponavadi iz FFPE vzorcev). Glede na trenutne ESMO in NCCN smernice je pri metastatskem raku želodca priporočljivo določanje amplifikacije gena ERBB2 (HER2), določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) ter določanje fuzij genov NTRK. Po istih smernicah je priporočljivo, da se, kjer je mogoče, najprej izpelje diagnostika z IHC/FISH. Na Oddelku za molekularno diagnostiko določamo amplifikacijo gena ERBB2 (HER2), fuzije genov NTRK z metodo NGS ter MSI z metodo PCR skupaj s fragmentno analizo.

MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Splošni principi:

- Vsi bolniki morajo biti po histološki verifikaciji bolezni in opravljenih ustreznih zamejitvenih preiskavah predstavljeni na ustreznem multidisciplinarnem konziliju za odločitve o načinu specifičnega onkološkega zdravljenja.
- Pri bolnikih s primarno resektabilno nemetastatsko obliko bolezni stadija $\geq cT2$ Nx, je indicirana perioperativna sistemska kemoterapija (glej točko 1).
- Primarna operacija je indicirana, če bolnik ni kandidat za kemoterapijo ali pa ima hude težave zaradi samega tumorja (zapora prebavne cevi, hujša krvavitve).
- Pri nemetastatskih bolnikih, pri katerih predvidevamo, da R0 resekcija ne bo možna, je po sklepu konzilija možno predoperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo za poskus znižanja stadija z namenom R0 resekcije.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pTis ali pT1 N0 prihaja v poštev redno sledenje pri operaterju.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni brez predoperativnega zdravljenja se po primarni R0 resekciji stadija pT2 N0 priporoča spremljanje. Ob prisotnosti neugodnih napovednih dejavnikov (slabo diferencirani tumorji ali prisotna limfovaskularna ali perinevralna invazija ali so mlajši od 50 let in je bila napravljena < D2 limfadenektomija), se po presoji multidisciplinarnega konzilija lahko odločimo tudi za pooperativno (dopolnilno) kemoradioterapijo (glej točko 3). Če bolnik obsevanje zavrača, multidisciplinarni konzilij odloča o dobrobiti le pooperativne (dopolnilne) kemoterapije (glej točko 4).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pT3-4 N0 ali pTx N+, pri katerih je bila napravljena $\geq$ D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoterapija (glej točko 4).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija > pT2 Nx, pri katerih je bila napravljena < kot D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoradioterapijo (glej točko 3).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R1 ali R2 resekciji, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoradioterapija (glej točko 3).

- Dodatek epirubicina kemoterapiji po shemi FOLFOX ali XELOX se v perioperativnem sistemskem zdravljenju ne uporablja.
- Ne glede na priporočeno specifično onkološko zdravljenje je potrebno pri dokončni odločitvi upoštevati bolnikova sočasna obolenja, splošno klinično stanje in pričakovano preživetje. Bolniki pred pričetkom specifičnega sistema zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo primerno delujočo prehransko pot, oceno prehranskega stanja in glede na to obravnavo pri ustreznem specialistu za klinično dietetiko.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni, ki niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje, je indicirano paliativno in podporno zdravljenje.

1. Perioperativno zdravljenje raka želodca s sistemsko kemoterapijo

V perioperativnem sistemskem zdravljenju uporabljamo naslednje citostatske sheme:

- FOLFOX / XELOX kot shema prvega izbora pri starejših bolnikih ali bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti.

FOLFOX 4x → OP → FOLFOX 4x ali XELOX 3x → OP → XELOX 3x

- FLOT kot shema prvega izbora pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.

FLOT 4x → OP → FLOT 4x

Pri bolnikih **po prejeti predoperativni kemoterapiji** se po operaciji v primeru R0 resekcije priporoča dokončanje zdravljenja s pooperativno kemoterapijo, praviloma s kombinacijo citostatikov, ki jih je bolnik prejemal v sklopu predoperativnega zdravljenja (glej točko 1). Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je shema pooperativne kemoterapije lahko tudi drugačna. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije prihaja v poštev razmislek o možnosti reresekcije in/ali pooperativna kemoradioterapija.

2. Predoperativno zdravljenje raka želodca s kemoradioterapijo

Pri predoperativni **kemoradioterapiji** uporabljamo naslednje citostatske sheme:

1. Fluoropirimidini (5-FU ali kapecitabin) in oksaliplatin

2. Fluoropirimidini 5-FU ali kapecitabin) in cisplatin:

Bolniki se obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja se priporoča uporaba intenzitetno modulirane radioterapije (IMRT), s katero zmanjšamo prejeto dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja je 45 Gy, po 1.8 Gy/frakcijo. Po presoji radioterapevta se lahko glede na specifično klinično situacijo odločamo o dodatku doze ("boost") na visokorizično področje do skupne doze 50.4-54 Gy.

Pri bolnikih **po prejeti predoperativni kemoradioterapiji**, se v primeru R0 resekcije priporoča le sledenje, v primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije pa razmislek o možnosti reresekcije oz., če ta ni možna, spremljanje.

3. Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s kemo- in/ali radioterapijo

Pri pooperativni **kemoradioterapiji** uporabljamo naslednje citostatske sheme:

1. 5-FU + levofolin

2. Kapecitabin

Obsevanje priključujemo po prejemu drugem ali tretjem ciklusu kemoterapije. Bolniki se obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja se priporoča uporaba IMRT, s katero zmanjšamo prejeto dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja na ležišče tumorja in regionalnih bezgavčnih lož je 45 Gy, po 1.8 Gy/frakcijo. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije se odločamo o smiselnosti dodatka doze ("boost") na visokorizično področje do skupne doze 50.4-54 Gy.

4. Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s sistemsko kemoterapijo

V dopolnilnem sistemskem zdravljenju uporabljamo:

- FOLFOX (6 mesecev)
- XELOX (6 mesecev)

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA IN LOKALNO NAPREDOVALEGA INOPERABILNEGA RAKA ŽELODCA

Splošni principi:

Glede specifičnega sistema zdravljenja lokalno napredovalega inoperabilnega in metastatskega raka želodca se vedno odločamo na podlagi splošnega stanja bolnika, obsega njegove bolezni, pridruženih bolezni, prehranskega statusa in pa pričakovane preživetja.

- Bolniki s splošnim stanjem zmogljivosti po WHO klasifikaciji ≥ 2 so kandidati za podporno in paliativno zdravljenje, brez specifičnega sistema zdravljenja.
- Bolniki pred pričetkom specifičnega sistema zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo presejanje na prehransko ogroženost in individualno prilagojeno prehransko podporo glede na strokovna priporočila klinične prehrane.
- Pri vseh bolnikih, ki so kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje, je potrebno pred pričetkom zdravljenja določiti pomnožitev gena ERBB2 (prekomerna ekspresija HER2 receptorja).

Bolniki s prekomerno ekspresijo HER2 receptorja (IHC 3+ oz. FISH ≥ 2) so kandidati za zdravljenje z trastuzumabom.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje z imunoterapijo (zaviralci imunskih kontrolnih točk), je potrebna določitev mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) oz. okvar v "DNA Mismatch Repair – MMR" genih.

Bolniki z mikrosatelitno nestabilnimi tumorji (MSI-H) oz. dMMR so kandidati za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk*.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorji, je potrebna določitev NTRK genskih fuzij.

Bolniki s pozitivnimi NTRK genskimi fuzijami so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorji*.

* Po registraciji TRK zaviralcev in zaviralcev imunskih kontrolnih točk s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenim financiranjem zdravljenja s strani ZZS.

1. Prvi red zdravljenja s sistemsko terapijo:

- Zaradi manjše toksičnosti je zaželeno kombinirano zdravljenje z dvema citostatikoma.
- Citostatske sheme, kjer kombiniramo več kot dva citostatika, naj se uporabljajo le pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (WHO 0-1).
- Zaželeno je, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje fluoropirimidine in derivate platine, zaradi manjše toksičnosti naj se namesto cisplatina uporabi oksaliplatin.
- Kapecitabin in S1 sta enakovredna 5-FU.
- Bolniki s prekomerno ekspresijo HER2 receptorja (IHC 3+ oz. FISH ≥ 2) so kandidati za zdravljenje s trastuzumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi FOLFOX/XELOX.
- Zdravljenje s trastuzumabom se ne sme uporabljati sočasno z zdravljenjem z antraciklini.

Sheme sistemskega zdravljenja prvega izbora:

FOLFOX (5-FU + oksaliplatin) / XELOX (kapecitabin + oksaliplatin) / S1 + OXALIPLATIN

H-XELOX / FOLFOX (standardno zdravljenje pri prekomerni ekspresiji HER2 receptorjev)

5-FU / kapecitabin / S1 + cisplatin

Sheme sistemskega zdravljenja drugega izbora:

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

paklitaksel + karboplatin

5-FU / kapecitabin / S1 monoterapija

docetaksel monoterapija

DCF (docetaksel + cisplatin + 5-FU)

DCX (docetaksel + cisplatin + 5-FU)

docetaksel + oksaliplatin + 5-FU

docetaksel + oksaliplatin + kapecitabin

ECF (epirubicin + cisplatin + 5-FU)

EOF (epirubicin + oksaliplatin + 5-FU)

ECX (epirubicin + cisplatin + kapecitabin)

EOX (epirubicin + oksaliplatin + kapecitabin)

2. Drugi red in kasnejši redi zdravljenja s sistemsko terapijo:

- Za sistemsko terapijo drugega reda so primerni bolniki, ki so še vedno v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (WHO 0-1).
- Izbira sheme zdravljenja je odvisna od sheme, ki je bila uporabljena v prvem oz. prejšnjem redu zdravljenja.
- Ramucirumab v kombinaciji s paklitakselom se uporablja kot standardno zdravljenje drugega reda.

Sheme sistemskega zdravljenja prvega izbora:

ramucirumab + paklitaksel

docetaksel monoterapija

paklitaksel monoterapija

irinotekan monoterapija

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

trifluridin / tiperacil

- tretja in kasnejše linije zdravljenja
pembrolizumab
- v drugi in kasnejših linijah zdravljenja pri MSI-H oz. dMMR tumorjih*
- v tretji in kasnejših linijah zdravljenja pri PD-L1 ekspresiji CPS $\geq 1^{*,**}$

Sheme sistemskega zdravljenja drugega izbora

ramucirumab monoterapija

entrectinib / larotrectinib pri NTRK genskih fuzijah*

* Po registraciji TRK zaviralcev in zaviralcev imunskih kontrolnih točk s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZS.

** CPS = Combined Positive Score«.

ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNE RESEKTABILNE BOLEZNI

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Endoskopsko zdravljenje začetnega raka želodca

Endoskopska mukozna resekcija (EMR) ali endoskopska submukozna disekcija (ESD) sta možna načina zdravljenja pri dobro in zmerno diferenciranih tumorjih velikosti do vključno 2 cm, ki ne penetrirajo globlje od povrhnje submukoze, nimajo limfovaskularne invazije in imajo prost stranski in globoki kirurški rob.

ESD je bolj uspešna kot EMD, vendar je tehnično bolj zahtevna in je povezana z več zapleti, kot je npr. perforacija.

Pri tumorjih, ki so slabo diferencirani, imajo limfovaskularno invazijo, penetrirajo v globoko submukozo, imajo pozitivne robove ali zasevke v bezgavkah, EMR in ESD nista dovolj in je potrebno kirurško zdravljenje z gastrektomijo in limfadenektomijo.

Gastrektomije

Radikalna kirurška resekcija želodca edina ponuja možnost ozdravitve. Edina izjema od tega pravila je endoskopsko zdravljenje, ki je možno le pri zelo zgodnjih oblikah bolezni v za to specializiranih ustanovah.

Radikalno kirurško zdravljenje vključuje:

- odstranitev dela (resekcija želodca, subtotalna gastrektomija) ali celotnega želodca (totalna gastrektomija),
- odstranitev bezgavk (limfadenektomija),
- vzpostavitev prehodnosti prebavne cevi.

Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvajamo z odprtim, laparoskopskim ali robotskim pristopom. Ne glede na način pristopa, obseg operacije oz. kakovost preparata mora biti enaka pri vseh treh pristopih.

Obseg resekcije določajo: lega tumorja, velikost tumorja in histološke lastnosti. Namen odstranitve želodca je odstranitev tumorja v celoti z ustreznim proksimalnim, distalnim in obodnim robom.

Dva osnovna histološka tipa določata proksimalni in distalni varnostni rob. To sta: intestinalni tip in difuzni tip. Pri intestinalnem tipu je potreben rob od 5 cm, pri difuznem pa 8 cm.

Pri tumorjih v srednji ali proksimalni tretjini je vedno potrebno narediti totalno gastrektomijo, ker edino le-ta omogoča ustrezen proksimalni rob. Pri tumorjih v distalni tretjini je možna tudi subtotalna gastrektomija, pod pogojem, da je proksimalni resekcijski rob ustrezen. Kar se tiče distalnega resekcijskega roba, le-tega vedno postavimo v višini bulbosa duodenuma. Na takšen način zagotovimo najboljši možen distalni resekcijski rob, obenem pa omogočimo dober pristop za ustrezno limfadenektomijo. Pri tumorjih v področju kardije želodca, je potrebno vedno resekirati tudi del distalnega požiralnika zaradi možnosti submukoznega širjenja v požiralnik. Manjših resekcij (segmentna resekcija, proksimalna resekcija) pri raku želodca praviloma ne izvajamo. Pri metastatski bolezni kirurškega zdravljenja praviloma ne izvajamo, razen v primeru grozeče ali že prisotne krvavitve ali želodčne obstrukcije, perforacije. Za kirurško zdravljenje oligometastatske bolezni se odločimo individualno po obravnavi na multidisciplinarnem konziliju.

V primeru nepričakovane karcinoze odstopimo od kirurškega zdravljenja. Zato je potrebno na začetku operacije narediti eksplorativno laparoskopijo z namenom ugotavljanja dejanske stopnje razširjenosti bolezni. Bolnike s karcinozo peritoneja zdravimo kirurško v sklopu študij.

Vranice praviloma ne odstranjujemo, razen če gre za tumorsko preraščanje oz. načrtovano odstranitev bezgavk iz področju hilusa vranice. Omentum vedno odstranimo skupaj z želodcem, ostale organe ali dele organov lahko odstranimo v mono-blok resekciji, glede na stopnjo razširjenosti oz. resektabilnosti.

Citološko poziriven peritonealen izpirek pomeni slabo prognozo. Jasnih smernic za zdravljenje takih bolnikov še ni, poteka pa več študij. Laparoskopija z citološkim pregledom je lahko pomembna metoda za oceno prognoze pri lokalno napredovalih tumorjih želodca. Standardno zdravljenje je sistemska terapija. V primeru negativne citologije po neoadjuvantni kemoterapiji pride v poštev kirurška resekcija želodca. Opcije so tudi intraperitonealna kemoterapija in hipertermična intraperitonealna kemoterapija v študijah.

Kontinuiteto prebavne cevi po totalni gastrektomiji vzpostavimo z ezofago-jejuno-anastomozo po tipu »Roux en Y« ali »Omega«, po subtotalni gastrektomiji z gastro-jejuno-anastomozo po tipu »Omega« oz. njenimi variantami glede na anatomske razmere. Redkeje se odločamo za druge rekonstrukcije, npr. interpozicijo jejunuma.

D1,D2 limfadenektomija

Ob resekciji želodca je potrebno opraviti tudi odstranitev perigastričnih bezgavk (D1) in bezgavk ob imenovanih žilah (D2) z namenom odstranitve najmanj 16 bezgavk za ustrezen staging. Po obsegu limfadenektomije ločimo več stopenj. D1 limfadenektomija zajema perigastrične bezgavke v malem in velikem omentumu (sem spadajo bezgavke ob kardiji, veliki in mali

krivini želodca ter supra in infrapilorične bezgavke). V D2 limfadenektomijo spadajo odstranjene D1 bezgavke ter bezgavke ob skupni hepatici arteriji, levi gastrici, ob trunkusu in ob splenični arteriji. Rutinsko ne delamo splenektomije, razen, če je vranica zajeta v tumor ali so v hilusu vranice patološke bezgavke.

Pri paliativnih resekcijah z namenom lajšanja simptomov limfadenektomija ni potrebna.

V Azijskih študijah je kirurška resekcija z D2 limfadenektomijo pokazala izboljšano preživetje pri operiranih bolnikih. V zahodnih študijah se izboljšanje preživetja nakazuje ob sicer večji postoperativni morbiditeti in mortaliteti. Sprejet je konsenzus, da se pri bolnikih, ki so v primerni fizični kondiciji, opravlja D2 limfadenektomija v ustanovah, ki imajo dovolj izkušenj in primerno perioperativno oskrbo bolnikov, s katero lahko dosežemo nizko pooperativno morbiditeto (okrog 15%) in mortaliteto (do okrog 3%). Zato je potrebno upoštevati smernice in priporočila ERAS-a (kirurgije s pospešenim okrevanjem). Bolniki morajo biti tudi ustrezno prehransko vodeni.

Paraortalna limfadenektomija ni del standardne operacije.

ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA

V primeru lokalnega recidiva po predhodnem zdravljenju, je potrebno oceniti možnost kirurškega zdravljenja z odstranitvijo recidivne bolezni v zdravo. Pri izoliranih resektabilnih lokalnih recidivih in če je bolnik sposoben za operativni poseg, je indicirano kirurško zdravljenje.

Pri neresektabilnem lokalnem recidivu je indicirano paliativno zdravljenje z radioterapijo, sistemsko zdravljenje ali podporno zdravljenje (odvisno od dosedaj prejetega zdravljenja in kondicije bolnika).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Načeloma se le redko odločimo za kirurško zdravljenje metastatskega raka želodca. V prvi vrsti pride v poštev pri metastatski bolezni sistemska terapija, ki je v študijah pokazala izboljšanje preživetja v primerjavi samo s podpornim paliativnim zdravljenjem.

V nekaterih retrospektivnih študijah so dokazali boljše preživetje bolnikov z oligometastatsko boleznijo na jetrih, ki so bili zdravljeni tudi s kirurškim lokalnim zdravljenjem jetrnih metastaz, pa tudi z ablacjskimi metodami. Delež bolnikov z metastazami na jetrih, ki so bili operirani, je v vseh študijah zelo nizek. Bolnike, ki bi bili zaradi oligometastatske bolezni potencialno primerni za kirurško zdravljenje, morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju.

