

ISSN 1408-1741 / letnik XXVIII / št. 1 / str. 1-103 / junij 2024

ONKOLOGIJA



Slovenian Journal of Oncology



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Uvodnik

6

Editorial
Ožura DavidIzvirni
znanstveni
članki

8

Ocena finančnega bremena pri bolnikih z rakom v Sloveniji /
Assessment of financial burden in cancer patients in SloveniaSkubic Marjeta, Vöröš Katja, Perhavec Andraž, Bavdaž Mojca, Došenović
Bonča Petra, Redek Tjaša, Ratoša Ivica, Zobec Logar Helena Barbara

18

Imunohistokemična analiza izražanja glukokortikoidnih receptorjev
pri zgodnjem raku dojke in njihov vpliv na odgovor na zdravljenje
z neoadjuvantno sistemske terapijo /
Immunohistochemical analysis of glucocorticoid receptor expression in early breast cancer and its
influence on response to treatment with neoadjuvant systemic therapy

Sraka Marjetka, Gazić Babara, Drev Primož, Grašič Kuhar Cvetka

Pregledni
znanstveni
članki

28

Obsevanje benignih bolezni /
Radiotherapy for benign diseaseRatoša Ivica, Grošelj Blaž, Jančar Boris, Smrdel Uroš, But Hadžić Jasna,
Zobec Logar Helana Barbara

40

Onkološko zdravstveno svetovanje na daljavo /
Oncology tele-health counselling

Grbič Aleksandra, Fon Glavan Dajana, Brodarič Sara, Oblak Irena

Pregledni
strokovni
članki

48

Ocena pridobljenih let življenja v populacijskih presejalnih programih
za raka /
Estimation of life years gained in population-based cancer
screening programsZadnik Vesna, Pohar Perme Maja, Žagar Tina, Vratinar Bor, Jarm Katja,
Lokar Katarina, Jurtela Maja, Tomšič Sonja

54

Citiranje strokovne literature v medicini: vancouverški način citiranja /
Citing medical literature: Vancouver reference style

Ožura David

Prikazi primerov

62

Rak neznanega izvora: nas izvor bolezni še zanima? / ***Cancer of unknown primary: does primary still matter?***

Matos Erika, Đokić Snežana, Novaković Srdjan, Čakš Marina, Devjak Rok,
Hribernik Nežka, Cankar Kaja

Smernice

70

Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom kože / ***Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with*** ***cutaneous melanoma***

Reberšek Martina, Ocvirk Janja, Strojjan Primož, Perić Barbara, Hočevan
Marko, Šmuc Berger Katarina, Zadnik Vesna, Blatnik Olga, Zevnik Katarina,
Boc Nina, Hribernik Nežka, Mesti Tanja, Berlec Karla, Kozjek Rotovnik Nada,
Ebert Moltara Maja, Benedik Jernej, Luzar Boštjan, Pižem Jože, Boc Marko,
Ignjatović Marija, Karner Katarina, Plavc Gaber, Kokalj Marko, Snoj Marko,
Trčko Katarina

S knjižne police

94

Klinično raziskovanje v onkologiji: slovenski učbenik za študente **medicine in specializante onkologije**

Zakotnik Branko

Navodila avtorjem

100

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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

Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme. S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznaja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije.

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

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

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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

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

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

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

Izdajatelj / Publisher

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

Naslov uredništva / Editorial office

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

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

Uredniški odbor / Editorial board

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

Mednarodni uredniški odbor / International Editorial Board

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Zerovnik s.p.

Tisk / Printing

Grafika Gracer d.o.o.

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

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

Revija je odprtodostopna - diamantni odprti dostop.
Open access journal - diamond open access.

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

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

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

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99

**Cover illustration / Ilustracija na naslovnici**

©Jaime Jacob: Financial toxicity of illness
<https://jaimejacob.com/>

Editorial

David Ožura, Editor of the journal *Onkologija* and Head of the Special Library of Oncology

This year marks 27 years since the medical-scientific journal *Onkologija* saw the light of day for the first time. To mark the journal's 20th anniversary, a new editorial team and a new editorial board took over the management of Slovenia's leading journal of oncology in 2017. Vaneja Velenik was appointed Editor-in-Chief, Jasna But Hadžič and Vesna Zadnik as editors. David Ožura, who initially held the position of Technical Editor, was appointed Editor in 2022. Prominent clinicians and researchers from the Institute of Oncology Ljubljana were appointed members of the new editorial board and ambassadors of the journal.

The founder and publisher of the journal is the Institute of Oncology Ljubljana. It is published biannually in June and December. The journal publishes original scientific and review articles, clinical case reports and clinical guidelines in Slovenian. The titles, abstracts and keywords are translated into English. The journal is a double-blind peer-reviewed journal. Peer reviewers are carefully selected by the editors for their objectivity and scientific knowledge to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of the written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to make useful suggestions to the author for improving the manuscript, and to detect and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, manipulation of citations, and falsification of data. In recognising and dealing with allegations of scientific misconduct, the journal, editors and reviewers adhere to the COPE guidelines. The journal's editors and editorial board act in accordance with the applicable guidelines and recommendations issued by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), and the World Association of Medical Editors (WAME).

The editorial team has continued the core mission of its predecessors¹: to publish peer-reviewed articles on a regular basis so that physicians can receive up-to-date information as quickly as possible and keep abreast of important developments in the field, especially those they must be familiar with in order to practice their work². At the same time, it has set itself some new tasks: a modern redesign of the printed and online versions of the journal, the open access publication of research results in line with the

principles of open science, securing additional (co-)funding for the publication of the journal and the inclusion/indexing of the journal in international bibliographic databases.

In 2017, the visual identity of the journal was redesigned, followed a year later by the redesign of the journal's website (<https://revija-onkologija.si>), which describes in detail the purpose and objectives of the journal, the peer review process, the editorial policy, the ethical standards and the instructions for authors on how to prepare and submit articles. The editorial policy of the journal follows the recommendations and standards of the International Conference of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), and the World Association of Medical Editors (WAME). All articles undergo a double-blind external peer review process prior to publication.