Citoreduktivna kirurgija (crs) in HIPEC pri raku želodca

Na osnovi znanih podatkov ima približno 20 % do 30 % bolnikov z karcinomom želodca ob odkritju bolezni že prisotno karcinozo peritoneja (KP) oziroma pride do nje pri približno 70 % bolnikov v naravnem poteku bolezni. KP je lahko izolirana, lahko je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Srednje preživetje teh bolnikov je pričakovano nizko, od 4 do 7 mesecev.

Citoreduktivna kirurgija oziroma odstranitev vseh makroskopskih bolezenskih sprememb v trebušni votlini v kombinaciji s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja izbranih bolnikov, s katero bi lahko dosegli izboljšanje preživetja teh bolnikov. Omenjena metoda kombi-

niranega zdravljenja dokazano vpliva na preživetje bolnikov z znano KP pri psevdomiksomu peritoneja, rezultati raziskav pri raku debelega črevesa in danke kažejo tendenco pozitivnega vpliva na preživetje, med tem ko so rezultati raziskav o vplivu pri karcinomu želodca zaenkrat precej heterogeni, zato izvajanje omenjenih posegov v večini držav poteka v okviru kliničnih raziskav. HIPEC v okviru kliničnih raziskav pri karcinomu želodca pride v poštev:

- preventivno za profilakso peritonealnih zasevkov pri bolnikih po operaciji, ki imajo visoko tveganje za ponovitev
- terapevtsko za zdravljenje peritonealnih zasevkov pri bolnikih z znano KP in pozitivnim citološkim izvidom izpirka abdominalne votline
- paliativno za obvladovanje simptomov zaradi malignega ascitesa kot posledice KP
- neoadjuvantno kot del neoadjuvantnega zdravljenja pri bolnikih s KP.

Za pravilen izbor bolnikov obstaja več znanih kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja, lokacija tumorja, prizadetost regionalnih bezgavk, najpomembnejši med njimi pa je indeks peritonealne karcinomoze (PCI), ki ga najbolj natančno določamo intraoperativno ob kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinozo peritoneja pri KŽ je smiselno opraviti sledeče preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša in/ali
- PET-CT
- MR trebuha z difuzijo po protokolu za ugotavljanje karcinoze

Tudi v okviru kliničnih raziskav obstajajo absolutne kontraindikacije za CRS in HIPEC pri KŽ:

- PCI nad 12
- metastatska bolezen jeter
- prisotnost neresektibilne bolezni izven abdomna
- difuzna in obsežna KP
- progres KP ob sistemskem zdravljenju
- nezmožnost kompletne citoredukcije ob op. posegu (CCRS nad 1)
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa
- maligna obstrukcija črevesa
- starost več kot 70 let
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO index >2)

Bolniki z visokim tveganjem za KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji KŽ
- tisti z pozitivnim citološkim izvidom izpirka trebuha ob laparoskopiji
- tisti s prisotnim ascitesom pred pričetkom zdravljenja

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je smiselno bolnika predstaviti na konziliju in kirurgu za HIPEC za presojo, ali je kandidat za operacijo v okviru klinične raziskave.

PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ali intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom)

Pipac se uporablja pri zdravljenju karcinoze peritoneja z namenom zmanjšanja simptomov zaradi karcinoze. Zdravimo predvsem bolnike, ki ne prejemajo več sistemske terapije. Lahko se daje tudi ob sistemskem zdravljenju med enim in drugim ciklusom kemoterapije. PIPAC ni zamenjava za sistemsko terapijo.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Stereotaktično obsevanje (SBRT – angl. Stereotactic body radiotherapy) postaja v zadnjih letih pomemben del zdravljenja oligometastatske bolezni (poleg kirurgije in drugih ablativnih metod). Gre za visoko natančno, neinvazivno in slikovno vodeno obliko hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov, ob tem pa so zdrava tkiva čim manj obsevana. S SBRT dosežemo odlično lokalno kontrolo in malo toksičnih sopojavov. Za stereotaktično obsevanje so primerni izbrani bolniki z daljšim pričakovanim preživetjem (≥ 6 mesecev) in z dobrim stanjem zmogljivosti. Odločitev o zdravljenju s SBRT tehniko prejmemo 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 6–20Gy, odvisno od mesta zasevka in bližine zdravih organov.

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA PRI STAREJŠI POPULACIJI

Obstaja relativno malo raziskav namenjenih populaciji starejših bolnikov z rakom želodca. Gre za skupino bolnikov, pri katerih ima rak želodca nekoliko drugačne značilnosti kot pri mlajših bolnikih. Pomembno vlogo pri odločitvi glede zdravljenja imajo funkcionalni status, pridružene bolezni in prehransko stanje starostnika.

Pri kliničnih raziskavah o zdravljenju bolnikov z rakom želodca so starejši bolniki slabše zastopani zaradi strogih kriterijev izbire bolnikov. V bistvu ne obstaja enoten starostni prag, ki bi opredelil bolnike kot »starejše«. Pojavljajo se različne definicije starostnikov, kot starejši od 65, 70, 75 in 80 let. Razlike v definiciji si lahko razlagamo tudi zaradi funkcionalne ali t.i. »biološke« starosti, ki jo težko ovrednotimo. Nekatere raziskave uporabljajo točkovne sisteme, ki bolje opredelijo stanje starostnika (npr. ASA, Prognostic Nutritional Index, Charlson Risk Index).

Rak želodca pri starejših kaže nekoliko drugačne epidemiološke značilnosti kot pri mlajši populaciji. Pogostejše zbolevalijo možki kot ženske. Razlog naj bi bila večji vpliv karcinogenov, ki so jim možki pogostejše izpostavljeni kot ženske. Kaže se tudi ugotovitev, da je dednih oblik raka želodca pri starostnikih precej manj kot pri bolnikih mlajših od 45 let.

Pri starejših bolnikih najdemo karcinome pogostejše v distalni tretjini želodca, ne glede na patološki stadij. Pogostejše so polipoidne oblike malignomov, čeprav je še vedno slaba polovica ulceroznih rakov. Histološko gre pri starejših bolnikih večkrat kot pri mlajših za dobro diferencirane malignome želodca

(tubularne oz. papilarne adenokarcinome). Slabo diferencirane in pečatnocelične karcinome naj bi po nekaterih raziskavah našli le pri 10% starostnikov z rakom želodca. V napredovalih stadijih rakov želodca pri starejših bolnikih so našli velikokrat otočke agresivnejših oblik karcinoma, kar nakazuje na postopno progresivnost bolezni za razliko od mlajše populacije, pri katerih se slabo diferencirane oblike karcinomov pojavljajo že v zelo zgodnji fazi bolezni. S starostjo narašča tudi incidenca sinhronih želodčnih rakov, najpogostejše pri intestinalnih oblikah, ki vzniknejo iz predhodno atrofične sluznice želodca. Raziskave so pokazale tudi, da rak želodca pri starostnikih zaseva pogostejše hematogeno v jetra, peritonealni zasevki pa so redkejši kot pri mlajših bolnikih. Lokoregionalne bezgavke naj bi bile pri starejših od 75 let redkeje prizadete, šlo pa naj bi za majhne razlike med starostnimi skupinami.

Bolniki z resektabilno boleznijo so primerni za kirurško zdravljenje, odločitev mora biti prilagojena bolnikovemu funkcionalnemu stanju. Pridružene bolezni, slabo nutricijsko stanje in PS sta povezana z večjo pooperativno smrtnostjo in zapleti. Pri bolnikih s slabšo oceno večina avtorjev člankov priporočajo subtotalno gastrektomijo z omejeno limfadenektomijo. Vprašljiva je tudi varnost splenektomije pri tej starostni skupini. Nekateri avtorji sicer poročajo, da tudi starejši bolniki, ki so v dobri kondiciji brez večjih zapletov tolerirajo agresivnejši kirurški prisop. Pri bolnikih starejših od 80 let niso potrdili boljšega 5 letnega preživetja vezanega na raka pri D2 limfadenektomiji v primerjavi z D1, so bili pa v tej skupini pogostejši pooperativni zapleti in smrtnost.

ESMO smernice priporočajo da se pri odločitvi o zdravljenju starostnikov z rakom želodca upošteva funkcionalna starost, komorbidnost in PS, svetuje se geriatrična in prehranska ocena. Oceniti je potrebno pričakovano življenjsko dobo in kvaliteto življenja po zaključku zdravljenja.

Obstaja nekaj kliničnih raziskav, kjer so starostnike zdravili s prilagojenim režimom sistemske terapije. Večina teh raziskav ni uspela potrditi razlik v preživetju ali PFS pri aplikaciji različnih režimov. Evropske smernice priporočajo enak pristop in obravnavo pri vseh bolnikih z rakom z upoštevanjem zgoraj navedenih navodil.

SLEDENJE BOLNIKOV PO RADIKALNEM ZDRAVLJEJU

Sledenje bolnikov po endoskopskem zdravljenju raka želodca

Po endoskopskem zdravljenju raka želodca, se le-ta ponovi v 3.3-14 odstotkih.

Tis:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- gastroskopija na 6 mesecev v prvem letu, nato letno naslednja 3 leta (T1a) ali 5 let (T1a), predvsem zaradi tveganja spregleda multiplih sinhronih rakov.

pT1a, T1b, N0-1 po kirurški resekciji ali T1a po endoskopskem kirurškem posegu:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- pri bolnikih po endoskopski resekciji priporočamo gastroskopijo na 6 mes prvo leto, nato na 1 leto do skupaj 5 let,

- pri bolnikih po kirurški resekciji se gastroskopija izvede le ob kliničnih indikacijah,
- po kirurški resekciji (posebno po totalni gastrektomiji) je potrebno sledenje vrednosti B12 in železa in nadomeščanje, če je potrebno.

Slikovna diagnostika (CT prsnega koša in trebuha) in laboratorijske preiskave se pri bolnikih s patološkim stadijem I in Tis priporočajo le, če je klinično indicirano.

Sledenje bolnikov po kombiniranem radikalnem zdravljenju raka želodca (stadij ii, iii)

Posledice kompleksnosti in agresivnosti zdravljenja raka želodca lahko negativno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov. Z rednim spremljanjem bolnikov lahko:

- ugotavljamo zgodnje ponovitve bolezni
- odkrivamo in zdravimo kasne zaplete zdravljenja, ki lahko negativno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov
- nudimo psihološko podporo.

Dokazov, da bi redno sledenje izboljšalo rezultate 5-letnega preživetja, ni. Le-to naj bi bilo smiselno pretežno pri bolnikih, ki bi bili ob morebitni ugotovitvi ponovitve bolezni sposobni nadaljnega zdravljenja z operacijo, obsevanjem ali sistemskim zdravljenjem. Večina posameznih nacionalnih smernic se naslanja na NCCN priporočila z le manjšimi odstopanji:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- ob vsaki kontroli laboratorijske preiskave: hemogram, DKS, elektroliti, magnezij, fosfat, urea, kreatinin, holesteroli, albumini, feritin, železo, CRP, B12, tomorski markerji (CEA, Ca 19-9 in Ca 72-4),
- CT prsnega koša in trebuha z oralnim in i.v. kontrastom na 6-12 mes prvi dve leti, nato letno do skupaj 5 let,
- po kirurški resekciji (posebno po totalni gastrektomiji) je potrebno sledenje vrednosti B12 in železa in nadomeščanje, če je potrebno (1000 mg na teden do zapolnitve zaloga, nato na 1-3 mes 1000 mg glede na nivo B12),
- pri subtotalni resekciji se priporočajo kontrolna gastroskopija vsako leto prva 3 leta in v 5 letu po operaciji, pri bolnikih, ki so kandidati za morebitno specifično zdravljenje.

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA Z RAKOM ŽELODCA

Povzetek

1. Vsak bolnik z rakom želodca potrebuje presejanje na prehransko ogroženost in prehranski pregled ob postavitvi diagnoze. (Shema 1)
2. Bolniki, ki niso prehransko ogroženi → prehransko svetovanje o prehrani bolnikov z rakom želodca med zdravljenjem.
3. Bolniki, ki so prehransko ogroženi → individualizirana prehranska obravnava in postavitve prehranske/presnovne diagnoze: Podhranjenost (Shema 1.), kaheksija s stadiji kaheksije (Shema 2.), sarkopenija.
4. Debelost, Sarkopenična debelost

5. Prehranske potrebe in obravnava bolnikov za rakom želodca

Energijski vnos: 30-35kcal/kg TM/dan aktivni bolniki, 20-25kcal/kg TM/dan ležeči bolniki

Ta ocena je manj zanesljiva za bolnike z zelo zmanjšano telesno težo (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), pri katerih računamo porabo glede na idealno telesno težo + 25 %.

Beljakovinski vnos: 1,2-2 g/kg TM/dan, pri starostnih do 1,5g/kg/TM/dan.

Pri bolnikih s kaheksijo lahko uporabimo modulacijo presnove z omega-3 maščobnimi kislinami (EPA 1,4-2g/d), pri bolnikih s sarkopenijo pa modulator proteinske sinteze HMB (hidroksimetilbutrat) v odmerku 1,5-3g/d.

Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati tudi ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih (železo) in vitaminov (B12, folna kislina, vitamin D).

6. Kadar bolniki z rakom nimajo prehranskih težav, lahko vse prehranske potrebe pokrijejo z normalno prehrano in ne potrebujejo prehranskih dodatkov. Seznanimo jih z načeli prehranske podpore bolnikov z rakom in opozorimo pred nekritično uporabo različnih prehranskih manipulacij in dopolnil. Vendar je to pri bolnikih z rakom zgornjih prebavil redko.

7. Pri bolnikih je potrebno resno spremljanje prehranskega stanja in agresivno zdravljenje simptomov, da ne pride do prekinitve terapije ali zmanjšanje njenega odmerka.

8. Prehranska obravnava bolnikov z rakom želodca je individualno naravnavana. Pri kahektičnih bolnikih sledimo prehranski obravnavi v okviru kliničnega algoritma kaheksije (Shema 2).

9. Kirurško zdravljenje:

- Perioperativno prehransko podporo vključimo v sistem ERAS.

- Podhranjeni bolniki potrebujejo 7-10 dni prehranske priprave z medicinsko hrano (EN, PP) pred operativnim posegom.

- Vnos hrane po operativnem posegu je prilagojen bolnikovo stanju in stanju prebavil.

- Pri bolnikih pri katerih predvidevamo moten vnos hrane po operativnem posegu, je indicirana hranilna jejunostoma.

- Po operativnem posegu je pogost razvoj postgastrektomijskega sindroma: motnje prehoda hrane, sindrom majhnega želodca zgodnji in pozni dumping sindrom, refluksni ezofagitis, motnje prebave maščob z steatorejo, laktozna in kazeinska intoleranca in malabsorpcijski sindrom. Posledice postgastrektomijskega sindroma so energijsko-beljakovinska podhranjenost, anemija, nevropatije.

10. Prehranska podpora med kemoterapijo ali /in radioterapijo

Pogosti sopojavi radioterapije in kemoterapije so slabost, bruhanje, bolečina, driska in mukozitis (vnetje sluznic). Potrebna je hitra in agresivna terapija medikamentozna in prehranska terapija, da ne pride do poslabšanja prehranskega stanja in prekinitve zdravljenja.

11. Bolnike se redno spremlja:

- **Med zdravljenjem:** 1x/ teden presejanje na prehransko ogroženost (MUST ali NRS 2020 ali MNA).

- **Po zdravljenju:** Presejanje na prehransko ogroženost na 3 mes prvo leto, 6 – 12 mes v 2-5 letih po zaključenem zdravljenju.

12. Pri oceni prehranskega stanja uporabimo laboratorijske preiskave: hemogram, DKS, elektroliti, magnezij, fosfat, urea, kreatinin, holesteroli, albumini, feritin, železo, CRP, B12, in meritev sestave telesa z bioimpedančno metodo.

13. Pri paliativnih rakastih bolnikih z odpovedjo prebavil se pri možnosti preživetja > 3mes lahko odločimo za paliativno parenteralno prehrano.

Shema 1: Diagnostični proces podhranjenosti

Presejanje z validiranim orodjem (MUST – malnutrition universal tool,

NRS 2002 – nutrition risk screening 2002, MNA – mini nutritional assessment).

1. Pozitivno presejanje – diagnostični kriteriji GLIM (Global leadership initiative for malnutrition) za podhranjenost:

Fenotipski

- Izguba telesne mase (TM)
- Nizek indeks telesne mase (ITM)
- Zmanjšana mišična masa

Etiološki

- Zmanjšani vnos hrane
- Bolezen/vnetje

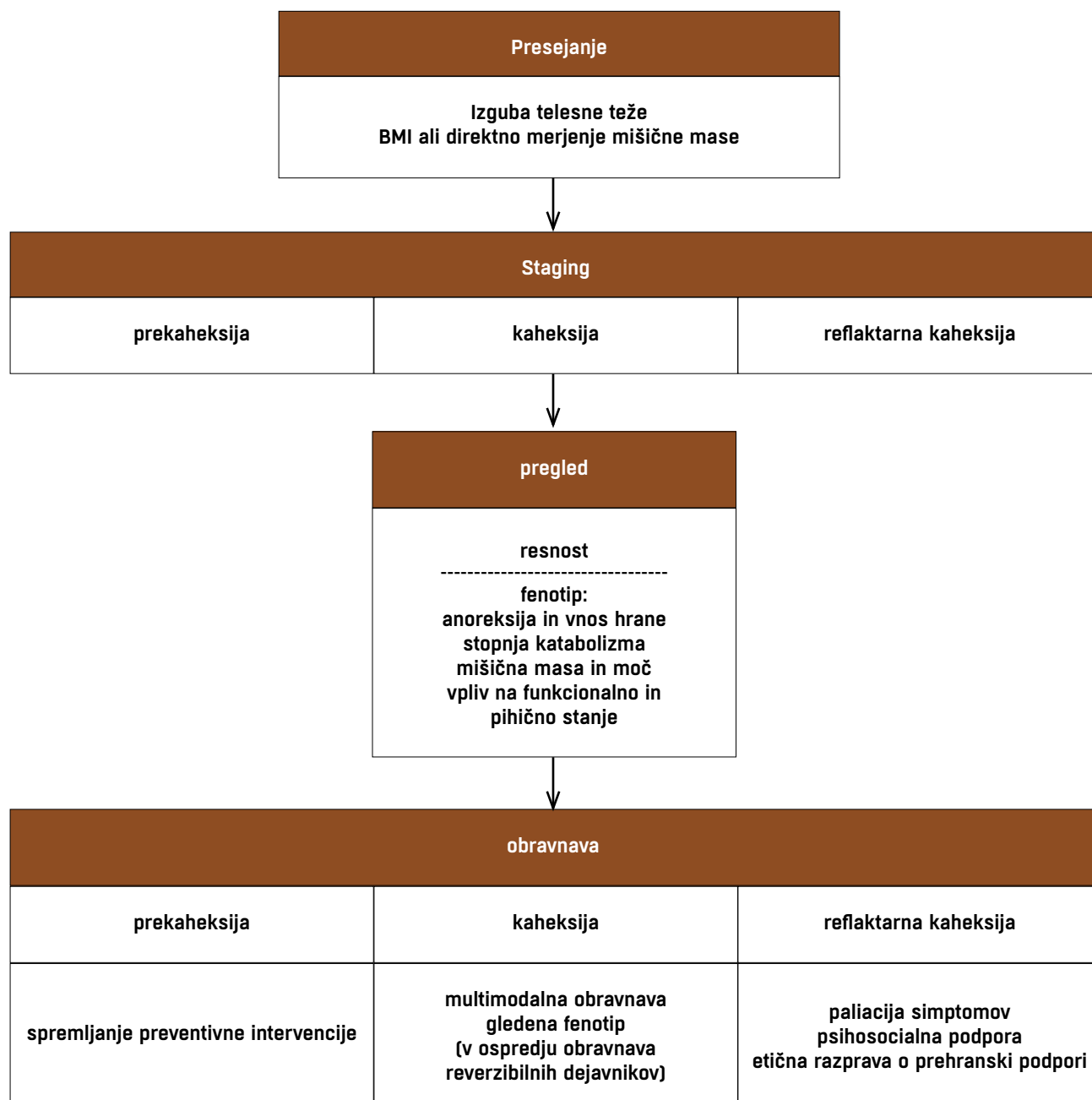
Za diagnozo je potreben 1 fenotipski in 1 vzročni kriterij

2. Določitev stopnje podhranjenosti

Zmerna podhranjenost:

Huda podhranjenost:

Shema 2: Klinični algoritem kaheksije



Rakasta obolenja želodca spadajo v skupino rakastih bolezni, ki je najpogostejše povezana z izgubo telesne mase. Večina bolnikov po gastrektomiji izgubi 10 % - 30 % telesne mase, kar vodi v podhranjenost in pospešuje razvoj kaheksije.

Izguba telesne mase je eden glavnih prognostičnih znakov slabšega preživetja in slabšega odziva na specifično protirakavo zdravljenje, le-to spremlja več neželenih so pojavov ter znižuje kakovost življenja bolnikov z rakom želodca.

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni in se pogosto pojavijo že ob začetku bolezni. Zato naj diagnostika **podhranjenosti** (Shema 1) in **kaheksije** ter prehranska obravnava bolnika potekata vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni in pri tem upošteva **klinični algoritem obravnave kaheksije** (Shema 2).

Podhranjenost

Posledice podhranjenosti so: povečano tveganje za razvoj zapletov, zmanjšan odziv na zdravljenje in slabša toleranca zdravljenja, slabša kakovost življenja, krajše preživetje in večji stroški. Tudi samo zdravljenje raka je povezano z izgubo telesne mase, kar lahko neposredno vpliva na vnos hrane. Z zgodnjo in ustrezno prehransko podporo, ki je individualno naravnana, lahko omilimo vpliv zdravljenja na vnos hrane in tako pomagamo bolniku, da lažje ohranja telesno maso.

Patogeneza podhranjenosti pri bolnikih z rakom želodca

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni. Izguba telesne mase je

pogosto prvi simptom rakaste bolezni in huda nehotena izguba telesne mase (za > 5-10 % osnovne telesne teže v 6 mesecih) se pri številnih bolnikih z rakom zgornjih prebavil pojavi že ob diagnozi.

Pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil je zaradi hitrega razvoja kaheksije že v zgodnjih fazah boleznih pogosto prisotna **anoreksija**, ki spada med klasične presnovne znake kaheksije. Anoreksiji se neredko pridružijo še **mehanične ovire vnosa hrane zaradi tumorskih sprememb in prehranske težave zaradi sopojavov specifične terapije: kemoterapije in radioterapije**. Poleg klasičnih prehranskih problemov ob radio- in kemoterapiji, kot so izsušene in vnete sluznice, spremenjen občutek okusa v ustih imajo bolniki z rakom požiralnika pogosto težave z uživanjem trde hrane.

Na delovanje prebavil vplivajo tudi operativni posegi na zgornjih prebavilih. Pri bolnikih se lahko razvije postgastrektomijski sindrom.

Kadar pa je vzrok izgube telesne mase kaheksija, takrat bolnik izgublja telesno težo zaradi spremenjene presnove tudi ob zadostnem vnosu hrane. Prehransko stanje bolnika odraža stanje njegove presnove. Ker diagnoza presnovnega stanja opredeli tudi razvoj kaheksije pri bolniku z rakom, lahko pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom uporabimo klinični algoritem za obravnavo kaheksije (Shema 2). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.

Kaheksija

Podhranjenost pospešuje razvoj rakave kaheksije, ki je vzrok smrti 30–50 % rakavih bolnikov; mnogi umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakave kaheksije. Zato bolnike, ki so prehransko ogroženi in pri njih med prehransko obravnavo ugotovimo presnovno stanje kaheksije, obravnavamo skladno z kliničnim algoritmom za obravnavo kaheksije (Shema 2). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno obvladovanje rakaste bolezni.

Zdravljenje s kemoterapijo in/ali radioterapijo

Pogosti sopojavi radioterapije in kemoterapije so slabost, bruhanje, bolečina, driska in mukozitis (vnetje sluznic).

Med zdravljenjem z radioterapijo in kemoterapijo je potrebno:

- Redno presejanje na prehransko ogroženost na 1 teden. To dosežemo z rednim presejanjem na prehransko ogroženost (NRS 2002), ki vključuje tehtanje in oceno prehranskega vnosa (zaželeno > 1500 kcal/d). V primeru prehranske ogroženosti je takoj potrebna prehranska obravnava in prilagoditev prehranskega vnosa oziroma uvedba medicinske hrane z OPD – oralni prehranski dodatki ali v primeru prizadetosti prebavil EN – enteralna prehrana preko NGS ali hranilno jejunostomo. Pri delni ali popolni odpovedi prebavil je potrebna PP – parenteralna prehrana, delna ali popolna, prilagojeno bolnikovim potrebam.

Enakim izhodiščem sledi režim spremljanja med kemo in ali kemo-radioterapijo, v preoperativni ali pooperativni fazi.

Perioperativna prehranska terapija

Pri perioperativni prehranski terapiji sledimo strokovnim smernicam za velike kirurške posege v zgornjem abdomnu in jih smiselno vključujemo v protokol ERAS (Enhanced recovery after surgery – program pospešenega okrevanja po operativnih posegih).

Pred kirurškim zdravljenjem

Vsi bolniki z rakom želodca potrebujejo presejanje na prehransko ogroženost in prehransko obravnavo ob postavitvi diagnoze. Podhranjene bolnike na kirurški poseg pripravimo s prilagojenim vnosom medicinske hrane (EP, PP) 7-10 dni pred operativnim posegom.

Predoperativna prehranska podpora zmanjša stopnjo vseh zapletov od 40-30 %. Priporočen predoperativni energijski vnos je 30-35/kcal/kg/dan in beljakovinski vnos 1 -1,2 g/kg7d.

Po kirurškem zdravljenju

Po operativnem posegu bolnika je prehrana prilagojena bolnikovemu splošnemu stanju, stanju presnove in funkciji prebavil.

Za normalno prehranjenega bolnika je glavni cilj pooperativne oskrbe vzpostavitev normalne funkcije prebavil. Pri normalno prehranjenih bolnikih, ki pred operacijo nimajo nobenega prehranskega primanjkljaja in je operacija potekala brez zapletov, se funkcija prebavil praviloma vzpostavi takoj po operaciji.

Nasprotno pa imajo podhranjeni bolniki povečano tveganje vseh po operativnih zapletov in mortalitete, zato jih hranimo z medicinsko prehrano. Pri podhranjenih bolnikih je velika možnost razvoja sindroma ponovnega hranjenja.

Optimalno pooperativno hranjenje bolnikov po operaciji želodca

Oralno hranjenje po operaciji naj bi začeli čimprej, ko je možno. Meta analiza kontroliranih študij (11 študij, 837 bolnikov) je pokazala, da ni jasne prednosti režima "nič preko ust" v primerjavi z zgornjim enteralnim hranjenjem po elektivnih resekcijah prebavil. Zgodnje enteralno hranje zmanjša tveganje vsake okužbe in dolžino hospitalizacije. Pri bolnikih, ki se hranijo zgodaj, pa se poveča nevarnost bruhanja.

Za bolnike z anastomozami v zgornjih delih prebavil, kot je gastrektomija, je vnos čvrste hrane lahko zakasnen za nekaj dni. Tudi pri tej skupini bolnikov so že raziskave, ki so opredelile prednosti zgodnjega enteralnega hranjenja.

Zato je za zdaj verjetno najbolj optimalen praktičen pristop ta, da hranimo bolnike preko nazojejunalne sonde, ki poteka preko anastomoze, ali jejunostome.

Pri bolnikih, ki pred operacijo niso podhranjeni, in je prisotna pareza črevesa iz katerega koli razloga več kot 5 dni, je potrebna parenteralna prehrana.

Pooperativna prehranska podpora podhranjenih bolnikov

Pri vseh bolnikih, pri katerih je pred operativnim posegom bila ugotovljena podhranjenost, je potrebno tesno sledenje presnovnega stanja in ustrezno prilagajanje prehranskega vnosa. Izhajamo iz energijskih in hranilnih potreb bolnika z rakom in bolnika v intenzivni terapiji.

Pri prehranski podpori spremljamo utilizacijo hranil (krvni sladkor, sečnina, trigliceridi) in pazimo, da se ne razvije sindrom ponovnega hranjenja (spremljamo tudi vrednosti kalija, fosfata in magnezija). Količino energije in pot vnosa hranil prilagajamo funkciji prebavil in bolnikovemu presnovnemu stanju.

Po operativnem posegu se svetuje majhne, pogoste obroke (6 ali večna dan), izogibanje koncentriranim sladkorjem in čimprejšnje uvajanje polnovrednih živil (vlaknine). Na splošno velja, naj bolniki ne uživajo tekočin med samimi obroki, temveč vmes. Beljakovine naj bodo zastopane v vsakem obroku, le tako je mogoče doseči zadosten beljakovinski vnos. Pogosto bolnikom po operaciji želodca dodamo v prehrano tudi preparat z prebavnimi encimi in vitaminsko mineralni dodatek. Pri bolnikih s steatorejo predlagajo manipulacijo prehranskih maščob in del maščob nadomestimo s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami (MCT).

Teh izhodišč se morajo zlasti držati bolniki, ki imajo **težave s količino obrokov in/ali dumping sindromom**.

V primeru, da je vnos hranil z normalno prehrano nezadosten, bolnikom svetujejo dodatek oralnih prehranskih dodatkov (OPD) v obliki napitkov, pudringov ali praškov.

Kadar vnos trdne hrane zaradi **disfagije ali delne zapore zgornji prebavil** ni možen, je potrebno hrano spasirati ali utekočiniti. V teh primerih uporabljamo farmacevtsko pripravljene OPD, ki nam omogočajo kontroliran vnos energije in posameznih hranil.

V primeru, da dopolnilni vnos hrane z OPD-ji ni možen, lahko tudi hranilno cevko (nasogastrično, nasojejunalno). Za hranjenje preko hranilnih cevk je priporočena izključno uporaba farmacevtsko pripravljenih hranilnih raztopin. Pri bolnikih, ki potrebujejo ta način umetne prehrane več kot 3 tedne, je smiselna formacija hranilnih stom. Hranjenje preko jejunostome zahteva izključno uporabo farmacevtsko pripravljene hranilne raztopine in njeno kontinuirano apliciranje s pomočjo črpalke.

Kadar pa se pri bolnikih z rakom želodca med zdravljenjem pojavi delna ali popolna odpoved prebavil in vnos hranil preko prebavil ni možen, bolnike dohranjujemo ali prehodno tudi popolnoma hranimo preko venskega dostopa. Delna ali popolna parenteralna prehrana zahteva vključitev prehranskega tima in zdravnika s subspecialističnimi znanji klinične prehrane.

Prehranski zapleti po operaciji želodca (postgastrektomijski sindrom)

S postgastrektomijskim sindromom opredelimo bolezenska stanja zaradi intolerance hrane in/ali pomanjkanja hranil.

Najpogostejši intolerančni problem so **motnje prehoda hrane, sindrom majhnega želodca, zgodnji in pozni dumping sindrom, refluksni ezofagitis, motnje prebave maščob z steatorejo, laktozna in kazeinska intoleranca in malabsorpcijski sindrom**. Kombinacija teh dejavnikov vodi do **akutne, pooperativne izgube telesne mase**, ki je najpogostejši zaplet po operacijah želodca, in razvoja boleznih zaradi pomanjkanja mikrohranil: **anemije, osteopatije in polinevropatije**.

Težave najpogostejše rešujemo s prehranskimi ukrepi in le redko z reoperacijo, kot je na primer korekcija želodčnega rezervoarja. Zato je pomembno ustrezno redno pooperativno sledenje presnovnih in prehranskih parametrov ter hitro simptomatsko in substitucijsko zdravljenje.

Proteinsko energijska podhranjenost po operativnem posegu

Razvoj podhranjenosti z izgubo 10-30% predoperativne telesne mase je zelo pogost, vzrokov je praviloma več in so med seboj povezani. Raziskave so prikazale, da je približno enaka izguba telesne teže prisotna pri bolnikih po delni ali popolni resekciji želodca. Prav tako so opisane podobne težave po hranjenju pri obeh skupinah bolnikov. Večina bolnikov ima **občutek zgodnje sitosti, občutek polnosti v epigastriju in simptome dumping sindroma**. Te težave povzročajo zmanjšan vnos hrane in so hkrati lahko neposredno povezane z drugimi pogostimi vzroki za razvoj podhranjenosti:

- nezadosten vnos energije
- skrajšan čas prehoda hrane
- nezadostno eksokrino delovanje trebušne slinavke
- neusklajen prehod hrane iz trebušne slinavke
- steatoreja
- razrast bakterij
- laktozna intoleranca
- spremembe na črevesni sluznici
- pooperativno adjuvantno zdravljenje
- ponovitev maligne bolezni.

Najpomembnejši ukrep za preprečevanje njene izgube in razvoja podhranjenosti pri bolnikih po operativnih posegih na želodcu je ustrezno redno presejanje na prehransko ogroženost in prehranska obravnavanje pri tistih bolnikih, ki so podhranjeni. Prehransko obravnavo izvaja klinični dietetik.

Da bi zmanjšali možnost nastanka podhranjenosti, mora biti bolnik odpuščen domov z ustreznimi navodili, kaj in kako jesti ter kaj storiti v primeru težav. Prehranska navodila in simptomatski ukrepi so še zlasti pomembni, če ima bolnik po operaciji tumorja zgornjih prebavil pred sabo še dodatno specifično zdravljenje.

Osnovni prehranski ukrepi:

- majhni, pogosti obroki (6 ali več na dan)
- visokokalorični napitki med dvema obrokom, če jih bolnik tolerira; če ima bolnik laktozo intoleranco, naj bodo ti napitki brez mleka
- vitaminsko-mineralni prehranski dodatek
- dodatek preparata z digestivnimi encimi
- prehrana z malo maščobami ali uporaba MCT (srednjeveržnih) maščob, kadar je vzrok steatoreja
- uporaba prehranskih dodatkov (proteinsko/energijski napitki)
- uporaba hranil, ki delujejo zdravilno (EPA-omega3 maščobna kislina) pri ponovitvi malignoma.

Prehranska obravnavanje je potrebna tudi pri diagnozi vseh stanj, ki spadajo v Postgastrektomijski sindrom.

PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je obravnava bolnikov z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter pomoč njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Njen namen je skrb za človeka kot celoto, kot osebo z individualnimi telesnimi, psihološkimi, socialnimi in duhovnimi potrebami. Predstavlja dinamičen proces, saj se mora ves čas prilagajati trenutnim potrebam bolnika in njegovih bližnjih ter z aktivnim načrtovanjem učinkovito preprečevati nove in nepotrebne zaplete. Zagotavljanje paliativne oskrbe mora biti dosegljivo kadarkoli in kjerkoli je to potrebno. Večino težav se lahko rešuje v okviru osnovne paliativne oskrbe (družinski zdravnik, patronažna sestra), nekateri zapleti pa potrebujejo vključevanje specializirane paliativne oskrbe.

Ključnega pomena predstavlja zgodnje vključevanje bolnikovih bližnjih, kar jim omogoča postopno prevzemanje bremena oskrbe, ko se prične bolnikovo stanje slabšati. Le s pravočasnim vključevanjem bolnika in njegovih bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe lahko dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioriteta in vrednotami.

Osnovni cilj paliativne oskrbe je izboljševanje kvalitete življenja in ohranjanje bolnikove avtonomije ter dostojanstva.

Ocena potreb po paliativni oskrbi pri bolnikih z rakom želodca

V zadnjih desetletjih opazamo postopno zmanjševanje obolevnosti in umrljivosti za rakom želodca, a še vedno spada med rake z visoko umrljivostjo. Med leti 2012-2016 je bilo letno povprečno na novo diagnosticiranih 463 bolnikov z rakom želodca, umrlo pa jih je povprečno 346 bolnikov na leto. Glavna težava je tih, prikrit začetek razvoja, brez specifičnih znakov in simptomov v več kot 80 % primerov, zaradi česar je v večini primerov rak želodca odkrit šele v napredovali fazi. 5-letna stopnja preživetja je med najnižjimi med vsemi raki.

Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (obdobje zgodnje paliativne oskrbe). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje spoprijemanje z boleznijo in neželenimi učinki specifičnega zdravljenja. Z več raziskavami je bilo dokazano, da je paliativna oskrba najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu neozdravljive bolezni, saj z njo vplivamo tako na trenutno kvaliteto življenja, obvladovanje simptom zaradi raka in specifičnega zdravljenja kot tudi sprejemanje nove življenjske situacije, kar vse skupaj vodi v podaljšano preživetje.

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 temu obdobju se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, 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 nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje oskrbe umirajočega). To je obdobje, ko je posebna pozornost usmerjena v zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov in dodatni podpori bližnjim.

Obravnava bolnikov z napredovalim rakom

Vsak bolnik z novo odkritim rakom želodca mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, kjer se dogovori za najbolj optimalno kombinacijo zdravljenja. Zaradi kompleksnosti simptomov, ki jih povzroča napredovali rak želodca, je lahko potrebno kirurško zdravljenje in/ali obsevanje in/ali sistemsko zdravljenje in podporna oziroma paliativna oskrba.

Najpogostejše težave bolnikov z rakom želodca v paliativni oskrbi

Bolniki z rakom želodca v napredovali fazi imajo številne simptome. Povprečno število simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi je 10 (0-25). Njihova izraženost in intenzivnost je odvisna od vrste raka, razširjenosti bolezni, vrste zdravljenja ter tudi značilnosti bolnika (starost, spol, pridružena bolezenska stanja). Najpogostejši simptomi pri bolnikih z napredovalim rakom, tudi z rakom želodca, so: utrujenost (74%), bolečina (71%), pomanjkanje energije (69%), šibkost (60%), izguba apetita (53%), napetost (48%), izguba telesne teže (46%), suha usta (40%), nespečnost (36%), težko dihanje (35%) in drugi. Pri razsejanem raku želodca so bolj pogosti in izraženi simptomi slabosti, disfagija in krvavitve.

Pri lajšanju simptomov je pomembno, da obravnavo prilagajamo bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovi želji. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in ne-medikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in ne-medikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Bolniki z napredovalim rakom želodca imajo z napredovanjem bolezni številne simptome in zato ob specifičnem onkološkem zdravljenju nujno čim prej potrebujejo sočasno izvajanje paliativnega pristopa. Celostna obravnava bolnika in učinkovita podpora bližnjih omogoča kvalitetno oskrbo skladno z bolnikovi željami in vrednotami.

Paliativni endoskopski, kirurški in drugi posegi pri simptomatskem neresektabilnem raku želodca

Pri neresektabilnem raku želodca pogosto pride do poslabšanja simptomatike, ki jo povzroča tumor. Zaradi tega se občutno poslabša bolnikova kvaliteta življenja, zmanjša vnos hranil, zapleti pa vplivajo na slabo preživetje teh bolnikov. Najpogostejši simptomi pri neoperiranem raku želodca so obstrukcija prebavil, krvavitev in perforacija.

Kadar je pri bolniku ugotovljen rak želodca z oddaljenimi zasevki (M1) je kirurško zdravljenje z namenom ozdravitve večinoma odsvetovano. Pri teh bolnikih se najpogosteje odločamo za uvedbo paliativne kemoradioterapije, če bolnikovo stanje to omogoča. Že v času zdravljenja ali pa po zaključku le tega se osredotočamo predvsem na bolnikovo simptomatiko. Pri tem je pomembno sodelovanje različnih strok v zdravstvu, predvsem kirurgov, endoskopistov in interventnih radiologov.

Najpogostejši simptom neoperiranega raka v predelu želodca je ovirana prebavna pot zaradi tumorske mase ali zažetja prebavne cevi. Nivo obstrukcije je odvisen od lege tumorja in zato pri reševanju tega simptoma uporabljamo različne pristope. Pri tumorjih GE prehoda je prisotna disfagija, bolnik postopoma ne zmore uživati niti tekočin. Pri zažetju v predelu telesa želodca ali končnega dela je v ospredju bruhanje, občutek tiščanja v žlički in bolečine. Kasneje se lahko pojavi tudi

zlatenica kot posledica zapore žolčnih poti. Ukrepi, s katerimi omilimo težave so naslednji:

- **Endoskopska dilatacija** zožitve preko balona ali bužija. Pri tem pride do takojšnjega olajšanja simptomov, ki pa brez opornice traja le kratek čas.
- **Postavitev stenta** – opornice ob endoskopski dilataciji bistveno podaljša čas do ponovne zožitve. Na voljo so kovinski in plastični stenti, lahko prevlečeni s plastjo, ki preprečuje vrašcanje tumorja. Zapleti pri tem so perforacija prebavne poti, fistule in migracija stenta, še zlasti v primeru prevlečenih opornic. Po postavitvi stenta bolniki lahko takoj uživajo tekočine, krajša je doba okrevanja v primerjavi s kirurškim posegom. Ti posegi se lahko uporabljajo tako pri zožitvi GE prehoda kot tudi v gastroduodenalnem predelu.
- **Kirurška razrešitev** zožitve po navadi napravimo pri distalni obstrukciji želodca. Pri tem napravimo povezavo med jejunumom in prestenotičnim delom telesa želodca. Ti posegi so primerni za bolnike v dovolj dobrem splošnem stanju, ki dovoljuje operacijo in se zelo pogosto uporabljajo. Učinek je trajnejši od endoskopskih posegov.
- **Paliativna resekcija** želodca je rezervirana za bolnike v dobri splošni kondiciji in naj bi po nekaterih retrospektivnih raziskavah celo izboljšala preživetje teh bolnikov. Pri tem je treba seveda upoštevati, da ne gre za standardne postopke in da je izbor bolnikov najbrž tudi vplival na rezultate.
- **Ablativne tehnike** se uporabljajo pri malignih zožitvah GE prehoda pa tudi želodca, pri tem se poslužujemo različnih tehnik; argon plazma, lokalni laser, krioterapija (tekoči dušik), fotodinamična terapija, injiciranje kemoterapije ali čistega alkohola v tumorsko maso. Vsi ti postopki povzročijo lokalno nekrozo tumorja in njegovo zmanjšanje kar lahko vodi do izboljšanja simptomatike. Uporabljajo se lahko tudi pri preraščenih stentih in restenozah. Učinek teh postopkov traja običajno le od 4 – 8 tednov. Zapleti so tudi tu neredki, predvsem perforacija in tvorba fistul.

Krvavitev je drug pomembne zaplet napredovelega raka želodca, ki lahko ogroža pacientovo življenje. Bolnik lahko krvavi občasno v manjših količinah ali pa je krvavitev masivna in življenje ogrožujoča. V primeru krvavitve se lahko poslužujemo različnih načinov zdravljenja:

- **Endoskopska terapija** je prva metoda izbora, kjer s koagulacijskimi metodami zaustavljamo krvavitev (argon plazma, krioblacija, laserska terapija) ali pa endoskopsko klipanje krvaveče žile.
- **Embolizacija** tumorskega žilja s strani interventnih radiologov pride v poštev še zlasti pri masivni neobvladljivi krvavitvi.
- **Hemostiptično obsevanje** pri difuznih krvavitvah iz tumorja.

Rak želodca lahko perforira. Najprej težimo k manj invazivnim postopkom. Če bolnikovo splošno stanje omogoča in gre za manjšo perforacijo potem se odločimo za endoskopsko stentiranje. Pri večjih perforacijah in ogroženem bolniku je potrebno kirurško zdravljenje. Pri tem imamo več možnosti, glede na bolnikov stanje, stadij raka in mesto oz. velikost perforacije:

- **Prešitje** defekta in omentoplastika.
- **Klinasta resekcija** prizadetega dela želodca.

- **Gastrektomija** Nedavna metaanaliza je pokazala, da so imeli bolniki s perforacijo raka želodca boljše preživetje v primeru R0 resekcije, če je bila ta dosežena. Seveda pa je že sama perforacija tumorja slab napovedni dejavnik pri raku želodca in le redki bolniki so dobri kandidati za ta ukrep.

Glede na težave zaradi obstrukcije prebavnega trakta pri bolnikih z neresektibilnim rakom želodca pogosto pride do nezadostnega vnosa hranil. Pri obravnavi teh bolnikov je vedno potrebno v multidisciplinarni tim vključiti tudi ekipo za prehransko podporo in se dogovoriti za možne načine hranjenja. Pri bolnikih z rakom želodca, ki imajo obstruktivne motnje prebavil lahko uporabimo alternativne prehranske poti, ki zagotavljajo enteralno prehrano:

- **Gastrostoma** je primerna za bolnike z rakom GE prehoda in požiralnika, lahko je kirurško ali perkutano vstavljena (endoskopsko ali pa s pomočjo UZ). Občasno jo uporabljamo tudi za razbremenitev želodčne vsebine pri bolnikih z zaporo pilorusa oz. dvanajstnika.
- **Jejunostoma** je alternativna pot za vnos hranil pri maligni obstrukciji končnega dela želodca, vstavi se lahko odprto, laparoskopsko ali celo perkutano. Največkrat je uporabljena kot premostitvena hranilna pot med različnimi modalitetami zdravljenja in ne kot dokončna možnost.

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitev, bolečina, obstrukcija...), radikalno obsevanje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja ali sočasnih bolezni.

Obsevanje primarnega tumorja ali recidiva: Običajna frakcionacija je TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah. V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen, uporabimo konformno ali IMRT tehniko.

Zasevki v kosteh: režim obsevanja je 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy

Obsevanje CŽS: Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD=20-30 Gy v 4-10 frakcijah. V primeru oligometastatske bolezni v CŽS je lahko obsevanje pooperativno, v obsevalno polje je zajeto ležišče tumorja in/ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza je običajno TD=20-30 Gy na CŽS v 4-10 frakcijah in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno visokodozno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS.

Obsevanje jeter: v primeru bolečih jetrnih zasevkov, ki ne reagirajo na zdravljenje s kemoterapijo obsevamo cela jetra s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Obsevanje pljuč: v primeru dispneje, bolečine, krvavitve in drugih težav obsevamo zasevke, običajno z dvema ali več polji, s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Boleči oddaljeni zasevki kjerkoli drugje: obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal: V veljavi je protokol za akutno paraparezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

LITERATURA

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
2. National Comprehensive Cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer [e-knjiga]. Version 2.2020. Pridobljeno 10.7.2020 s spletne strani: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2019. Pridobljeno s spletne strani: <https://gco.iarc.fr/today>.
5. ECIS - European Cancer Information System. Brussels: Joint Research Centre, European Commission. Pridobljeno s spletne strani: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
6. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55. doi: 10.1515/raon-2017-0008.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391:1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
8. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld A. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2018.
9. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2015; 137(3): 598–606. doi: 10.1002/ijc.29411.
10. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2020 Sep;35(9):1495–1502. doi: 10.1111/jgh.15037.
11. IARC/WHO. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. Pridobljeno s spletne strani: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/Helicobacter_pylori_Eradication.pdf
12. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018;87(3/4):176–190. doi: 10.6016/ZdravVestn.2615.
13. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F, Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Fam Cancer* 2019; 18(3):363–367. doi: 10.1007/s10689-019-00127-7.
14. Hebbard P, Schrader K A. Hereditary diffuse gastric cancer. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2020. Pridobljeno 10.7.2020 s spletne strani: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-diffuse-gastric-cancer>.
15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, urednik: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2016.
16. Bosman FT, Carneiro F, Ralph H. Hruban, Teise N, uredniki. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
17. WHO classification of tumors: Digestive system tumors, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
18. Shi C, Berlin J, Branton PA, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Hofstetter WL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. Washington, College of American Pathologists, 2017. Pridobljeno s spletne strani: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-stomach-17protocol-4000.pdf>.
19. Grabsch HI, Mapstone NP, Novelli M. Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. London: The Royal College of Pathologists, 2018. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>.
20. Gastric Cancer structured Reporting Protocol. 2nd ed. Surry Hills: The Royal College of Pathologists of Australasia, 2020. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/28e69978-d362-4500-907a-f40b5bae33f9/Protocol-gastric-cancer.aspx>.
21. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(19):2979–90. doi: 10.3748/wjg.v12.i19.2979.
22. Mansfield P F. *Surgical management of invasive gastric cancer*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2020. Pridobljeno 10.7.2020 s spletne strani <https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer>.
23. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829–54. doi: 10.1055/s-0034-1392882.
24. Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second ed.). *Dig Endosc*. 2021 Jan;33(1):4–20. doi: 10.1111/den.13883.
25. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016 Jul;19(3):968–76. doi: 10.1007/s10120-015-0530-z.
26. Guner A, Yildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:58. doi: 10.21037/tgh.2019.08.03.

27. Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? *Surg Oncol* 2019;28:159-166. doi: 10.1016/j.suronc.2019.01.005.
28. Gamboa AC, Winer JH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers (Basel)* 2019 Oct 26;11(11). doi: 10.3390/cancers11111662.
29. van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Koemans WJ, Sikorska K, Grootsholten C, Los M, et al. Treatment of PERItoneal disease in Stomach Cancer with cytOreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *Br J Surg.* 2020 Oct;107(11):1520-1528. doi: 10.1002/bjs.11588.
30. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2010 Aug;36(8):709-17. doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.023.
31. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
32. Cerović O, Hren I, Knap B, Kompan L, Lainščak M, Lavrinec J, et al. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2006. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.gov.si teme/varovanje-in-krepitev-zdravja>.
33. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, Zhao J, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 2016 Aug;42(8):1176-82. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.029.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Palliative Care. Version 1.2018. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network, 2017. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.nccn.org/guidelines/>
35. Državni program paliativne oskrbe. Ljubljana, Ministrstvo za zdravje, 2010. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.gov.si/assets/Ministrstva/MZ/DOKUMENTI/pomembni-dokumenti/47cbef2cb3/Drzavni-program-paliativne-oskrbe.pdf>
36. Schrijvers D, Cherny NI; ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii138-42. doi: 10.1093/annonc/mdu241.

© 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/>

Errata: Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenje raka v Republiki Sloveniji

Errata: Estimation of requirements of human resources for cancer treatment in the Republic of Slovenia

doi:10.25670/oi2021-021on

Re: Lokar K, Bernot M, Ebert Moltara M, Marc Malovrh M, Pribaković Brinovec R, Skela Savič B, et al. Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji. Onkologija 2020;24(2):24-32. doi.org/10.25670/oi2020-009on.

V tabelah 2 in 3 v članku Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji (Onkologija letnik XXIV, št. 2, december 2020) je bilo objavljenih nekaj napak.

Pravilni tabeli objavljamo ponovno. Popravljen je tudi spletna verzija izdaje. Avtorji se opravičujejo za neljubo napako.

Tabela 2: Ocena kadrovskih potreb za zdravljenje raka z obsevanjem

Zdravljenje raka z obsevanjem	Število kadra (bruto)	Rak debelega črevesa in danke			Rak dojke			Rak pljuč		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1468	1303	1209	1400	1490	1718	1521	1509	1744
	Optimalna utilizacija RT (%)	25	25	25	87	87	87	77	77	77
	Število bolnikov z RT zdravljenjem	367	326	302	1218	1296	1495	1171	1162	1343
	Radioterapevti	3	3	2	8	9	10	8	8	9
	Fiziki*	3	3	2	9	10	11	9	9	10
	Dozimetristi*	1	1	1	5	5	6	5	5	6
	RTG inženirji*	7	6	6	22	23	26	22	22	25
	Medicinske sestre v hospitalu	1	1	1	1	1	1	7	7	8
	Število kadra (bruto)	Rak prostate			Ostali raki			Vsi raki		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1690	1798	2281	8993	9641	11542	15072	15725	18478
	Optimalna utilizacija RT (%)	58	58	58	39	39	39	48	48	48
	Število bolnikov z RT zdravljenjem	980	1043	1323	3499	3721	4407	7235	7548	8870
	Radioterapevti*	7	8	10	23	25	30	49	52	61
	Fiziki*	7	8	10	25	27	32	52	54	64
	Dozimetristi*	4	4	5	14	15	18	30	31	37
	RTG inženirji*	18	19	24	64	69	82	137	143	168
	Medicinske sestre v hospitalu	1	1	1	26	28	33	36	37	44

* Izračuni za polni delovni čas

 Opazovane vrednosti
 Napovedane vrednosti

** Vsi raki razen raka debelega črevesa in danke, raka dojke, raka pljuč in raka prostate

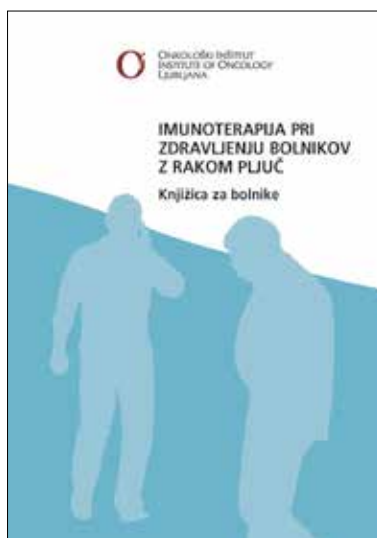
Tabela 3: Ocena kadrovskih potreb za zdravljenje raka z zdravili

Sistemsko zdravljenje raka	Število kadra (bruto)	Rak debelega črevesa in danke			Rak dojke			Rak pljuč		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1468	1303	1209	1400	1490	1718	1521	1509	1744
	Optimalna utilizacija sistemske th. (%)	59	59	59	70	70	70	73	73	73
	Število bolnikov s sistemskim zdravljenjem	866	768	713	980	1043	1203	1110	1102	1273
	Internist onkolog	9	8	8	10	11	12	12	12	14
	Medicinske sestre	12	11	10	13	14	16	16	16	18
	Farmacevti	1	1	1	3	3	4	3	3	3
	Farmacevtski tehniki	3	3	3	4	4	5	4	4	5
	Število kadra (bruto)	Rak prostate			Ostali raki			Vsi raki		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1690	1798	2281	8993	9641	11542	15072	15725	18478
	Optimalna utilizacija sistemske th. (%)	30	30	30	53	53	53	55	55	55
	Število bolnikov s sistemskim zdravljenjem	507	539	684	4766	5110	6117	8290	8562	9990
	Internist onkolog	5	5	7	49	52	62	86	90	106
	Medicinske sestre	7	7	10	64	69	82	112	116	137
	Farmacevti	1	1	1	10	11	13	17	18	21
	Farmacevtski tehniki	2	2	3	19	21	25	33	35	41

* Vsi raki razen raka debelega črevesa in danke, raka dojke, raka pljuč in raka prostate

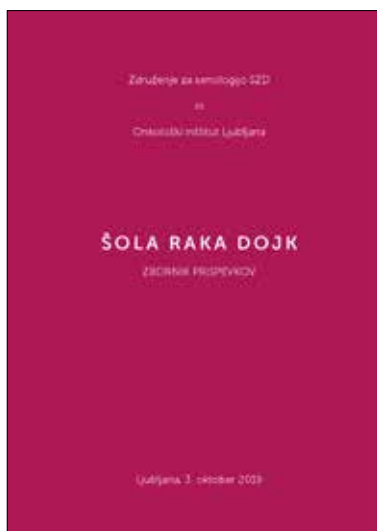
 Opazovane vrednosti
 Napovedane vrednosti

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

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



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

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



PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

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



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



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

Znanje, kakovost, uporabnost:

70 LET REGISTRA RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

Register raka Republike Slovenije, ki že od svoje ustanovitve deluje na Onkološkem inštitutu, letos praznuje 70-letnico delovanja. Slovenski Register raka je eden najstarejših in najboljših populacijskih registrov raka v Evropi in svetu. S kakovostnimi podatki o bremenu raka v državi je ena najbolj popolnih zdravstvenih zbirk podatkov v Sloveniji in izhodiščna strokovna točka za pripravo nacionalnih programov obvladovanja raka, ki prispevajo k preprečevanju in zgodnjemu odkrivanju raka ter k izboljšanju zdravljenja, preživetja in kakovosti življenja za vse bolnike z rakom.