The editorial team of the journal follow the recommendations and requirements of Slovenian and European research policy regarding the production of scientific publications and research data³. The journal *Onkologija* has recently started using the Open Journal System (OJS) for its editorial work and open access publishing. The journal is designed as an open access journal and is published under the terms of the Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 licence (acknowledgement of authorship). Articles are freely accessible on the journal's website from the date of publication and are permanently available in the Digital Repository of Slovenian Research Organisations (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si). Each article is assigned a DOI, an alphanumeric identifier in the international system for identifying electronic publications and their components. By publishing the full texts, the journal promotes open access to research and the global exchange of knowledge. The publication of the journal in Slovenian has played an important role in the development and enrichment of Slovenian medical terminology. The colophon, table of contents, article titles, abstracts and keywords have been translated into English. The journal also supports open access to research data – storage of data in a repository and open access where possible and closed access where necessary to research data via the repository.

¹The former Editors-in-Chief of the journal *Onkologija* were Prof. Rastko Goluh (1997–2001), Prof. Zvonimir Rudolf (2002–2009), Prof. Marjetka Uršič Vrščaj (2009–2012) and Prof. Zvonimir Rudolf (2012–2016), the former editors of the journal were Prof. Matej Bračko (1997–2001), Prof. Margareta Strojan Fležar (2002–2003), Prof. Marjetka Uršič Vrščaj (2004–2009) and Prof. Zvonimir Rudolf (2009–2012).

²Goluh R. Editorial. *Onkologija* 1997;1(1): 3.

³The Slovenian provisions on open science are in line with those of the European Commission, i.e. the European Research Area (ERA), and include in particular immediate open access to research results, responsible evaluation of research work in accordance with the principles of open science, and the involvement of the interested public in scientific research work. The principles of open science are included in Chapter 6 of the Resolution on the Scientific Research and Innovation Strategy of Slovenia 2030 (ReZrIS30) and in the Act on Scientific Research and Innovation Activities (ZZrID). The implementation and establishment of the open science ecosystem is further specified in the Regulation on the Conduct of Scientific Research in accordance with the principles of open science and in the Open Science Action Plan.

⁴Article 42 of the ZZrIDa stipulates that scientific journals of publishers established in the Republic of Slovenia and abroad, which contain peer-reviewed articles and whose publication is fully financed from state sources, must provide open access to their content.

The publication of the journal has been financially supported by the Slovenian Research and Innovation Agency (ARIS)⁴ since 2019. Publication of the journal is also financed by advertising. Advertisements in the journal are not bound by editorial decisions and are separate from the published content.

The editorial team has also set itself the goal of including the journal in the most important international bibliographic databases. Some of these bibliographic databases also contain citation indexes, which are used as a quantitative measure of scientific and professional performance.

- **Directory of Open Access Journals:** In early 2019, the journal's Editors received a positive response regarding the journal's inclusion in the Directory of Open Access Journals (DOAJ), an international database of peer-reviewed open-access scientific journals. According to the ARIS methodology, the journal *Onkologija* is now included in the BIBLIO-A list, and the publication of a scientific paper in it is classified in category C (journals included in international databases).
- **The database Emerging Sources Citation Index:** Clarivate Analytics, which maintains the Web of Science information service, added the journal *Onkologija* to the Emerging Sources Citation Index (ESCI) in September 2019. ESCI is part of the Web of Science Core Collection and contains bibliographic data with abstracts of journal articles of local interest and emerging scientific fields.
- **Directory of Open Access Journals Seal:** *Onkologija* is the second Slovenian journal to receive the Directory of Open Access Journals (DOAJ Seal). It was awarded the seal in summer 2020. The seal is awarded to journals that adhere to best practices in open access publishing. To be awarded the seal, a journal's editorial policy must meet the conditions of accessibility, openness, findability, permanent storage, re-use, and authors' rights. Thereby, the journal *Onkologija* fulfills the requirements of the national strategy of the Republic of Slovenia on open access to scientific publications and research data, and follows Plan S, which is coordinated by Science Europe and adopted by the Slovenian Research and Innovation Agency.
- **Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature database:** In 2020, the journal began to be indexed by the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), which is regularly maintained by EBSCO Information Services. CINAHL is the largest and most important collection of professional and scientific journals in the field of healthcare and related sciences.
- **Journal Citation Indicator:** In June 2023, the journal *Onkologija* received the Journal Citation Indicator (JCI) for 2022, the journal's new citation indicator. The new normalisation metric uses three important aspects, namely the field of research, the type/typology of the work, and the year of publication. This new approach provides easier interpretation and comparison, and complements previous journal metrics. The JCI index is calculated for all journals in the Web of Science Core Collection (SCIE, SSCI, ESCI, and AHCI databases).
- **Journal Impact Factor:** In June 2023, the journal also received the Journal Impact Factor (JIF) for the first time in the 2022 edition of the Journal Citation Report.

Since 2017, the journal has published 23 original scientific articles, 6 short scientific articles, 50 scientific/professional review articles, 8 case reports and 30 clinical guidelines.

The journal has a print run of 4,000 copies.

In 2024, the International Editorial Board will join the journal's existing editors and editorial board. Its role is to advise on topics and provide feedback on already published issues, assist in the recruitment of reviewers, suggest potential authors, and help develop the medium- and long-term strategy of the Slovenian Journal of Oncology.

The members of the International Editorial Board are:

- Prof. Dr. Ervin Alibegović, MD, Head of the Sector for Scientific Research Work and Education, University Clinical Center Tuzla, Ulica Prof. Dr. Ibri Pašića, Tuzla, Bosnia and Herzegovina
- Asst. Prof. Dr. Marija Gamulin, MD, Head of Department of Clinical Oncology, University of Zagreb, School of Medicine, Šalata 2, 10000, Zagreb, Croatia, and University Hospital Centre Zagreb, Department of Oncology, Unit for Uro-Oncology, Ulica Mije Kišpatića 12, Zagreb, Croatia
- Prof. Dr. Gabriele Grassi, MD, Department of Medicine, Surgery and Health Sciences, Cattinara University Hospital, Trieste University, Strada di Fiume 447, Trieste, Italy
- Prof. Dr. Marko Jakopović, MD, Head of the Thoracic Oncology Unit, University Hospital Centre Zagreb, Ulica Mije Kišpatića 12, Zagreb, Croatia, and the University of Zagreb, School of Medicine, Šalata 2, 10000, Zagreb, Croatia
- Dr. Angel Montero, MD, Radiation oncologist in the Radiation Oncology Department, Clara Campal Integral Oncology Center, Comprehensive Medical Center, HM University Hospital Sanchinarro, C. de Oña, 10, Hortaleza, Madrid, Spain

(This editorial is a translation of the Slovenian original, which we published in the previous issue of the journal in December 2023. We have added some content that also appeals to international readership.)

Ocena finančnega bremena pri bolnikih z rakom v Sloveniji

Assessment of financial burden in cancer patients in Slovenia

Skubic Marjeta¹, Vöröš Katja¹, Perhavec Andraž^{1,2}, Bavdaž Mojca³, Došenović Bonča Petra³, Redek Tjaša³, Ratoša Ivica^{1,4}, Zobec Logar Helena Barbara^{1,4}

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta Ljubljana, Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

E-mail: hlogar@onko-i.si

Poslano / Received: 9. 4. 2024

Sprejeto / Accepted: 29. 4. 2024

doi:10.25670/oi2024-001on

IZVLEČEK

Izhodišče: Finančna toksičnost (FT) predstavlja vse objektivne finančne posledice in subjektivne finančne skrbi, ki se pojavljajo pri bolnikih z rakom in njihovih svojcih zaradi bolezni in zdravljenja. Finančno breme, ki ga imajo slovenski bolniki z rakom, pred našo raziskavo še ni bilo opredeljeno, prav tako ni bil poznan vpliv FT na kakovost življenja (QoL).

Namen: Cilj raziskave je bila ocena FT pri bolnikih z rakom v Sloveniji, njen vpliv na QoL bolnikov in preizkus dosedanjih inštrumentov za oceno FT in QoL.

Metode: Za merjenje FT smo uporabili anketno metodologijo. Razvili smo lasten vprašalnik za oceno FT in uporabili mednarodno validirana vprašalnika FACIT-COST in EORTC QLQ-C30. Raziskava je bila prospektivna in presečna, potekala je na Onkološkem inštitutu Ljubljana od junija do oktobra 2023.

Rezultati: Analizirali smo 590 veljavnih anket. Na podlagi vprašalnika FACIT-COST smo ugotovili, da večina anketiranih bolnikov (53,7 %) nima FT, pri 42,9 % anketiranih bolnikov pa je bila ta večinoma blaga do zmerna. Nizko FT med slovenskimi bolniki z rakom smo potrdili tudi z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 in lastnim vprašalnikom. Večina bolnikov (85,1 %) je ocenila, da zaradi bolezni in zdravljenja niso imeli večjih stroškov. Na podlagi kazalnika finančnega bremena FACIT-COST in

EORTC QLQ-C30 smo ugotovili, da so rizične skupine za večjo FT predvsem bolniki z nižjim neto dohodkom na gospodinjstvo ($p \leq 0,001$), mlajši bolniki ($p < 0,001$), bolniki z rakom dojke ($p = 0,016$), zaposleni ($p < 0,001$), pa tudi bolniki na aktivnem onkološkem zdravljenju ($p = 0,039$). Pri lastnem vprašalniku so se za statistično pomembne pokazali še nižja stopnja izobrazbe ($p \leq 0,001$), podeželsko okolje ($p = 0,033$) in vrsta zdravstvenega zavarovanja ($p = 0,006$). Vpliv veroizpovedi na FT na podlagi lastnega vprašalnika ni povezan z večjo FT, kot je to razvidno iz vprašalnikov FACIT-COST in EORTC QLQ-C30. Potrdili smo tudi vpliv nižjega dohodka na slabšo QoL, ostali parametri, ki vplivajo na QoL, pa so še: zelo nizka ali zelo visoka stopnja izobrazbe, rak glave in vratu in aktivnost onkološkega zdravljenja.

Zaključki: V Sloveniji večina bolnikov z rakom ne občuti FT, v 42,9 % pa je ta blaga do zmerna. FT je statistično značilno povezana z višino dohodka, starostjo, vrsto raka, zaposlitvenim statusom, aktivnostjo onkološkega zdravljenja, pa tudi s stopnjo izobrazbe, podeželskim okoljem in vrsto zdravstvenega zavarovanja. Večja FT je povezana s slabšo QoL. Ta je povezana prav tako z višino dohodka, stopnjo izobrazbe, vrsto raka in aktivnostjo onkološkega zdravljenja.

Ključne besede: finančno breme, kakovost življenja, breme raka, finančna toksičnost

ABSTRACT

Background: This study aims to define the financial burden experienced by Slovenian cancer patients, including both objective financial consequences and subjective financial worries resulting from their disease and treatment. Additionally, we investigate the impact of financial toxicity (FT) on quality of life (QoL). Prior to this study, no research had been conducted on this topic in Slovenia.

Aim: The objective of this study was to evaluate the financial burden experienced by cancer patients in Slovenia, its impact on their QoL, and to test the effectiveness of existing tools for assessing FT and QoL.

Methods: A survey methodology was employed to measure FT. We developed our own questionnaire to assess FT, and the internationally validated FACIT-COST and EORTC QLQ-C30 questionnaires were used. The study was prospective and cross-sectional and was held at the Institute of Oncology Ljubljana from June to October 2023.

Results: We analysed 590 valid surveys. Based on the FACIT-COST questionnaire, we found that the majority of surveyed patients (53.7%) had no FT, and 42.9% of surveyed patients mostly had mild to moderate FT. The low FT among Slovenian cancer patients was also confirmed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire and our own questionnaire. The majority of patients (85.1%) estimated that they did not incur any major costs due to

their disease and treatment. Based on the FACIT-COST and the EORTC QLQ-C30 indicator for financial burden, we found that the risk groups for increased FT were mainly patients with a lower net household income ($p \leq 0.001$), younger patients ($p < 0.001$), breast cancer patients ($p = 0.016$), working patients ($p < 0.001$) and patients undergoing active oncological treatment ($p = 0.039$). In our own questionnaire, a lower level of education ($p \leq 0.001$), a rural environment ($p = 0.033$) and the type of health insurance ($p = 0.006$) also proved to be important for FT. The effect of religion on FT is not associated with higher FT based on our own questionnaire, as shown by the FACIT-COST and EORTC QLQ-C30 questionnaires. We also confirmed the effect of lower income on poorer QoL. Other parameters influencing QoL are: a very low or very high level of education, head and neck cancer and treatment activity.