V zadnjih letih je poudarek strokovnega dela v večji meri posvečen spremljanju kakovosti obravnave in kakovosti preživetja bolnikov z rakom. V ta namen je Register raka pričel z vzpostavitvijo kliničnih registrov za 5 najpogostejših rakov, ki zbirajo natančnejše podatke o vrsti bolezni in načinu diagnostike ter o postopkih zdravljenja in odzivu na zdravljenje. Pri tem Register raka služi tudi kot vzor za vzpostavitev podobnih mehanizmov spremljanja kakovosti obravnave za druge bolezni v Sloveniji.

Visok jubilej je Register raka uradno obeležil 2. oktobra 2020 z organizacijo slavnostnega strokovnega simpozija s podelitvijo zahvalnih plaket zaslužnim sodelavcem. Dogodek z neposrednim video prenosom je potekal na Ljubljanskem Gradu, pod pokroviteljstvom predsednika Republike Slovenije g. Boruta Pahorja.

Ključne mejnike v 70-letnem delovanju je Register raka zbral v interaktivni časovnici, ki jo najdete na tej povezavi: www.onko-i.si/70-let-registra-raka/casovnica/.

Register raka je izdal tudi posebno publikacijo 70 let Registra raka: Znanje, kakovost, uporabnost, v kateri je zajet zgodovinski pregled razvoja in dela slovenskega registra raka, z opisi pomembnih dosežkov ter dosedanjih vodij.



Ustanovitev Registra raka

Na Onkološkem inštitutu ustanovljen Register raka Ljudske Republike Slovenije.

V Uradnem listu Ljudske Republike Slovenije 21. 3. 1950 izide prvi pravni akt - Odbreda o obvezni prijavi in kontroli rakavih bolnikov (št. 10/50).

Ustanoviteljica in vodja je prof. dr. Božena Ravnihar.

1950

Prof. dr. Božena Ravnihar

Slovenski register raka kot prvi izdal članek, ki je uspel pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka

Na otvoritvenem predavanju letošnje osrednje konference Registrov raka (National Cancer Registrars Association 46th Annual Educational Conference 2020) je bil članek sodelavcev Registra raka RS **Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results** razpoznan kot prvi, s katerim so uspeli pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka:

Zadnik, V., Mihor, A., Tomšič, S., Žagar, T., Bric, N., Lokar, K., & Oblak, I. (2020). *Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results*. *Radiology and Oncology*, 54(3), 329-334.

Dostopno na: <https://www.radioloncol.com/index.php/ro/article/view/3507>

PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM

ZBOLELIH V LETIH 1997–2016 V SLOVENIJI

Vesna Zadnik
Katarina Lokar

Tina Žagar
Amela Duratović Konjević

Sonja Tomšič
Branko Zakotnik

Publikacija Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji je na voljo tudi na spletu: www.onko-i.si/rrs.

Dostopna je tudi v angleškem jeziku.



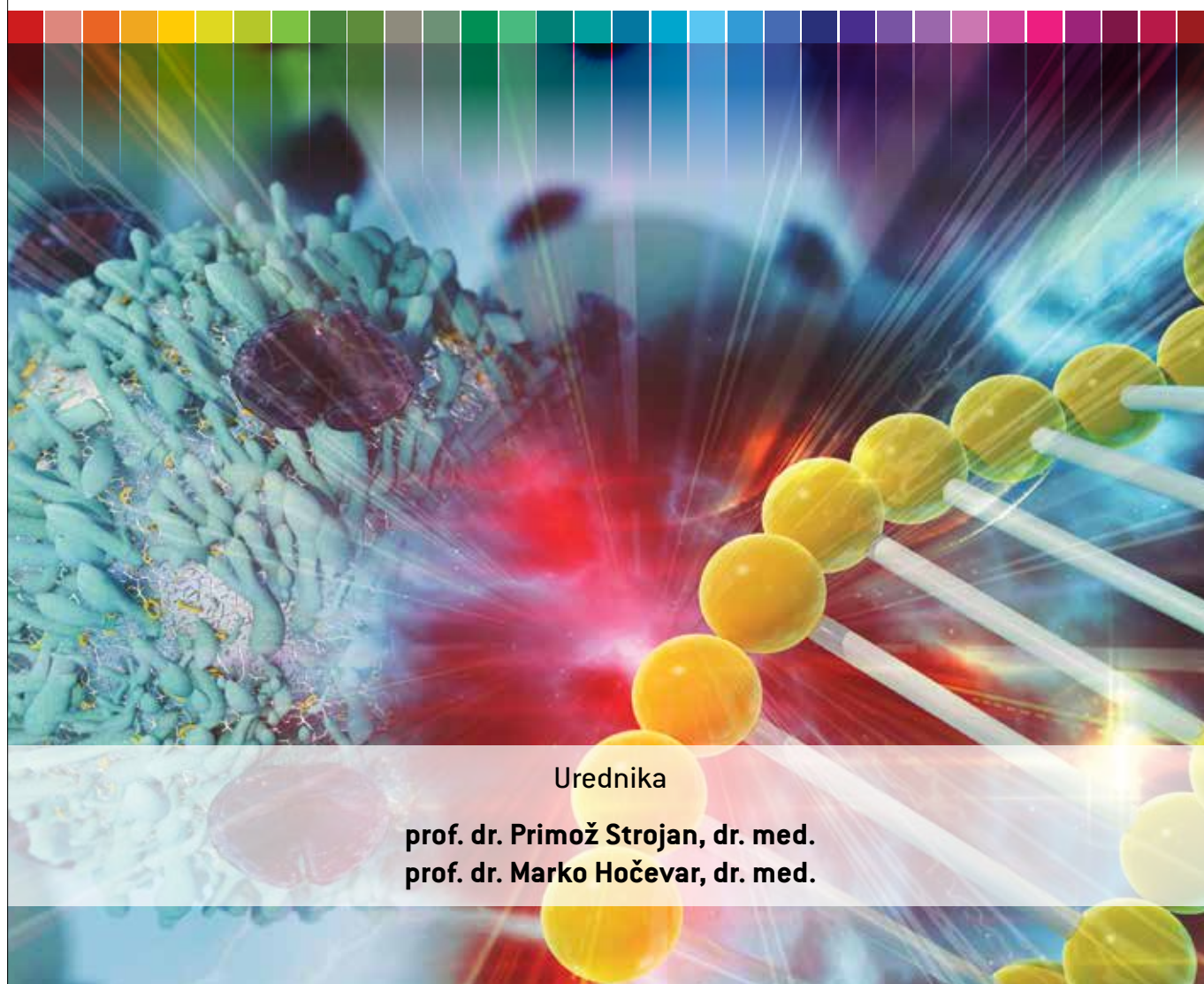


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevár, 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/

*80 let Onkološkega
inštituta Ljubljana*

1938
2018

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVİJE

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

I.04 Strokovni članek

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

Naslovna stran

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

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

Naslov

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

Avtorstvo

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

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

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

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

Izvleček

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

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

Ključne besede

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

Navajanje literature

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

Uporabljamo **vancouverški način citiranja**.

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

Primeri za citiranje literature:

Primer za knjigo:

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

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

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

Primer za poglavje iz knjige:

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

Primer za članek iz revije:

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

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

Primer za članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

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

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

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

Primer za članek iz zbornika referatov:

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

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

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

Primer za elektronske vire:

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

Primer za zaključeno znanstveno zbirko podatkov:

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

Tabele

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

Slike, ilustracije in fotografije

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

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

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 plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

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

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

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis 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 6.5.2020

Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli dve ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo so izvršili dodatno spreminjanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstveni delavci napovedajo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab derukstekana. Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislin, kot ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovarij kitajskega hrčka) in je prek receptivnega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na DXd, ki je derivat eksatekana in zaviralec topoisomerase I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitol 80.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli dve ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo Enhertu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z zdravili, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da je zdravilo, ki se pripravljajo in daje, res zdravilo Enhertu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enhertu se ne sme zmešati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3+ na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi in situ hibridizacije (ISH) ali fluorescenčne in situ hibridizacije (FISH), ocenjeno z in vitro diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerek zdravila Enhertu dajejo kot 30-minutne infuzije. Za profilakso ali obvladovanje se bolniku smejo dati antiemetiki, skladno z lokalno klinično prakso in prenašanjem pri bolniku. Nitrotr infundiranja zdravila Enhertu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enhertu trajno ustaviti. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajema začasno prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enhertu, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enhertu se odmerek ne sme več posvorno povečati. **Načrt zmanjševanja odmerka:** Začetni odmerek je 5,4 mg/kg, prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinite zdravljenje. **Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enhertu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis (asimptomatska ILD/asimptomatski pneumonitis (stopnja 1), simptomatska ILD/simptomatski pneumonitis (stopnja 2 ali višja)), nevropatija (stopnja 3 (manj kot 1,0-0,5 x 10⁹/l), stopnja 4 (manj kot 0,5 x 10⁹/l)), febrilna nevropatija (absolutno število nevritičev manj kot 1,0 x 10⁹/l in telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), zmanjšan izlivi delcev levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). **Zakasnjen ali izpuščen odmerek:** Če se načrtovani odmerek zakasni ali izpusti, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, brez čakanja na naslednji načrtovani cikel. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebna populacije:** **Starost:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilaganje odmerka zdravila Enhertu ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CLcr] ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CLcr ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo incidenco ILD stopnje 1 in 2. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgorje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 1,5$ -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Zato je treba te bolnike natančno spremljati. **Način uporabe:** Zdravilo Enhertu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enhertu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Intersticijska pljučna bolezen/pneumonitis:** Pri zdravilu Enhertu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in/ali pneumonitisa. Nekateri primeri so bili smrti. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ILD/pneumonitisa. Dokaz je, da ILD/pneumonitis je treba takoj prepoznati. Bolnike s sumom na ILD/pneumonitis je treba oceniti z radiografskimi posnetki, najbolje z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmisлити o posvetu s pulmologom. **Nevropatija:** V kliničnih študijah z zdravilom Enhertu so poročali o primerih nevropatije, vključno s primeri febrilne nevropatije. Pred uvedbo zdravila Enhertu in pred vsakim odmerkom ter vsako, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krvno sliko. Morda bo treba začasno prekiniti dajanje zdravila Enhertu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevropatija. **Zmanjšanje izlivi delcev levega prekata:** Pri zdravljenju anti-HER2 so poročali o zmanjšanem izlivi delcev levega prekata (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ekokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zdravljenje z zdravilom Enhertu je treba trajno ustaviti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enhertu je treba trajno ustaviti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. **Embrijsko-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enhertu lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se da nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter: Zdravilo Enhertu je treba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter dajati previdno. **MESEČNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILKE INTERAKCIJE:** Pri sočasnem dajanju trastuzumab derukstekana z zdravili, ki so zaviralci CYP3A ali OATP1B ali prenašalcev P-gp, odmerka ni treba prilagajati. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** **Nosečnost:** Dajanje zdravila Enhertu nosečnicam se ne priporoča. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zanosí med zdravljenjem z zdravilom Enhertu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželene učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. Odklopi se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Enhertu, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Nemenskih študij plodnosti s trastuzumab derukstekanom niso izvedli. Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan ali njegovi presnovni produkti izločajo v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semena. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu ne smejo zmrzniti ali darovati semena. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: okužba zgornjih dihal, nevropatija, anemija, levkopenija, limfopenija, trombocitopenija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, glavobol, emetisa, suhe oči, intersticijska pljučna bolezen, kašelj, epistaksa, navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, dispneja, alopecija, izpuščaj, utrujenost, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zmanjšan izlivi delcev. **Pogosti:** febrilna nevropatija, reakcije povezane z infuzijo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Ziehlstrasse 48, 81379 München, Nemčija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 30. 4. 2021 (SI-1514) REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE: H Zdravilo Enhertu v Sloveniji še ni razvračeno na listo zdravil. Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited. Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.**



vsak dan
Verzenios[®]
abemaciclib
dvakrat na dan

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

Verzenios + fulvestrant v 1. in 2. liniji¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pneumonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba 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). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti).

Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z 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 malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pneumonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močan zaviralec CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. In vivo lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevgija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti:** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. **Datum zadnje revizije besedila:** 19.7.2021. **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 19.7.2021. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 10.4.2020. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 10.4.2020.

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

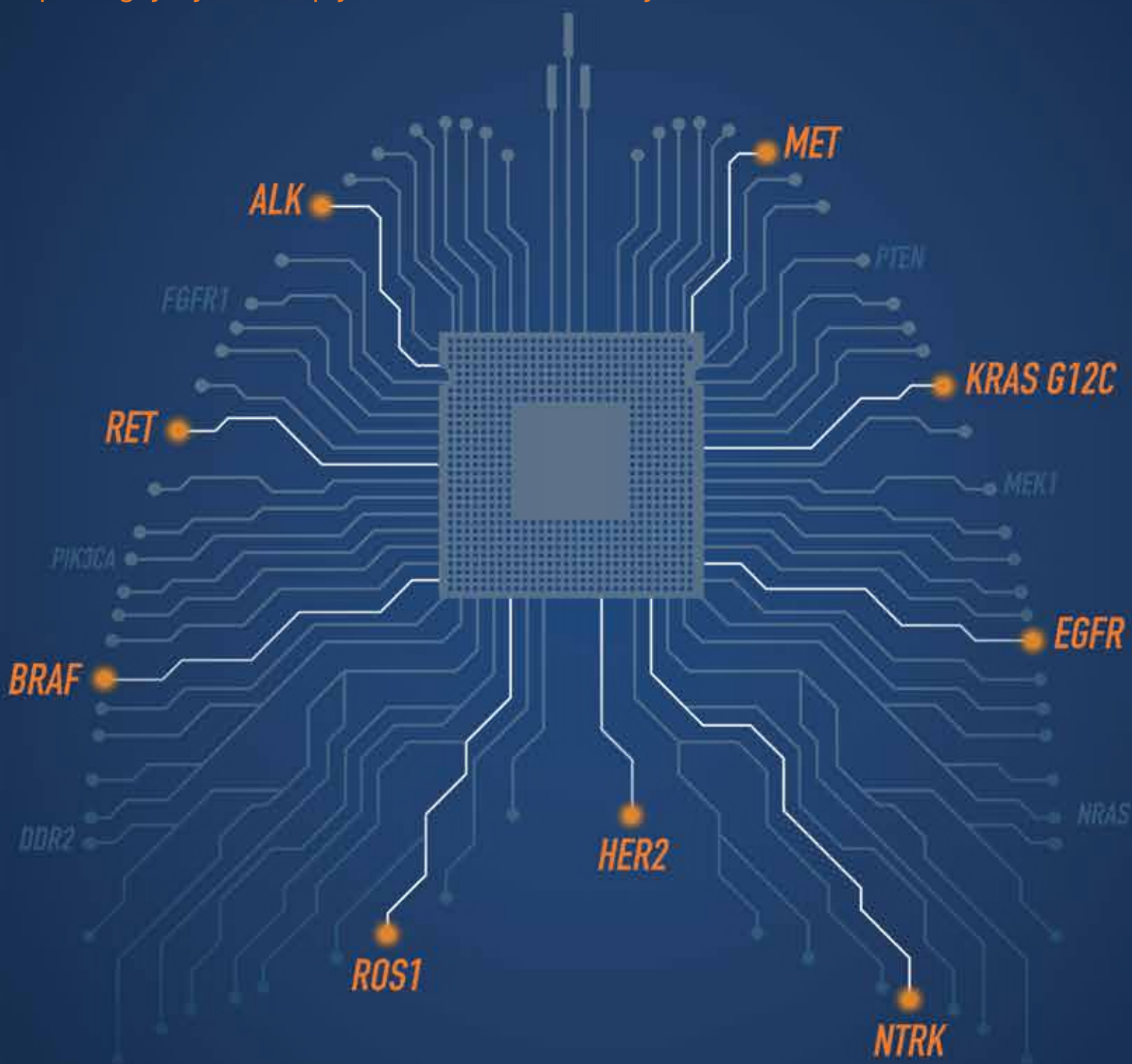
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0118, 15.10.2021, Samo za strokovno javnost.

Lilly

DODAJAMO MOČ TARČNEMU ZDRAVLJENJU NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ

Desetletja inovacij tarčnega zdravljenja pomagajo ljudem s pljučnim rakom živeti dlje.



Tagrisso

Prelomnica v zdravljenju

Lokalno napredovali ali metastatski NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije

38,6 vs 31,8 mesecev
mediana OS za zdravilo Tagrisso
v primerjavi z gefitinibom/erlotinibom v raziskavi FLAURA;
R0g = 0,80 (95,05% IZ: 0,641, 0,997; p=0,0462)¹

Resektabilni NSCLC, katerega EGFR ima Del19 ali L858R

80% zmanjšanja verjetnost
ponovitve bolezni ali smrti
v primerjavi s placebom v raziskavi ADAURA
R0g = 0,20 (99,12% IZ: 0,14, 0,30; p<0,001)²

OS...celokupno preživetje; EGFR... receptor za epidermalni rastni faktor; NSCLC...nedrobnocelični rak pljuč; m....mesece; R0g...razmerje ogroženosti

ZDRAVILO TAGRISSE JE KOT MONOTERAPIJA INDICIRANO ZA:

- adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).
- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije.
- zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR.

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.

TAGRISSE 40 mg filmsko obložene tablete / **TAGRISSE 80 mg** filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg osimertiniba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tagrisso je kot monoterapija indicirano za: • adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R) • prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Pri odločanju o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacije EGFR (v vzorcih tumorja pri adjuvantnem zdravljenju in v vzorcih tumorja ali plazme pri lokalno napredovalim ali metastatskem raku) z uporabo validirane testne metode. Omerjanje: Priporočeni odmerek je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravilo jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje, daljšega od 3 let, niso preučili. Bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom pljuč morajo zdravilo jemati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tagrisso, ga mora vzeti, razen če je do naslednjega odmerka že manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Prilagodite odmerek: Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je treba odmerek zmanjšati na 40 mg enkrat na dan. Smernice za zmanjšanje odmerka v primeru neželenih učinkov/toksičnosti so navedene v preglednici v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto je treba zaužiti celo z vodo in se je ne sme drobiti, lomiti ali gristi. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Sentinzelne se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPOMORILO IN PREDVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločanju o uporabi zdravila TAGRISSE za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja je pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (delecije eksona 19 (Ex19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). V kliničnem laboratoriju je treba opraviti validirano preiskavo tumorske DNK (dobljene iz vzorca tkiva, ali tumorske DNK v obtoku (ctDNA - circulating tumor DNA), dobljene iz vzorca plazme). Določite prisotnost mutacije EGFR (aktivirajoče mutacije EGFR pri prvi liniji zdravljenja ali mutacije T790M po napredovanju bolezni med zdravljenjem ali po zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor) v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom TAGRISSE. A če je uporabljena preiskava za ctDNA iz plazme in je izvid negativen, je priporočljivo opraviti še preiskavo tkivnega vzorca. Če je le mogoče. Pri preiskavi vzorca plazme namreč obstaja možnost lažno negativnih rezultatov. Uporabiti se sme le robustne, zanesljive in obdobje preskave z dokazano uporabnostjo za določanje stanja mutacije EGFR v tumorski DNK (iz vzorca tkiva ali plazme). O intersticijski boleznii pljuč (IBP) ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 37 % od 1479 bolnikov, ki so v študijah ADAURA, FLAURA in AURA prejeli zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalnega ali metastatskega raka so poročali o petih smrtih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 10,49 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 1,6 % in pri neazijskih bolnikih 2,5 %. Vse bolnike z akutnim nastankom in/ali nepojenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) je treba skrbno pregledati, da bi izključili IBP. V času preiskovanja teh simptomov je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če je diagnosticirana IBP, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tagrisso in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno. Ponovna uvedba zdravila Tagrisso pride v poštev le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Stevens-Johnsonov sindrom: V povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISSE so poročali o redkih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznajati z znaki in simptomi SJS. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SJS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSE nemudoma prekiniti ali končati. Podaljšanje intervala QTc: Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tagrisso, se pojavi podaljšanje intervala QTc. Takšno podaljšanje lahko poveča tveganje za ventrikularno tahiaritmijo (npr. torsade de pointes) ali nenadno smrt. V študijah ADAURA, FLAURA ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma. Uporabi osimertiniba se je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT izogniti, če je le mogoče. O rednih kontrolah elektrokardiograma (EKG) in elektrolitov je treba razmisliti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami in prejemnikih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki se jim interval QTc podaljša preko 500 msec na vsaj 2 ločenih posnetkih EKG, in ga ne uporabljajte, dokler ni interval QTc manj kot 481 msec oziroma do njegove vrnitve na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščni interval QTc 481 msec ali več. Potem začnite zdravilo Tagrisso znova uporabljati v manjšem odmerku. Trajno ukinite zdravljenje z osimertinibom, če se bolniku pojavi podaljšanje intervala QTc v kombinaciji s čimer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Spremembe v krilovitosti srca: V kliničnih preskušanjih se je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF "left ventricular ejection fraction") za > 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 3,2 % (40/1233) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSE, ki so imeli LVEF izmerjen izhodiščno in vsaj se enkrat med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki prizadejajo LVEF, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF izhodiščno in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V s placebom nadzorovanem preskušanju adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za > 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,6 % (5/323) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSE, in 1,5 % (5/331) bolnikov, zdravljenih s placebom. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študijah ADAURA, FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer vnetje očesa, solzenje, občutljiv vid, bolečine v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specialistu oftalmologu. Starost in telesna masa: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z telesno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za pojav neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **NEŽELENI DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Mečni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost osimertinibu. Osimertinib lahko poveča izpostavljenost substratom BCRP in P-glikoproteina (P-gp). Študije in vitro so pokazale, da poteka presnova 1. faze osimertiniba predvse s CYP3A4 in CYP3A4. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da ni verjetno, da bi zaviralci CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin) in zdravila Tagrisso priporočljivo izogniti. Izpostavljenost osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmeri induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogniti, če je mogoče. Kliničnih podatkov, ki bi omogočali priporočilo za prilagoditev odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasna uporaba Sentinzelne je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in rosuvastatina ter ostalih zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od BCRP in imajo opek terapevtski indeks (npr. digoksin, dabigatran, in aliskiren), je treba skrbno spremljati glede znakov spreminjanja prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu. **NEŽELENI UČINKI:** Podatki iz treh randomiziranih študij III. faze (ADAURA - adjuvantno zdravljenje, FLAURA - prva linija in AURA3 - le druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURAx in AURA2 - druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA1 - prva linija ali več) povzemajo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1479 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in pozitivno mutacijo EGFR. Večina neželenih učinkov je bila glede na resnost 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili driska (47 %) izpuščaj (45 %), paronihija (33 %), suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 10 % in 4. stopnje 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odmerek zmanjšali 3,4 % bolnikom. Ukinitve uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 4,8 %. Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšani apetit, driska, stomatitis, izpuščaj, suha koža, paronihija, srbenje ter zmanjšano število levkocitov, limfocitov trombocitov in nevтроfilov. Pogosti neželeni učinki: epistaksa, intersticijska bolezen pljuč, alopecija, urtikacija, sindrom palmarno-planterar eritrodizestezije, zvišanje ravnih kreatinina v krvi. **VRSTA IN VSEBINA ODOJINE:** AURA perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek. Skatle z 28 x 1 tableto (4 pretisni omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** maj 2021 (S1-1632) **INETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-161 85, Soderlalte, Švedska

Zdravilo Tagrisso v Sloveniji **ni** razvrščeno na listo zdravil za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R). 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.

 **TAGRISSE®**
osimertinib

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tagrisso maj 2021

2. Wu YL, Tsouli M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1771-1723.

Sma za strokovno javnost. Informacije pripravljene avgusta 2021.

S1-1632

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.¹⁻³

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

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

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

podaljša interval QT. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasnih uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasnih uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasnih uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasnih uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotiroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevizija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaj, srbenje, alopecija, TEN, zlomi, artralgijska, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 10. junij 2021

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

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. Supplementary information.

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

Erleada®
(apalutamid) tablete

Prevezemite nadzor nad KLL, MCL in WM z zdravilom IMBRUVICA®1-6



ENA TABLETA ENKRAT NA DAN DOMA

Dolgotrajno izboljšanje preživetja po 8 letih spremljanja.²⁻³

Poznan in obvladljiv varnostni profil.²⁻⁶

Enostavno, enkrat dnevno jemanje zdravila na domu.¹

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen

pharmacyclics®
An AbbVie Company

imbruvica®
(ibrutinib) tablete

Izkušnje, na katere
se lahko zanesete

KLL=kronična limfocitna levkemija; MCL=limfom plaščnih celic; WM=Waldenströmova makroglobulinemija.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: IMBRUVICA 140 mg/280 mg/420 mg/560 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: 140/280/420 ali 560 mg ibrutiniba, brezvodni kolidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmeloizat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat (E487), povidon; filmska obloga: makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172 - 140, 420 in 560 mg), rdeči železov oksid (E172 - 280 in 560 mg) Indikacije: *Kot samostojno zdravilo*: zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma plaščnih celic (MCL) ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni, zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prejeti vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemioterapijo. *Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji* z obnuzumabom za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno neozdravljivo kronično limfocitno levkemijo (KLL)/z bendamustinom in rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeti vsaj eno vrsto zdravljenja; samostojno zdravilo indicirano. *V kombinaciji* z rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov z WM. Odmerjanje: Zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablete se ne sme drobiti ali žvečiti. Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil. MCL: priporočeni odmerek je 560 mg enkrat na dan. KLL (samostojno ali v kombinaciji) in WM: priporočeni odmerek je 420 mg enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oz. dokler bolnik zdravilo preneša. Pri odmerjanju tega zdravila v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti ibrutinib pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar ju je treba vzeti na isti dan. Podrobna navodila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov in za prilagajanje odmerkov v primeru sočasne uporabe z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 in ob pojavu hematološke toksičnosti so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razpored. Bolnik naj ne jemlje dodatnih tablet, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba pripravkov rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o krvavitvah s trombotično opozorilo ali brez nje (vključno s manjšimi hemoragičnimi dogodki (podplutbe, krvavitve iz nosu, petehije) ter večjimi krvavitvami (gastrointestinalna in intrakranialna krvavitve, hematurnija)). Sočasno se ne sme jemati varfarina in drugih antikoagulantov vitamina K. Izogibati se je treba prehranskim dopolnilom (npr. pripravki ribjega olja ali vitamina E). Pri sočasnem zdravljenju z antikoagulantmi je potrebna posebna previdnost. Zdravila se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni (odvisno od vrste kirurškega posega in tveganja za krvavitve) pred kirurškim posegom in po njem. Poročali so o primerih levkostaze. Po prekinitvi zdravljenja z ibrutinibom so poročali o primerih rupture vranice. Veliko število cirkulirajočih limfocitov (> 400.000/mikroliter) lahko pomeni povečano tveganje; treba je razmisлити o začasni prekinitvi jemanja zdravila, bolnika skrbno spremljati in po potrebi uvesti podpirne ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo. Opažali so okužbe; bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, nevtropenije in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe razmislite o standardnih ukrepih za njihovo preprečevanje. Po uporabi ibrutiniba so poročali so o primerih invazivnih glivičnih okužb, vključno s primeri aspergiloze in drugih okužb s *Pneumocystis jirovecii*. Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja so poročali o PML, vključno s smrtnimi primeri. PML je treba upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali s poslabšanjem obstoječih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov. Če obstaja sum za PML, je treba opraviti diagnostične preiskave in zdravljenje prekiniti dokler ni izključena. Pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom so se pojavili primeri hepatotoksičnosti, reaktivacije virusa hepatitisa B in primeri hepatitisa E, ki so lahko kronične narave, prišlo je tudi do odpovedi jeter, vključno s smrtnimi izidi. Pred uvedbo zdravila je treba preveriti delovanje jeter in prisotnost virusa hepatitisa. Poročali so tudi o citopenijah, zato je treba enkrat mesečno določati celotno krvno sliko. Pri bolnikih, ki so jemali ibrutinib po poročilih o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega popuščanja. Zaradi možnosti pojava srčnih bolezni, vključno s srčnimi aritmijami in srčnim popuščanjem je treba vse bolnike občasno klinično pregledati. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti, pred ponovno uvedbo je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem. Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi aritmije ali se na novo pojavi zadihanost, omotica ali omedlevica, je treba klinično pregledati in jim po potrebi posneti EKG. Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antikoagulantmi, je treba razmisлити o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem, je treba temeljito oceniti tveganje za tromboembolične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmisлити o skrbno nadzorovanem zdravljenju z antikoagulantmi Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja. Pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo so poročali o primerih ILD. Bolnike spremljajte glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja in upoštevati smernice za prilagajanje odmerjanja. Pri bolnikih, ki so prejemali ibrutinib so poročali o primerih cerebrovaskularnega insulta, prehodnega ishemičnega napada in ishemične možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez njih. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja do pojava ishemičnih žilnih bolezni osrednjega

živčevja večina minilo nekaj mesecev. Bolnike z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja je treba skrbno spremljati zaradi večjega tveganja za pojav sindroma razpada tumorja. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava nemelanomskega kožnega raka. Bolnikom, ki prejemajo ibrutinib, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil. Poročali so tudi o primerih hemofagocitne limfohistiocitoze, vključno s smrtnimi primeri. Pri sočasni uporabi z zmernimi/močnimi zaviralci CYP3A4 lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in večjega tveganja za pojav toksičnosti, pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 pa do zmanjšane izpostavljenosti in tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 izogibati. O sočasni uporabi lahko razmisлити samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Pri bolnikih, ki morajo jemati zaviralec CYP3A4, je treba skrbno spremljati morebitne znake toksičnega delovanja zdravila; pri tistih, ki jemljejo induktorje CYP3A4 pa znake pomanjkanja učinkovitosti. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Interakcije:** Sočasna uporaba z zdravili, ki močno/zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih/zmernih zaviralcev CYP3A4, je treba odmerek zdravila Imbruvica prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila), bolnike pa skrbno spremljati. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem se je treba izogibati uživanju grenik in sevilkih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Imbruvica z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi. Razmisлити velja o uporabi drugih učinkovin, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Zdravilo se lahko sočasno uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Topnost ibrutiniba je odvisna od pH, zato lahko zdravila, ki zvečajo pH v želodcu (npr. zaviralci protonске črpalke), zmanjšajo izpostavljenost ibrutinibu. *In vitro* ibrutinib zavira P-glikoprotein in BCRP, zato je treba substrat P-glikoproteina in BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno (npr. digoksin, metotreksat) jemati najmanj 6 ur pred oz. najmanj 6 ur po odmerjanju zdravila Imbruvica. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP (rosuvastatin). V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignimi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, 2 tedensko zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko oralnih kontraceptivov (etiniletradiol in levonorgestrel), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila ne smete uporabljati pri nosečnicah. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem. Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželeni učinki:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, sinusitis, sepsa, kriptokokna/pnevmocistična okužba, okužba z aspergilusom, reaktivacija hepatitisa B, nemelanomski kožni raki, okužba sečil, okužba kože, nevtropenija, trombocitopenija, limfocitoza, anemija, febrilna nevtropenija, levkocitoza, sindrom levkostaze, ILD, dehidracija, hiperurikemija, sindrom razpada tumorja, omotičnost, glavobol, periferna nevtropatija, cerebrovaskularni insulti, prehodni ishemični napad, ishemična možganska kap, zamegljen vid, očesna krvavitev, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahiaritmija, krvavitve, podplutba, petehije, subduralni hematomi, krvavitve iz nosu, diareja, bruhanje, stomatitis, navzea, obstrukcija, suha usta, odpoved jeter, izpuščaj, angioedem, panikultis, nevrofilične dermatoze, urtikarija, eritem, lomljenje nohtov, Stevens-Johnsonov sindrom, artalgija, mišičnoskeletne bolečine, zvišana telesna temperatura, periferni edem, zvišanje kreatinina v krvi (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) Način in režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. Imetnik DžP: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija Predstavnik Imetnika DžP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Datum zadnje revizije besedila: 20. 08. 2021

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

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMBRUVICA® (ibrutinib).
2. Byrd JC et al. Clin Cancer Res. 2020 Aug 1;26(15):3918-3927.
3. Burger JA, et al. Leukemia 2020;34(3):787-798.
4. Munir T, et al. Am J Hematol 2019;94(12):1353-1363.
5. Treon SP, et al. Haem Onc 2019;37(52):184-185.
6. O'Brien S, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(10):648-657.

SKRAJŠAJTE ČAS ZDRAVLJENJA NA 3–5 MINUT¹.

Poslovite se od dolgotrajnih infuzij. Tukaj je DARZALEX® SC!