Conclusions: In Slovenia, the majority of cancer patients do not suffer from FT, and 42.9% have mild to moderate FT. FT is statistically significantly associated with income level, age, type of cancer, employment status, oncological treatment activity, education level, rural environment and type of health insurance. Higher FT is associated with poorer QoL. It is also associated with income level, education level, cancer type and oncological treatment activity.

Keywords: financial burden, quality of life, cancer burden, financial toxicity

Slika: Finančna toksičnost.



Opombe: Slika je bila ustvarjena s pomočjo orodja umetne inteligence Microsoft Copilot z uporabo terminov: moški leži na bolniški postelji, nad njim so zdravila, injekcijske brizge, avto in list javorja, pod njim ležijo bankovci in kovanci v evrih.

UVOD

Slovenija se, tako kot večina razvitih držav, sooča z demografskim prehodom v družbo z naraščajočim deležem starejšega prebivalstva. Delež oseb, starejših od 65 let, se je med letoma 1990 in 2023 povečal z 10,6 % na 21,4 % (1, 2). S spreminjanjem demografske strukture ter večanjem deleža in števila starejših je pričakovati, da se bo breme raka v družbi povečevalo (3, 4). V Sloveniji za rakom letno zbolijo približno 16.000 oseb, glede na ocene pa naj bi ta številka v letu 2023 presegla 17.000. Večina novo odkritih primerov, tj. slabih 65 odstotkov, spada v starostno skupino nad 65 let. Glavni dejavnik hitrega povečevanja števila rakavih obolenj tako postaja demografski, ne več epidemiološki trend. Glede na podatke za Slovenijo je pomemben delež (35 %) novo odkritih primerov tudi v starostni skupini 20–60 let (5). Čeprav je incidenca raka precej višja med starejšimi, je pomembno dejstvo, da se velik delež novo odkritih primerov pojavlja tudi med aktivnim prebivalstvom (6). Pričakovano je, da se bo s staranjem prebivalstva povečevalo socioekonomsko breme raka tako na ravni družbe kot na ravni posameznika. Zaradi boljših možnosti zdravljenja in boljšega preživetja se bo povečalo tudi finančno breme, zlasti med sedaj mlajšo in delovno aktivno populacijo (5, 7).

Zdravstveni sistem v Sloveniji

Zdravstveni sistem v Sloveniji temelji na Bismarckovem modelu zdravstvenega varstva in obsega obvezno zdravstveno zavarovanje (OZZ) z enim samim javnim zavarovateljem, tj. Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Slednji zagotavlja pokritost široke palete javno financiranih zdravstvenih storitev, ki so opredeljene v Zakonu o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (v nadaljevanju Zakon). V sistem OZZ je vključenih več kot 99 % vseh stalnih prebivalcev Slovenije (8). Do nedavnega je bil obseg pravic do zdravstvenih storitev, ki jih je določal Zakon, izražen v odstotku od vrednosti storitev, kar pomeni, da so bile nekatere storitve OZZ krite v celoti, druge pa le delno. Med polno krite storitve se je uvrščal širok nabor storitev, med drugim tudi zdravljenje in rehabilitacija malignih bolezni (9, 10). Doplačila za delno krite storitve so morali bolniki poravnati sami, lahko pa so imeli za doplačilo urejeno prostovoljno zdravstveno zavarovanje (PZZ). Slednje so ponujale tri zasebne zavarovalnice. Znotraj PZZ smo ločili med dopolnilnim zdravstvenim zavarovanjem, ki je krilo doplačila javno financiranih zdravstvenih storitev, in dodatnim, ki je omogočalo kritje stroškov nadstandardnih in samoplačniških storitev. Poleg OZZ je imelo kar 95 % prebivalcev v izogib doplačilom sklenjeno tudi dopolnilno PZZ (8). Z nastopom leta 2024 je v veljavo stopil nov Zakon, v katerem je opredeljeno le OZZ, za katerega plačujemo višjo mesečno premijo, zdravstvene storitve, ki so opredeljene z Zakonom, pa v celoti financira ZZZS. Doplačila bodo z letom 2024 v veliki meri odpravljena, ohranila se bodo le v zelo omejenem obsegu, na primer za zdravila, ki spadajo v režim medsebojno zamenljivih zdravil. Naša raziskava je bila opravljena v času veljave prejšnjega Zakona, zato bomo v prispevku še nadalje uporabljali delitev na OZZ in PZZ, pomembno pa je poudariti, da se obseg pravic, povezanih z zdravljenjem in rehabilitacijo malignih bolezni, z novim zakonom ni bistveno spremenil, saj je celotno uradno zdravljenje v celoti krilo OZZ (11).

Opredelitev finančne toksičnosti

V tuji literaturi se je za objektivne finančne posledice in subjektivne finančne skrbi, ki se pojavljajo pri bolnikih z rakom in njihovih svojcih na račun bolezni in zdravljenja, uveljavil izraz finančna toksičnost (FT). S tem krovnim izrazom opisujemo vsa neposredna in posredna finančna bremena, ki nastanejo

pri bolnikih z rakom kot posledica bolezni in zdravljenja (12). Znano je, da lahko FT pomembno vpliva na številne klinično pomembne izhode bolezni, kot so sodelovanje pri zdravljenju, kakovost življenja (*angl. Quality of Life – QoL*), simptomi bolezni in preživetje (12–15).