V primerjavi z dolgotrajnimi infuzijami IV oblike zdravila, DARZALEX® SC skrajša čas zdravljenja v le 3-5 minutno subkutano aplikacijo, pri tem pa zagotavlja primerljivo učinkovitost in varnost z manj pogostimi in blažjimi infuzijskimi reakcijami.¹⁻⁵

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

Ime zdravila: DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje **Kakovostna in količinska sestava:** daratumumab, rekombinantna humana hialuronidaza (HuPH20), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 20, sorbitol (E420), voda za injekcije **Indikacije:** *Diseminirani plazmocitom:* V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom, melfalanom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom in deksametazonom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejemali vsaj eno zdravljenje. V kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejemali vsaj eno zdravljenje z zaviralcem proteasoma in lenalidomidom in so bili neodzivni na lenalidomid ali za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejemali vsaj dve zdravljenji z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma in je prišlo do napredovanja bolezni ob ali po prejetju zadnjega zdravljenja. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralce proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob prejetju zadnjega zdravljenja. *Amiloidoza lahkih verig (AL):* v kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkrito sistemsko AL. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za reanimacijo. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo daratumumab z i.v. formulacijo, je mogoče zdravilo v obliki raztopine za s.c. injiciranje uporabiti kot zamenjavo za i.v. formulacijo daratumumaba in ga uvesti pri naslednjem odmerku po razporedu. Za zmanjševanje tveganja za infuzijsko reakcijo pri odmerjanju daratumumaba je treba bolnikom pred infundiranjem in po njem aplicirati ustrezna zdravila. *Diseminirani plazmocitom:* **Razpored odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (Rd)** oziroma s pomalidomidom in deksametazonom (Pd) (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji: Priporočeni odmek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 8. teden), vsak drugi teden (9. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). **Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (6-tedenski krog zdravljenja):** Priporočeni odmek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 6. teden), vsak tretji teden (7. do 54. teden), vsak četrti teden (od 55. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Bortezomib se daje dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu v prvem 6-tedenskem krogu, nato pa enkrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu naslednjih osem 6-tedenskih krogov. **Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom 4-tedenski krog zdravljenja:** Priporočeni odmek v obliki raztopine za s.c. injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: induksijska faza (1. do 8. teden-1 x na teden, 9. do 16. teden-vsak drugi teden), prekinitev za visokodozno kemoterapijo in avtologno presaditev matičnih celic, konsolidacijska faza (1. do 8. teden-vsak drugi teden). **Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (Vd) (3-tedenski krog zdravljenja):** Priporočeni odmek v obliki raztopine za s.c. injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 9. teden), vsak tretji teden (10. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). *Amiloidoza AL:* **Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (VCD): režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom:** Priporočeni odmek daratumumaba v obliki raztopine za s.c. injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 8. teden), vsak drugi teden (9. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema sočasno s tem zdravilo preberite ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila, ga mora prejeti čimprej, nadaljnji razpored odmerkov pa je treba prilagoditi tako, da se interval med odmerki ne spremeni. Zmanjševanje odmerka tega zdravila ni priporočljivo. V primeru hematološke toksičnosti bo morda potrebno odmerjanje odložiti, da se krvna slika lahko izboljša. Za obvladovanje infuzijskih reakcij v kliničnih študijah ni bilo treba prilagajati hitrosti odmerjanja ali kombinacij daratumumaba v obliki raztopine za s.c. injiciranje. Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije je treba bolnikom 1-3 ure pred odmerjanjem tega zdravila aplicirati premedikacijska zdravila. Za priporočena sočasna zdravila za premedikacijo pred infuzijo in po njej preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster je treba razmisлити o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ter pri starejših bolnikih, odmerkov ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Prilaganje odmerka glede na telesno maso zaenkrat ni priporočljivo. **Način uporabe:** Zdravilo je namenjeno s.c. uporabi. Aplicira se s s.c. injekcijo v predpisanih odmerkih. Da bi preprečili zamašitev igle, injektorsko iglo za s.c. injiciranje (hipodermično iglo) ali komplet za s.c. infundiranje namestite na injektorsko brizgo tik pred injiciranjem. 15 ml zdravila DARZALEX v obliki raztopine za s.c. injiciranje injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu približno

7,5 cm levo ali desno od popka, injiciranje pa naj traja približno 3-5 minut. Tega zdravila v obliki raztopine za s.c. injiciranje ne injicirajte v druge predele telesa, ker o tem ni na voljo nobenih podatkov. Pri naslednjih injicijah menjavajte mesto injiciranja. Zdravilo se v nobenem primeru ne sme injicirati na mesta, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine. Če bolnika boli, za nekaj časa prekinite ali upočasnite injiciranje. Če s počasnejšim injiciranjem bolečine ni mogoče ublažiti, lahko preostanek odmerka aplicirate na drugem mestu injiciranja na drugi strani trebuha. V času zdravljenja z daratumumabom v obliki raztopine za s.c. injiciranje ne aplicirajte drugih zdravil za s.c. uporabo na isto mesto kot zdravilo DARZALEX. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na daratumumab ali katero koli pomožno s. nov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Zdravilo lahko povzroči hude in/ali resne infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Bolniki morajo pred prejemom injekcije prejeti premedikacijo z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi, pri tem pa je bolnike treba spremljati in jim svetovati glede infuzijskih reakcij, zlasti med apliciranjem in po apliciranju prve in druge injekcije. Za zmanjševanje tveganja pozne infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom po infuziji zdravila dati peroralni kortikosteroid. Zdravilo lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje. Pri bolnikih z anamnezo KOPB je treba razmisliti o uporabi zdravil, apliciranih po injiciranju (kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov). Zdravilo lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje, zato je treba bolnike spremljati glede znakov okužbe. Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni. Rezultati indirektnega Coombsovega testa so lahko pozitivni zaradi daratumumaba še do 6 mesecev po zadnji infuziji daratumumaba. Treba je vedeti, da na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu. Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh. Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba opraviti tipizacijo in presejanje krvi. Zdravljenje z daratumumabom ne vpliva na genotipizacijo eritrocitov, zato jo je mogoče opraviti tudi med zdravljenjem. Daratumumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1 kapa, ki ga lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za klinično spremljanje endogenega M-proteina. Ta motnja lahko vpliva na določanje popolnega odgovora na zdravljenje in napredovanja bolezni pri nekaterih bolnikih z IgG1 kapa protini diseminiranega plazmocitoma. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo so poročali o reaktivaciji virusa HBV, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, zato je treba pred uvedbo tega zdravila pri vseh bolnikih preveriti prisotnost virusa HBV. Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 120 kg, obstaja možnost, da bo zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za s.c. injiciranje manj učinkovito. To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmek. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje daratumumaba iz telesa. Ocena klinične farmakokinetike, ki so jo opravili z i.v. ali s.c. formulacijo daratumumaba in lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomiba, melfalana, prednizona, karfilzomiba, ciklofosfamida in deksametazona ni pokazala klinično pomembnih interakcij med daratumumabom in navedenimi učinkovinami iz skupine malih molekul. Daratumumab se veže na protein CD38 na eritrocitih in vpliva na rezultate testiranja kompatibilnosti krvi, kar vključuje presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti protiteles in navzkrižni preizkus. Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati vpliv daratumumaba, sodijo obdelava reagентов eritrocitov z ditiotretolom (DTT) (kar onemogoči vezavo daratumumaba), ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z ditiotretolom, zato je treba po izključitvi oziroma določitvi prisotnosti aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, ki je bil obdelan z ditiotretolom, uporabiti enote po Kellu negativne krvi. Razmisleži lahko tudi o uporabi fenotipizacije ali genotipizacije. Daratumumab lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za spremljanje monoklonskega imunoglobulina pri diseminiranim plazmocitomu (M-protein). To pri bolnikih z IgGk lahko povzroči lažno pozitiven izvid elektroforeze serumskih proteinov in imunofiksacije, kar lahko vpliva na začetno oceno popolnega odziva po IMWG kriterijih. Kadar obstaja sum vpliva daratumumaba je treba pri bolnikih z dolgotrajnim zelo dobrim delnim odzivom, razmisлити o uporabi validiranih analizi imunofiksacije, specifičnih za daratumumab, da bi lahko razlikovali daratumumab od katerega koli drugega endogenega M-proteina v bolnikovem serumu in s tem omogočili določanje popolnega odziva. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z daratumumabom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito kontracepcijo. Daratumumab se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar koristi zdravljenja za žensko presegajo možna tveganja za plod. Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravilom, jo je treba obvestiti o tem tveganju za plod. Učinek daratumumaba na novorojenčke oziroma dojenčke ni znan. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali zdravljene z zdravilom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico. Podatkov za ugotovitev morebitnega vpliva daratumumaba na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab, poročali o utrujenosti, ki je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju strojev. **Neželeni učinki:** okužba zgornjih dihal, pljučnica, bronhitis, okužba sečil, gripa, sepsa, okužba s citomegalovirusom, reaktivacija virusa hepatitisa B, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija, levkopenija, anafilaktična reakcija, zmanjšan apetit, hiperhipoglikemija, dehidracija, periferna senzorična nevropatija, glavobol, parestezija, sinkopa, atrijska fibrilacija, hipertenzija, kašelj, dispneja, pljučni edem, navzea, driska, obstipacija, bruhanje, pankreatitis, zpuščaji, pruritus bolečine v hrbtu, mišični krči, periferni edem, utrujenost, zvišana telesna temperatura, astenija, mrazenje, rdečina/reakcije na tisku zdravila, infuzijske reakcije (vsi neželeni učinki so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV. Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** H Datum zadnje revizije besedila: 22. 07. 2021

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

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila DARZALEX® SC (daratumumab). 2. Chari A, et al. Poster predstavljen na 61st American Society of Hematology annual meeting & exposition; December 7–10, 2019; Orlando, Florida. Poster 3152. 3. Mateos MV, et al. N Engl J Med. 2018;378(6):518–528. 4. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2016;375(14):1319–1331. 5. Mateos MV, et al. Lancet Haematol. 2020;7(5):e370–e380.

Čas, ki ga ona preživi na intravenski aplikaciji, je čas, ki ga ne moreta preživeti skupaj.



Zdravilo PHESGO ▼ je fiksna kombinacija pertuzumaba in trastuzumaba v eni viali, namenjena takojšnji **podkožni aplikaciji v 5 – 8 minutah**. Bolniki s HER2 + rakom dojke lahko preživijo **manj časa na kliniki zaradi aplikacije zdravila in s tem več časa s svojimi bližnjimi**.¹

85 % bolnikov je v raziskavi Phrancesca izbralo zdravljenje z zdravilom PHESGO v primerjavi z intravenskim zdravljenjem.²

▼ PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221/51067/51067_sl.pdf (dostopano maja 2021). 2. O' Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al., ESMO Breast 2020 (Abstract 800): https://cslide.cimeetingtech.com/global_storage/media/content/breast2020/ANNOVC_31_s2_Breast_2020_Final_LBAL_content_embargo.pdf (dostopano maja 2021).

HER2 – receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2

Zadnji veljavni Povzetki glavnih značilnosti zdravil so dosegljivi v Registru zdravil Skupnosti na povezavi

▼ 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".

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Phesgo zanosi, vas prosimo, da nosečnost takoj poročate podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 606). Prosili vas bomo za dodatne informacije med izpostavljenostjo zdravilu Phesgo v času nosečnosti in v prvem letu otrokovega življenja. S tem bomo v družbi Roche bolje razumeli varnost zdravila Phesgo in zagotovili ustrezne informacije zdravstvenim oblastem, zdravstvenim delavcem in bolnikom. Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo.



Ime zdravila: Phesgo 600 mg/600 mg in 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba (Phesgo 600 mg/600 mg). Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba (Phesgo 1200 mg/600 mg). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Phesgo je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetnim ali zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev, razsejanim ali lokalno ponovljenim neoperabilnim rakom dojke, ki pred tem še niso prejeli anti-HER2 terapije ali kemoterapije za razsejano bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Phesgo je lahko uvedeno le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Phesgo mora dajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za obvladovanje anafilaksije, in v okolju, kjer je takoj na voljo celotna oprema za čiščenje. Bolniki, ki trenutno prejemajo pertuzumab in trastuzumab intravensko, lahko preidejo na zdravilo Phesgo. **Odmerjanje:** Bolniki, zdravljeni z zdravilom Phesgo, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemijsko opredeljen kot 3+ in/ali razmerje pri ISH ≥ 2.0 . Bolniki, ki prejemajo takšno, morajo zdravilo Phesgo uporabljati skupaj s paklitakselom v adjuvantnem zdravljenju, je priporočeni odmerek paklitaksel 80 mg/m² enkrat na teden v 12-tedenskih cikli. Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Phesgo dobiti po koncu celotne sheme na osnovi antraciklina. **Razsejani rak dojke:** Zdravilo Phesgo je treba uporabljati v kombinaciji z docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Phesgo se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojavnosti neobvladljivih toksičnih učinkov, tudi če se zdravljenje z docetakselom ukine. **Zgodnji rak dojke:** Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke in ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali taksa. Zdravilo Phesgo naj se začne uporabljati 1. dan prvega cikla, ki vsebuje takšno, in ga je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine. **Zamujeni ali izpušeni odmerki:** Če je čas med dvema zaporednima injiciranjema: krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljujete s 3-tedenskim režimom. 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polninski odmerki zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne. **Priprava na injiciranje:** Za zdravilo Phesgo ni priporočljivo zmanjševanje odmerka. Po presoji zdravnika bo morda potrebna prekinitve zdravljenja z zdravilom Phesgo. **Prehod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo:** Bolnikom, ki so zadnji odmerki intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg. **Priprava na injiciranje:** krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljujete s 3-tedenskim režimom. 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polninski odmerki zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne. Bolnikom, ki so zadnji odmerki intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerki zdravila Phesgo 600 mg/600 mg. **Način dajanja:** Zdravilo Phesgo moramo dajati le kot subkutano injekcijo. Zdravilo Phesgo ni namenjeno intravenski dajanju. Mesto injiciranja je treba izmenjevati le med levim in desnim stegnom. Polninski odmerki je treba dati v 8 minutah, vzdrževalni odmerki pa v 5 minutah. Zaradi z injiciranjem povezanih reakcij je priporočljivo čas opazovanja 30 minut po danem polninskem odmerku in 15 minut po zaključku vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem):** Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, so poročali o zmanjšanju LVEF. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina. Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF glede na študije z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo. Pred uvedbo zdravila Phesgo je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem tudi redno spremljati ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša in se ob naslednjem merjenju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Phesgo, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganje. Pred uporabo zdravila Phesgo skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisliti o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo zdravila Phesgo in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotoksičnost kot med zaporedno uporabo. **Zinjiciranjem povezane reakcije (infundiranjem povezane reakcije):** Uporaba zdravila Phesgo so spremljale z injiciranjem povezane reakcije. Opredeljene so bile kot hude reakcije preobčutljivosti, vključno s srčnim popuščanjem. Pri bolnikih s hudo reakcijo je treba razmisliti o dokončni prekinitvi zdravljenja. Klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija, in na odzivu na zdravljenje neželenega učinka. **Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija:** Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo so opazili hude reakcije preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom. Zdravilo Phesgo je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostnih reakcij 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE, bronhopnevmopazma ali akutnega respiratornega distresnega sindroma. **Febrilna nevropatija:** Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo v kombinaciji s taksonom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevropatije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevropatije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, še posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja. **Driska:** Zdravilo Phesgo lahko izzove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnim prenehanjem terapije s taksonom. Starejši bolniki (> 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomeščanju tekočin ter elektrolitov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Phesgo, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. **Plijučni dogodki:** Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o hudih pljučnih dogodkih. Ti dogodki so bili občasno smrtni. Poleg tega so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromom akutne respiratorne stiske, pljučnico, pnevmonitisom, plevralnim izlivom, dihalno stisko, akutnim pljučnim edemom in respiratorno insuficienco. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko boleznijo pljuč, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi antineoplastičnimi terapijami, za katere je znano, da so z njo povezane, kot so taksoni, gemcitabin, vinorelbin in radioterapija. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del z infuzijo povezane reakcije ali imajo zapoznel nastop. Bolniki z dispepijo v mirovanju zaradi zapletov napredovalne maligne bolezni in sočasnih bolezni imajo lahko večje tveganje za pljučne dogodke. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Phesgo. Pri pnevmonitisu je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksoni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki zdravila (≥ 30%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, so bili alopecija, driska, navzea, anemija, astenija in artralgija. Najpogostejši resni neželeni dogodki (≥ 1%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom, so bili febrilna nevropatija, srčno popuščanje, zvišana telesna temperatura, nevropatija, nevropenična sepsa, zmanjšanje števila neutrofilov in pljučnica. **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, 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. 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. Verzija: 2.0/21

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, Ljubljana

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave informacije: oktober 2021
M-SI-00000301 (v 2.0)



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).¹



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.¹

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC^{2,3}



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.
Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

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

SESTAVA: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida).

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Kolorektalni rak ± v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF ± Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR ± Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca ± v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMORILO IN PREDVIDNOSTNI UKREPI:** **Supresija kostnega mozga:** Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **LEDVIČNA OKVARA:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **LEDVIČNA OKVARA:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo ledvično okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi:** Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE:** Previdnost: Zdravilo, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST:** **NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI:** **Zelo pogosti:** nevropatija, levkopenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti:** okužba spodnjih dihal, febrilna nevropatija, limfopenija, hipalbuminemija, dispepsija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznine ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, piroksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, kandida, bakterijska okužba, okužba, nevropatična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezijska, hiperestezijska, hipostezijska, sinkopa, parestezijska, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, pleuralni izliv, izcedek iz nosu, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitve dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, boleznine nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroz, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotastinskega časa (aPTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšanje hematokrita. **Post-marketingške izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antineoplastična, označena ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** december 2020. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.**

KADAR SE PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA
NAPREDOVALEGA KARCINOMA LEDVIČNIH CELIC KONČA:

PREVZEMITE NADZOR

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



PFS²



OS²



ORR²

ORR: objektivna stopnja odziva; OS: celokupno preživetje; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni

Referenci: 1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometyx.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