Prve raziskave s področja FT so bile narejene v tržnem modelu zdravstvenega varstva v ZDA. Izkazalo se je, da bolniki, pri katerih je izražena FT, hitreje posegajo po zdravilih s prostega trga, jemljejo manjše odmerke zdravil, kot je predpisano, izpuščajo preglede pri zdravniku in odklanjajo potrebne posege. Poleg tega zaradi finančne stiske doživljajo tudi čustveni stres, ki dokazano negativno vpliva na izhod bolezni (16–19). Osrednja problematika tržnega modela zdravstvenega varstva je določanje cen zdravil, ki so v tem primeru prepuščene prostemu trgu in v ZDA dosegajo najvišje številke. Cene enakih zdravil v javno financiranih zdravstvenih sistemih so tudi do petkrat nižje kot v ZDA. Na podlagi tega lahko sklepamo, da cene ne odražajo zgolj stroškov razvoja zdravila, ampak tudi različne geopolitične in socioekonomske dinamike (20). Pomembno je poudariti, da je v tržnem zdravstvenem modelu, ki ga imajo v ZDA, kljub možnosti zavarovanja v večini primerov potrebno doplačilo zdravil in zdravstvenih storitev, kar ustvarja ugodno okolje za pojav FT (17). Prevalenca FT pri bolnikih z rakom v ZDA je glede na dosedanje raziskave 39–64 % (21). Zdravstveni sistemi v Evropi v glavnem temeljijo na državnem financiranju, ponekod pa se delno financirajo tudi prek dopolnilnih PZZ, ki jih ponujajo zasebne zavarovalnice. Doplačila, ki jih krijejo PZZ, so v takšnem primeru strogo regulirana in obravnavana kot del javnih naročil. S tovrstnimi ukrepi evropske države zagotavljajo zdravstveno varstvo, v katerem je stopnja stroškov, ki jih morajo bolniki kriti iz lastnega žepa, najnižja (22). Raziskavam v tržnem zdravstvenem sistemu so sledile raziskave javno financiranih zdravstvenih sistemov v razvitih državah, ki so pokazale, da čeprav v javnih zdravstvenih sistemih obstajajo varovala, ki naj bi bolnike ščitila pred razvojem FT, slednjo beležimo pri kar 22–27 % bolnikov (23).

V grobem na celokupno finančno breme vplivajo finančna bremena, ki jih lahko razdelimo v tri večje vsebinske sklope: sociodemografske značilnosti, socioekonomske značilnosti in značilnosti bolezni, zdravljenja in zdravstvenega sistema s posrednimi in neposrednimi stroški bolezni (21, 23).

METODE

Raziskava je bila prospektivna in presečna, potekala je na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) med 1. junijem in 16. oktobrom 2023. Vzorec je bil priložnosten, vključeni so bili bolniki, ki so imeli v času trajanja raziskave obravnavo na OIL. Vključitvena merila za sodelovanje v raziskavi so bila polnoletnost, diagnoza rakave bolezni in podpis ozaveščene privolitve za sodelovanje v raziskavi. Za oceno FT pri bolnikih z rakom v Sloveniji smo uporabili naslednja orodja:

- Lasten vprašalnik, ki je razdeljen na štiri sklope: bolezen in zdravljenje (vprašanja 1–6), socioekonomsko stanje (vprašanja 7–13), usmerjena vprašanja FT (vprašanja 14–27) in sociodemografski podatki (vprašanja 28–33). V socioekonomskem sklopu in sklopu usmerjene FT so vprašanja, ki so pomembna za subjektivno in objektivno oceno finančnega bremena ter opredelitev posrednih in neposrednih stroškov, ki nastanejo zaradi bolezni ali zdravljenja raka. Vprašanja, ki smo jih uporabili za oceno FT in primerjavo z vprašalnikoma FACIT-COST in EORTC QLQ-C30, so štiri (vprašanja 14–17). Pri vprašanjih 14 (V14) in 15 (V15) so bolniki glede na petstopenjsko Likertovo lestvico zadovoljstva (razpon je 4) opredelili subjektivno zadovoljstvo z osebnimi financami,

oceno na podlagi teh dveh vprašanj smo združili v kazalnik finančno stanje 1 (FS1). Pri vprašanjih 16 (V16) in 17 (V17) pa so se bolniki na tristopenjski lestvici (razpon 2) opredelili glede stanja osebnih financ ob koncu meseca pred boleznijo in po njej, vprašani smo združili v skupni kazalnik FS2. V prvi fazi točkovanja smo izračunali povprečno vrednost (PVn) odgovorov na posamezni vprašani kazalnikov FS 1 in 2, nato smo povprečno vrednost z linearno transformacijo standardizirali tako, da je bil razpon možnih točk 0–100. Višja vrednost pomeni večje nezadovoljstvo z osebnimi financami in manjšo finančno zmožnost, skupno gledano torej večje vrednosti pomenijo večjo FT. Spodaj sta prikazani formuli za izračun povprečne vrednosti in kazalnikov FS.

$$PVn = (V1 + V2 + \dots + Vn) / n$$

$$FSx = ((PV - 1) / \text{razpon}) \times 100$$

- Mednarodno validiran vprašalnik FACIT-COST, različica 2 (15, 24) (*angl. Comprehensive score for Financial Toxicity – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy version 2*), ki smo ga za potrebe raziskave prevedli v sodelovanju s FACIT.org. Postopek validacije je sledil standardizirani metodologiji, s čimer smo zagotovili mednarodno primerljivost slovenske jezikovne različice (25). Vprašalnik je sestavljen iz 12 trditve, pri čemer bolniki označijo svoje strinjanje s posamezno trditvijo na lestvici od 0 do 4, ocenjuje se subjektivno doživljanje finančne stiske pri bolnikih z rakom. V izračunu končnega rezultata se upošteva prvih 11 trditve. Trditve 1, 6, 7 in 11 so točkovane z absolutno vrednostjo (0–4), kot je zapisano v vprašalniku, pri preostalih trditvah pa absolutno vrednost odštejemo od 4. Tako izračunane vrednosti posameznih trditve seštejemo in pomnožimo z 11, nato pa delimo s številom odgovorjenih vprašanj. Razpon točk, ki jih lahko bolniki zberejo, se giblje med 0 in 44; nižja je številka, večja je FT. Na podlagi števila zbranih točk FT razdelimo na štiri razrede (*angl. Grade – G*). G0 odsotna FT (≥ 26), G1 blaga FT (14–25), G2 zmerna FT (1–13) in G3 velika FT (0). Za izračun skupne ocene FACIT-COST mora anketiranec odgovoriti na vsaj 80 % vprašanj, tj. 9 od 11 vprašanj (26).
- Vprašalnik o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka EORTC QLQ-C30, različica 3.0 (*angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire version 3.0*), ki je sestavljen iz tridesetih vprašanj (27). Prvih pet vprašanj je namenjenih preverjanju splošne kakovosti življenja bolnikov z rakom, preostala vprašanja pa sprašujejo po kakovosti življenja v preteklem tednu. Bolniki morajo na lestvici od 1 do 4 označiti, kako navedene trditve oz. vprašanja veljajo za njih, in oceniti svoje zdravje ter na lestvici od 1 do 7 oceniti svojo splošno kakovost življenja v preteklem tednu. Točkovanje in interpretacija vprašalnika EORTC QLQ-C30 sta razdeljena v tri vsebinske sklope: splošno zdravstveno stanje (*angl. Global health status – GHS*)/QoL, ocena delovanja in ocena simptomov. Znotraj slednjih dveh ocenjujemo več različnih kazalnikov. Razpon točk, ki jih lahko posameznik doseže pri sklopu oz. kazalniku, je 0–100. V prvi fazi točkovanja se izračuna povprečna vrednost odgovorov na vprašanja, ki jih zajema sklop, nato pa se z linearno transformacijo povprečna vrednost standardizira, da je razpon točk 0–100. Pri kazalnikih iz sklopov GHS/QoL in ocena delovanja višje vrednosti pomenijo boljšo GHS/QoL ali raven delovanja, pri sklopu ocena simptomov pa višje vrednosti predstavljajo hujšo simptomatiko oziroma več finančnih težav (27). O klinično

pomembni razliki posameznega sklopa ali kazalnika med testnimi skupinami govorimo, kadar je razlika v povprečni vrednosti vsaj 10 točk (28, 29).

Statistična analiza

Vse fizično izpolnjene ankete smo vnesli v spletno orodje Ika (30). Podatke o sami bolezni in zdravljenju smo za posameznega bolnika na podlagi imena, priimka, datuma rojstva in datuma obiska OIL preverili v popisu. V okviru osnovnih statističnih analiz smo uporabili opisno statistiko z absolutnimi vrednostmi in deleži v posameznih obravnavanih skupinah. Izračunali smo povprečno vrednost in standardni odklon (SD). Normalnost porazdelitve spremenljivk smo preverili s testoma Kolmogorov-Smirnov in Shapiro-Wilk. Zaradi večinoma nenormalne porazdelitve spremenljivk smo za primerjavo povprečnih vrednosti med različnimi skupinami uporabili neparametrični Kruskal-Wallisov test. Pearsonov hi-kvadrat test smo uporabili za preverjanje obstoja povezave med dvema kategoričnima spremenljivkama. Razlike so se štete za statistično značilne, če je bila p vrednost 0,05 ali manj (dvosmerni test). Zanesljivost vprašalnika FACIT-COST smo preverjali z izračunom koeficienta Cronbach alfa. Spearmanov koeficient (ρ) korelacije rangov smo uporabili za oceno moči povezanosti med rezultati vprašalnikov FACIT-COST in EORTC QLQ-C30 (IF, QL2). Podatke smo statistično obdelali v računalniškem paketu IBM® SPSS®, različica 29.0.0.0. (Statistical Package for the Social Sciences Statistical Software; SPSS), za osnovno analizo in izdelavo grafov pa smo uporabili program Microsoft® Excel® za Office 365, različica 1812.

Raziskavo so odobrili Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana, Komisija za strokovno presojo raziskovalnih protokolov Onkološkega inštituta Ljubljana (KSOPKR) in Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (KME številka 0120-105/2023/3). Vsi udeleženci so pred sodelovanjem v raziskavi podali ozaveščeno privolitev za zbiranje in obdelavo osebnih podatkov.

REZULTATI

Splošne značilnosti vzorca in lasten vprašalnik

Razdelili smo 840 vprašalnikov, vrnjenih je bilo 662 (78,8 %) vprašalnikov, v zadostni meri je vsaj enega od vprašalnikov izpolnilo 590 (70,2 %) bolnikov. Povprečna starost anketirancev je bila 62,7 leta. Vzorec je bil uravnotežen glede na spol. Ostale sociodemografske in socioekonomske značilnosti s številom in deležem vključenih bolnikov so prikazane v tabeli 2.

Glede na vrsto raka je bil najpogostejši rak dojk v 20,0 % ($n = 118$), sledi rak prostate v 18,8 % ($n = 111$), rak pljuč v 16,4 % ($n = 97$), rak glave in vratu v 11,2 % ($n = 66$), ginekološki raki v 8,8 % ($n = 52$), rak debelega črevesa in danke v 7,6 % ($n = 45$), limfomi v 5,6 % ($n = 33$), kožni rak, vključno z melanomom v 4,1 % ($n = 24$), rak požiralnika ali želodca v 2,4 % ($n = 14$), ledvični rak v 1,0 % ($n = 6$), rak sečnega mehurja v 0,7 % ($n = 4$) in drugi raki v 3,4 % ($n = 20$). Pri 84,1 % ($n = 496$) bolnikov se je rak pojavil prvič, pri 12,7 % ($n = 75$) se je ponovil po več kot letu dni, pri 3,2 % ($n = 19$) pa po manj kot letu. Pri postavitvi diagnoze je 73 % ($n = 434$) bolnikov koristilo javno zdravstvo, 10,2 % ($n = 60$) samoplačniški pregled, 9,3 % ($n = 55$) organizirano presejanje in 11 % ($n = 65$) preventivni ali rutinski pregled. Med tistimi, ki so opravili samoplačniške preglede za pot do diagnoze, jih je 65 % ($n = 39$) med razlogi navedlo predolgo čakalno dobo v javni mreži, 10 % ($n = 6$) slabo komunikacijo z izbranim osebnim zdravnikom, 13 % ($n = 8$) pa kakovostnejšo obravnavo na samoplačniškem pregledu.

V času anketiranja je bila zaradi bolezni, navedene na začetku

vprašalnika, dobra petina anketiranih (n = 129; 22,0 %) v bolniškem staležu. Del bolnikov je zaradi bolezni delal s skrajšanim delovnim časom (n = 12; 2,0 %), nekaj pa se jih je na račun bolezni tudi delno (n = 10; 1,7 %) ali polno (n = 18; 3,1 %) invalidsko upokojilo. Med spremembami zaposlitvenega statusa so bolniki navajali tudi izgubo zaposlitve zaradi bolezni (n = 9; 1,5 %). Povprečna dolžina bolniškega staleža je bila 11,9 meseca, najdaljša odsotnost je trajala kar 72 mesecev.

Tabela 1 prikazuje, kako so bolniki prihajali na OIL v času aktivnega onkološkega zdravljenja in ali so uveljavljali potne stroške ter povprečje mesečnih stroškov za posamezno skupino.

Dobra polovica bolnikov (n = 316; 53,6 %) je na OIL običajno prihajala sama, v 46 % (n = 273) pa jih je spremljal spremljevalec v svojem prostem času (n = 173; 29,3 %), delovno aktivni spremljevalec na lastnem dopustu (n = 58; 9,8 %) ali pa spremljevalec, ki je koristil bolniški stalež za spremstvo (n = 42; 7,1 %). Ena oseba na vprašanje ni odgovorila.