CABOMETYX 20 mg | 40 mg | 60 mg filmsko obložene tablete
(kabozantinib)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) kot monoterapija pri odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (prva linija zdravljenja) ter pri odraslih bolnikih po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF). V kombinaciji z nivolumabom kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim RCC. V monoterapiji zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Pri bolnikih z RCC in HCC je priporočeni odmerek 60 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik več nima kliničnih koristi od terapije ali do pojasa nesprejemljive toksičnosti. V kombinaciji z nivolumabom kot prva linija zdravljenja napredovalega RCC je priporočeni odmerek 40 mg enkrat na dan, v odmerku 240 mg, ki ga bolnik prejme intravensko (iv), vsake 2 tedna, ali 480 mg, ki ga bolnik prejme iv, vsake 4 tedne. Zdravljenje se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki oz. pri zdravljenju z nivolumabom do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Pri sumu na neželeno reakcijo bo morda treba zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Če je treba pri monoterapiji odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg/dan in nato na 20 mg/dan. Če se zdravilo uporablja v kombinaciji z nivolumabom, je priporočljivo zmanjšati odmerek na 20 mg enkrat na dan, nato pa na 20 mg vsak drugi dan. Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevzdržni toksičnosti 2. stopnje. Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko čez čas postali resni ali nevzdržni. Za priporočila glede prilagoditve odmerka ob pojavu neželenih učinkov glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri blagi ali zmerni ledvični okvari je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba se ne priporoča pri hudi ledvični okvari. Pri blagi okvari jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri zmerni okvari jeter (Child Pugh B) je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) uporaba kabozantiniba ni priporočljiva. Način uporabe: Tablete je treba pogoltiti cele in jih ni dovoljeno drobiti. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila in 1 uro po tem ničesar ne jedo. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Večina neželenih učinkov se pojavi zgodaj v teku zdravljenja, zato mora zdravnik bolnika v prvih 8 tednih zdravljenja skrbno spremljati, da oceni, ali je treba odmerek prilagoditi. Neželeni učinki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokalemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije (PPES), proteinurijo in GI dogodke. Obvladovanje domnevnih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev ali zmanjšanje odmerka. Pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom je priporočljivo izvesti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin), vrednosti skrbno spremljati med zdravljenjem in po potrebi prilagoditi odmerek. V kombinaciji z nivolumabom so, pri bolnikih z napredovalim RCC, poročali o večji pogostosti zvišanja vrednosti ALT in AST 3. in 4. stopnje kot pri monoterapiji s kabozantinibom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov jetrne encefalopatije. Bolnike, ki imajo vnetno bolezen črevesja, ki imajo tumorsko infiltracijo prebavil ali so imeli pred posegom na prebavilih zaplete, je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov GI perforacij in fistul, vključno z abscesi in sepsa. Z uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi GI perforacija ali fistula, ki je ni mogoče ustrezno obravnavati, prenehati. Driska, navzea/bruhanje, zmanjšanje apetita in vnetje ustne sluznice/bolečina v ustni votlini so nekateri od najpogostejše poročanih neželenih učinkov na prebavila. Nemudoma je treba uvesti ustrezne medicinske ukrepe, vključno s podpornim zdravljenjem z antiemetiki, antididiaroi ali antacidi. Če pomembni neželeni učinki na prebavila vztrajajo ali se ponavljajo, je treba presoditi o prekinitvi odmerjanja, zmanjšanju odmerka ali trajni ukinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav venske tromboembolije, vključno s pljučno embolijo in arterijsko tromboembolijo ali imajo te dogodke v anamnezi. Z uporabo je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni znaki zapletov tromboembolije. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom, ki hudo krvavijo ali pri katerih obstaja tveganje za hudo krvavitev. Uporaba zaviralcev proteaz VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmerek prilagoditi glede na resnost trombocitopenije. Vsaj 28 dni pred načrtovanim kirurškim posegom je treba zdravljenje ustaviti, če je mogoče. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč. Pred uvedbo kabozantiniba je treba dobro obvladati krvni tlak. Med zdravljenjem je treba vse bolnike spremljati za pojav hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. Pri trdovratni hipertenziji, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerek kabozantiniba zmanjšati oz. prenehati z zdravljenjem. Pri hipertenzijski krizi je treba zdravljenje ukiniti. Pred uvedbo kabozantiniba je treba opraviti pregled ustne votline in le-tega v času zdravljenja periodično ponavljati. Ob pojavu osteonekroze čeljusti je treba z uporabo kabozantiniba prenehati. Pri resni PPES je treba razmisлити o prekinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Nadaljevanje zdravljenja naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje. V času zdravljenja je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Če se pri bolniku razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati. Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Pri bolnikih s PRES je treba zdravljenje ukiniti. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podvišanim intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike, in pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. Pri vseh bolnikih je priporočljivo izhodno laboratorijsko merjenje delovanja ščitnice. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s kabozantinibom skrbno opazovati glede znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice

in redno spremljati njeno delovanje. Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pogajnostjo elektrolitskih nepravilnosti, zato je priporočljivo spremljati biokemijske parametre in po potrebi uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje v skladu s standardno klinično prakso. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Kabozantinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je pri uporabi potrebna previdnost. Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po končanju terapije je treba uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Kabozantiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Matere med zdravljenjem in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti. Kabozantinib lahko predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah. **INTERAKCIJE** Kabozantinib je substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itraconazola, eritromicina, klaritromicina, soka grenivke) je potrebna previdnost. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov zeliščnega izvora iz šentjanževke) se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, entricitabina) je potrebna previdnost, saj lahko povzročijo povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili, vendar pa se priporoča dodatna kontracepcijska metoda (pregradna metoda). Interakcija z varfarinom je možna. Pri takšni kombinaciji je treba spremljati vrednosti INR. Kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Bolnike je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometyx. **Monoterapija:** Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov z RCC so bili bolečine v trebuhu, driska, navzea, hipertenzija, embolija, hiponatriemija, pljučna embolija, bruhanje, dehidracija, utrujenost, astenija, zmanjšanje apetita, globoka venska tromboza, omotica, hipomagnezija in PPES. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s HCC so bili jetrna encefalopatija, astenija, utrujenost, PPES, driska, hiponatriemija, bruhanje, bolečine v trebuhu in trombocitopenija. **Zelo pogosti:** anemija, trombocitopenija, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, hipomagnezija, hipokalcemija, hipotalinemija, dispneja, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitve, distonija, dispeja, kašelj, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispneja, bolečina v zgornjem predelu trebuha, PPES, izpuščaji, bolečine v okončinah, utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferi edem, znižanje telesne mase, zvišanje ALT v serumu, zvišanje AST. **Pogosti:** absces, nevropatija, limfopenija, dehidracija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hipokalemija, hipobilirubinemia, hiperglikemija, hipoglikemija, periferi nevropatija (vključno s senzorično), tinitus, globoka venska tromboza, venska tromboza, arterijska tromboza, pljučna embolija, GI perforacija, fistula, GERB, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, disagija, glossodinia, jetrna encefalopatija, pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak, hiperkeratoza, eritem, mišični krči, artralgijska, proteinurija, zvišanje ALP v krvi, GGT, kreatinina v krvi, amilaze, lipaze, holesterola v krvi, trigliceridov v krvi. **Občasni:** konvulzije, pankreatitis, holostatski hepatitis, osteonekroza čeljusti, zapleti z ranami. **Neznana pogostost:** cerebrovaskularni dogodki, miokardni infarkt, anevrizme in disekcije arterij. **Kombinacija z nivolumabom:** Pred začetkom zdravljenja preberite SmPC za nivolumab. Najpogostejši resni neželeni učinki pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom pri RCC so bili driska, pnevmonitis, pljučna embolija, pljučnica, hiponatriemija, zvišana telesna temperatura, insuficienca nadledvične žleze, bruhanje in dehidracija. **Zelo pogosti:** okužbe zgornjih dihal, hipotiroidizem, hipertiroidizem, zmanjšanje apetita, dispneja, omotica, glavobol, hipertenzija, distonija, dispeja, kašelj, driska, bruhanje, navzea, zaprtje, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, PPES, izpuščaji, pruritus, mišično-skeletna bolečina, artralgijska, mišični krči, proteinurija, utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem, zvišanje ALT, AST, hipofosfatemija, hipokalcemija, hipomagnezija, hiponatriemija, hiperglikemija, limfopenija, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, lipaze, amilaze, trombocitopenija, zvišanje vrednosti kreatinina, anemija, levkopenija, hiperkalcemija, nevropatija, hiperkalcemija, hipoglikemija, hipokalcemija, zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, hipomagnezija, hiponatriemija, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** pljučnica, ezofagitisa, preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), insuficienca nadledvičnih žlez, dehidracija, periferi nevropatija, tinitus, suhe oči, zamajen vid, atrijska fibrilacija, tahikardija, tromboza, pnevmonitis, pljučna embolija, epistaksa, pleuralni izliv, kolitis, gastritis, bolečina v ustni votlini, suha usta, hemoroidi, hepatitis, alopecija, suha koža, eritem, sprememba barve las, artritis, odpoved ledvic, akutna okvara ledvic, bolečina, bolečina v prsnem košu, zvišan holesterol v krvi, hiperrigliceridemija. **Občasni:** z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija, hipofizitis, tiroiditis, avtoimunske encefalitide, Guillain-Barréjev sindrom, miastenijski sindrom, uveitis, miokarditis, pankreatitis, perforacija tankega črevesa, glossodinia, psoriza, urtikarija, miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula, nefritis. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. **Režim izdaje:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francija

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!
CAB-250621

CILJ zdravljenja bolnic z napredovalim HR+ / HER2- rakom dojke

RAZLIKA, KI ŠTEJE! NAJDLJŠE CELOKUPNO PREŽIVETJE^{1,†}

KISQALI + letrozol, 1. red zdravljenja: mOS = **63,9** meseca^{1†}

KISQALI + fulvestrant, 1. in 2. red zdravljenja: mOS = **53,7** meseca^{#3}

KISQALI + zaviralec aromataze + goserelin, 1. red zdravljenja: mOS = **58,7** meseca^{2*}

KISQALI je edini zaviralec CDK4/6, ki dokazano podaljša življenje v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze ali fulvestrant) in redih zdravljenja ter hkrati izboljša ali ohranja kvaliteto življenja ne glede na menopavzni status¹⁻⁹

HR+ hormonsko odvisen rak dojke, HER2- rak dojke, negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2, Overall Survival, OS Celokupno preživetje, mediani OS, mOS mediana celokupnega preživetja.

† MONALEESA-2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze II zdravljenja pomenopavskih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg letrozola prejemale še zdravilo Kisqali v prvi liniji zdravljenja. V študiji je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 334 bolnic. V študiji je bil dosežen ključni sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini celokupnega preživetja bolnic. V skupini bolnic, ki so prejemale zdravilo Kisqali + letrozol je bila dosežena mediana celokupnega preživetja 63,9 meseca, kar je 12,5 meseca daljše preživetje v primerjavi s skupino, ki je prejemale le letrozol (razmerje ogroženosti = 0,76; IZ 95% [0,63; 0,93], vrednost p = 0,004).

* MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavskih in perimenopavskih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen ključni sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini celokupnega preživetja bolnic^{2,4,7}. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 24% (razmerje ogroženosti = 0,76; 95% IZ [0,608; 0,956]). V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali + zaviralec aromataze je bilo doseženo najdaljše mediano celokupno preživetje pri predmenopavskih bolnicah s HR+ HER2- napredovalim rakom dojke: 58,7 meseca².

MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavskih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študiji je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic^{3,9}. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,72; 95% IZ [0,568; 0,924]). Podatki do presrečnega datuma 30. oktober 2020 za skupino bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta kažejo mediano celokupno preživetje, 53,7 meseca (razmerje ogroženosti 0,73; 95% IZ [0,59; 0,90]).³

Reference: 1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA in sod. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with endocrine therapy + ribociclib. Predstavljeno na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021, 16.-21. september 2021. Abstract # LB17 2. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) + ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8.-12. december 2020, 2020, San Antonio, Texas. Poster P02-04. 3. Slamon D, Neven P, Chia S, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant + placebo. Annals of Oncology 2021;32(8):1015-1024. 4. Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19.-23. oktober 2018, München, Nemčija. 5. Fasching PA, Esteva FJ, Pivrot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19.-23. oktober, München, Nemčija. 6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, in sod. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5) 2020; 31 (12): 1623-1649. 7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Maj 2021. 8. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. 9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

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

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociclibjev sušnat v kapsli, ki vsebuje 200 mg ribocicliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitivni) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativni), 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 gonadoliberna (LHRH-uteinizing hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocicliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik ob zdravljenju klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg folata ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vsih 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavi morajo jemati tudi katerega od agonistov gonadoliberna v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Glejte tudi poglavje o se in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablete, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerka, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih dogodkov zdravila lahko vključuje prekinitve jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramske tablete), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerka zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih dogodkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadoliberna. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočen začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, aršide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitost in varnost ribocicliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso preučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksiciteta:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jeternih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jeternih testov stopnje ≥ 2, so priporočene pogostejše meritve jeternih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izločitvi priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerka ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnokoli nepravilnost je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporaba zdravila Kisqali je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTcF ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTcF. **Kardiomiopatski sindrom:** Bolniki s sindromom podaljšanja intervala QTcF, z neurejenimi ali pomembnimi srčnimi boleznimi, kar vključuje nedavni miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi, izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, diltiazem, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravilo Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni moglo izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerka ali zdravljenje ukiniti. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavi 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/pneumonitis:** Glede na izraženo intersticijsko pljučno bolezen/pneumonitis, ki se lahko končata tudi s smrtjo bolnika, bo v skladu s priporočili v povzetku glavnih značilnosti zdravila morda potrebno odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerka ali zdravljenje ukiniti. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na pljučno bolezen/pneumonitis, in lahko vključujejo hipoaksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno oceniti ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z zvišanim odmerkom 200 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so ocenili, da je izpostavljenost za približno 45 % nižja kot pri standardnem začetnem odmerku pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Učinkovitost pri tem začetnem odmerku niso preučevali. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost s skrbnim spremljanjem glaveznih toksičnih delovanj. **Sojini lecitini:** Zdravilo vsebuje sojine lecitine. Bolniki s preobčutljivostjo na aršide ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, liponavir, ritonavir, nefazodon, neflavinir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamilu in vorkonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zvišanje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociclibom. Če mora bolnik sočasno z ribociclibom jemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšal na 400 mg/dan, je treba odmerka zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocicliba že zmanjšal na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerka morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocicliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociclibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenik in njihovega soka, kar lahko poveča izpostavljenost ribociclibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in santoniziranih (Hypericum perforatum). Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernih induktorjev CYP3A4 na izpostavljenost ribociclibu niso preučevali. Sočasna uporaba zmernih induktorjev CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociclibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost. Še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociclibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociclib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocicliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poskusi priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z običajnimi substrati CYP3A4, ki imajo nizke terapevtske indekse, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociclib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocicliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alifuzon, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, kvetipin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibek zaviralni učinek ribocicliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati presnave:** Vrednotenje podatkov in vitro razkazva, da ima ribociclib potencial za zaviranje aktivnosti presnavečev P-gp, BCRP, OATP1B1/OAT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh presnavečev in imajo nizke terapevtske indekse, med drugim z digoksinom, pitavastatom, pravastatom, rosvastatomom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu: Pri populacijski farmakokinetični in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opazili sprememb v absorpciji ribocicliba. **Medsebojno delovanje med ribociclibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociclibom in letrozolom oz. med ribociclibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociclibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocicliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenom povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, driska, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, suhost, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jeternih testov. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** trombotična, febrilna nevtropenija, hipoakcijska, hipokalcemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vtilgo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vieta Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/več izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** november 2020.



TALZENNA®
talazoparib



Zdaj jim lahko ponudite več

Zdravilo **TALZENNA** je indicirano kot **monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2**, ki imajo **lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojke**. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če bolniki za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▽ Talzenna 0,25 mg, 1 mg trde kapsule

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje talazoparibjev tosilat v količini, ki ustreza 0,25 mg oz. 1 mg talazopariba. **Indikacije:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2, ki imajo lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojke. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje (HR), so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Bolnike je treba izbrati na podlagi prisotnosti škodljivih ali domnevno škodljivih germinalnih mutacij gena BRCA, ki jih z validirano preskusno metodo določi izkušen laboratorij. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 1 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. **Izpušeni odmerek:** Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganja odmerkov:** Za obvladovanje neželenih učinkov je treba glede na resnost in klinično sliko razmisliti o prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ)). Za priporočena zmanjšanja odmerka glejte preglednico 1 v PGZZ. **Sočasno zdravljenje z zaviralci P-glikoproteina (P-gp):** Med zdravljenjem se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. **Posebne populacije: Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, pri bolnikih z zmerno okvaro je priporočeni začetni odmerek 0,75 mg enkrat na dan, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa 0,5 mg enkrat na dan. Zdravila niso preučevali pri bolnikih s CrCl < 15 ml/min ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo. **Starejši bolniki:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Kapsulo je treba pogoltniti celo in se je ne sme odpirati ali razplajati, lahko se jemlje s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Mielosupresija:** Poročali so o mielosupresiji, ki je zajemala anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Zdravljenja ne smemo začeti, dokler bolniki ne okrevalo po hematološki toksičnosti, ki je posledica predhodnega zdravljenja. Treba je sprejeti previdnostne ukrepe za rutinsko spremljanje hematoloških parametrov ter znakov in simptomov, povezanih z anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML):** Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce PARP, vključno s talazoparibom, so poročali o MDS/AML. Ob izhodišču je treba pregledati celotno krvno sliko in bolnike med zdravljenjem mesečno spremljati glede znakov hematološke toksičnosti. Če potrdimo MDS/AML, je treba zdravljenje s talazoparibom prekiniti. **Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi:** Če zdravilo dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod. Ženske v rodni dobi med prejetjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče, zato je treba pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti. Bolnice morajo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito metodo kontracepcije. Bolnikom s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Učinkovine, ki lahko vplivajo na koncentracije talazopariba v plazmi: Zaviralci P-gp:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp (med drugim amiodaron, karvedilol, klaritromicina, kobicistat, darunavir, dronedarona, entromicina, indinavir, itakonazola, ketokonazola, lapatinib, lopinavir, propafenona, kinidina, ranolazina, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir in verapamil) se je treba izogibati. Če se sočasno dajanje ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek talazopariba. **Induktorji P-gp:** Pri sočasnem dajanju z rifampicinom prilagajanje odmerka ni potrebno. **Drugi induktorji (med drugim karbamazepin, fenitoin in šentjanževka)** lahko zmanjšajo izpostavljenost talazoparibu. **Zaviralci BCRP:** Učinka *in vivo* niso preučevali. Sočasni uporabi močnih zaviralcev BCRP (med drugim kurkumina in ciklosporina) se je treba izogibati. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi med prejetjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pred začetkom, med zdravljenjem in vsaj 7 mesecev (ženske v rodni dobi) oziroma 4 mesece (moški s partnerkami v rodni dobi/nosečimi partnerkami) po koncu zdravljenja je treba uporabljati visoko učinkovite kontracepcijske metode. Zdravilo lahko škoduje plodu, zato se naj ne uporablja pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dojenje med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ni priporočljivo. Zdravilo lahko oslabi plodnost pri moških s sposobnostjo razmnoževanja. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija, pomanjkanje apetita, omotica, glavobol, bruhanje, diareja, navzea, bolečina v trebuhu, alopecija, utrujenost. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.05.2021 **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Talzenna, 21.5.2021.

BRCA = (breast cancer susceptibility gene) gen dovzetnosti za raka dojke, HER2 = (human epidermal growth factor receptor 2) receptor humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

PP-TAL-EEP-0010
Datum priprave: september 2021.
Samo za strokovno javnost.