Večina bolnikov (n = 502; 85,1 %) je navedla, da zaradi bolezni in zdravljenja niso nastali večji stroški, ki bi jih morali poravnati sami. Na sliki 1 so prikazani najpogostejši finančni izdatki in kolikšen delež bolnikov jih je koristil.

Višino lastnih stroškov, ki so jih bolniki namenili za najpogostejše dodatne finančne izdatke, smo razdelili v pet cenovnih razredov, rezultati so prikazani na sliki 2.

V primerjavi s stanjem osebnih financ pred boleznijo je kar 15,2 % več bolnikov označilo, da so s trenutnimi osebnimi financami zelo nezadovoljni/nezadovoljni, in skoraj 21 % manj bolnikov, da so s financami zelo zadovoljni/zadovoljni (p < 0,001). Z osebnimi financami je bilo celokupno manj zadovoljnih kar 30 % bolnikov. Manjšo objektivno finančno zmožnost je poročalo kar 25 % bolnikov (p < 0,001).

Primerjava treh vprašalnikov: lasten vprašalnik, vprašalnika FACIT-COST in EORTC QLQ-C30

Povprečna vrednost kazalnikov FS1 in FS2 glede na lasten vprašalnik je bila 39,9. Statistično pomembno večjo FT, ocenjeno po lastnem vprašalniku s klinično pomembno razliko več kot 10 točk, so navajali tisti z nižjim dohodkom na družinskega člana, nižjo stopnjo izobrazbe, tisti, ki so imeli zgolj obvezno zdravstveno zavarovanje, in ateisti, slednji zgolj po kazalniku FS2. Večja FT, z razliko manj kot 10 točk, je bila izražena tudi pri tistih, ki živijo na podeželju ali v skupnosti, slednji le po kazalniku FS1 (tabela 2).

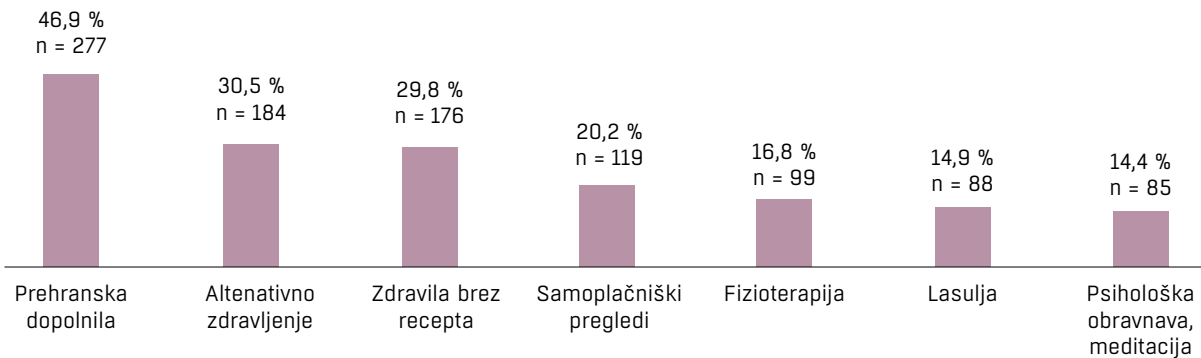
Vprašalnik FACIT-COST je v zadostnem obsegu izpolnilo 556 oseb. Povprečna vrednost FT glede na FACIT-COST je bila 26,7. V razredu G0, tj. brez FT, je bilo 53,7 % (n = 317) bolnikov, 33,1 % (n = 195) bolnikov pa je občutilo blago FT. Pri 5,8 % (n = 34) bolnikov FT glede na FACIT-COST ni bila izračunana, ker niso odgovorili na najmanj 9 vprašanj in je bil v tem primeru vprašalnik neveljaven. Vrednost Cronbach alfa za vprašalnik FACIT-COST je znašala 0,781, kar kaže na sprejemljivo notranjo skladnost, medrazredna korelacija (ICC) pa je bila 0,724 s 95-% intervalom zaupanja [0,689–0,758], kar kaže na sprejemljivo testno-retestno zanesljivost.

Glede na povprečno vrednost FT na podlagi FACIT-COST smo ugotovili statistično značilno večjo FT pri tistih, ki so imeli neto dohodek nižji od 600 evrov, pri mlajših bolnikih, vernih, bolnikih, ki so živeli na podeželju, tistih, ki so bili v času zdravljenja zaposleni, pri bolnikih z rakom dojk in bolnikih na aktivnem onkološkem zdravljenju. Pri bolnikih, ki so živeli na podeželju, je bila povprečna vrednost FT na podlagi FACIT-COST 26 točk, kar tudi te bolnike prav tako kot bolnike, ki so živeli v mestu, uvršča v skupino brez FT. Klinično pomembna razlika (razlika 7 točk) je bila le pri dohodku pod 600 evri.

Tabela 1: Potni stroški. Nenujne ali sanitetne medicinske prevoze v celoti krije obvezno zdravstveno zavarovanje.

VRSTA PREVOZA	ŠTEVILO	DELEŽ (%)	POVPREČJE MESEČNIH STROŠKOV v € (SD)
Lastni prevoz, ne uveljavljam	243	41,2	193 (296)
Lastni prevoz, uveljavljam	136	23,1	334 (305)
Javni ali taksi	67	11,4	193 (319)
Nenujni ali sanitetni medicinski prevoz	143	24,2	/

Slika 1: Delež bolnikov glede na najpogostejše dodatne finančne izdatke (možnih je bilo več odgovorov). Alternativno zdravljenje predstavljajo konopljni pripravki, bioresonanca in naravni zdravilci.



Povprečna vrednost finančnih težav, merjena na podlagi kazalnika FI vprašalnika EORTC QLQ-C30, je bila 21,8. Mlajši bolniki, ženske, verni, zaposleni, osebe z nizkim dohodkom, osebe z rakom dojk, osebe na aktivnem onkološkem in multimodalnem zdravljenju so navajali statistično večji FI, tj. večje finančne težave, kot ostali v primerjanih skupinah. Razlika je bila klinično pomembna z razliko 10 točk ali več pri bolnikih, starih 65 let ali manj, pri vernih, zaposlenih, pri tistih, ki so imeli neto dohodek na družinskega člana nižji od 600 evrov, in pri bolnikih z rakom dojk in blizu klinične pomembnosti pri ženskah (razlika 9 točk).

Spearmanov korelacijski koeficient (ρ) med FACIT-COST in QL2 je 0,38 ($p < 0,001$), kar kaže na statistično pomembno šibko povezavo. Bolniki, ki so imeli rak glave in vratu na aktivnem onkološkem zdravljenju, dohodek na družinskega člana nižji ali enak 600 evrov, z zelo nizko ali zelo visoko izobrazbo, so navajali statistično značilno nižji QL2 kot ostali v primerjanih skupinah, vendar je bila razlika klinično pomembna (tj. nad 10 točk) le pri dohodku pod 600 evrov in blizu klinične pomembnosti (9,2 točke) pri tistih, ki so bili na aktivnem onkološkem zdravljenju. V tabeli 2 je predstavljena še podrobnejša primerjava med našim vprašalnikom, FACIT-COST in EORTC QLQ-C30 (FI in QL2).

RAZPRAVA

FT na podlagi lastnega vprašalnika, FACIT-COST in EORTC QLQ-C30

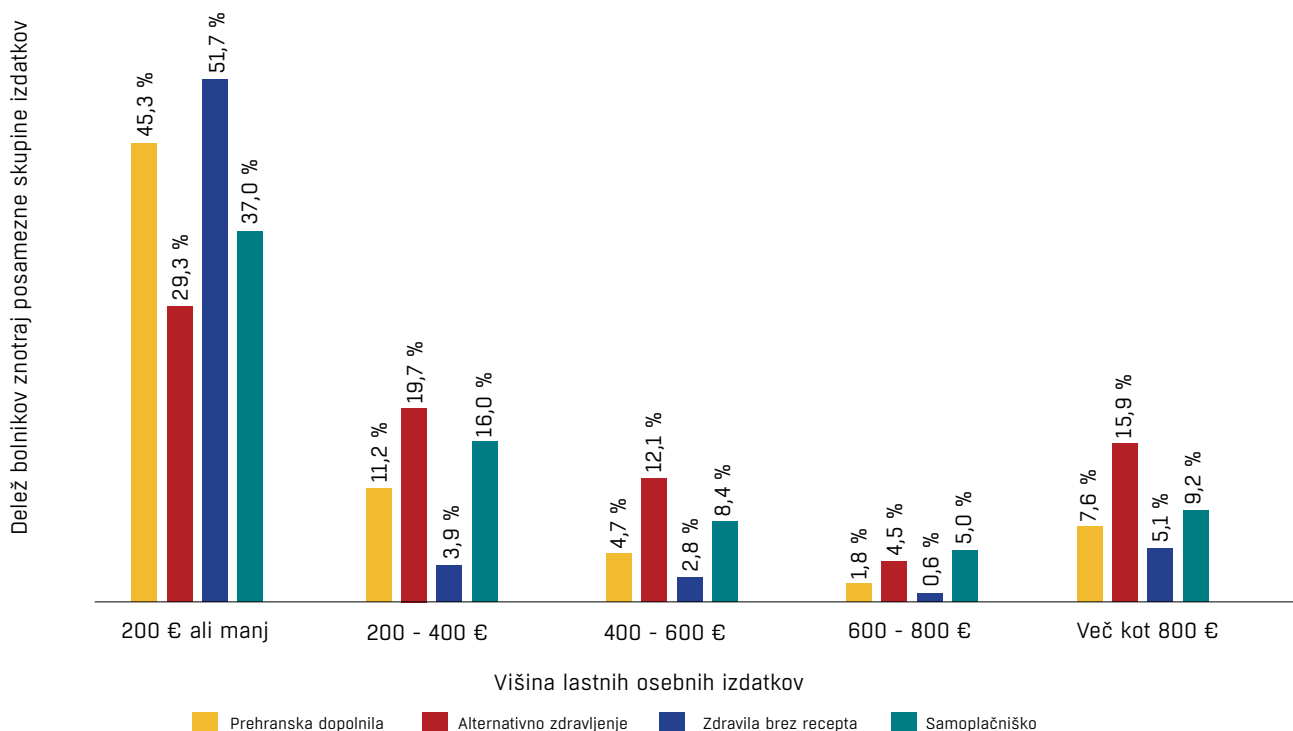
Z raziskavo smo predstavili prvo poglobljeno analizo FT pri bolnikih z rakom v Sloveniji.

V ta namen smo med seboj primerjali mednarodno uveljavljena orodja za oceno subjektivne FT (vprašalnika FACIT-COST in

EORTC QLQ-C30) ter lastni vprašalnik, ki smo ga posebej za onkološke bolnike razvili za ugotavljanje FT. Na podlagi FACIT-COST večina anketiranih bolnikov (53,7 %) nima FT, približno tretjina bolnikov pa občuti blago FT. Razlog za nizko stopnjo FT med slovenskimi bolniki z rakom se verjetno skriva za dejstvom, da OZZ krije celotno uradno zdravljenje rakave bolezni. Podatki so v skladu z izsledki lastnega vprašalnika, kjer je bila povprečna vrednost 39,9 in je četrтина bolnikov poročala, da jim ob koncu meseca objektivno gledano ostane manj denarja kot pred boleznijo, kar 30 % pa jih je bilo tudi subjektivno manj zadovoljnih s svojimi financami. Povprečna FT na osnovi vprašalnika EORTC QLQ C-30 je bila 21,8, kar prav tako kaže na nizko FT.

Ugotovili smo statistično značilno razliko v FT glede na dohodek na družinskega člana, ki se je izkazal za najpomembnejši dejavnik FT in je pomembno vplival tudi na nižjo QoL oz. kazalnik QL2. Na podlagi vprašalnika FACIT-COST smo dokazali večjo FT pri mlajših bolnikih, zaposlenih, bolnikih z rakom dojk, na aktivnem onkološkem zdravljenju in vernih. Predpostavljali smo, da se večji delež populacije do 65. leta starosti upokojuje, kar privede do bistvene spremembe dohodka in tudi načina življenja. Do starostne upokojitve so po veljavni zakonodaji upravičeni zavarovanci pri starosti 60 let, če so dopolnili 40 let pokojninske dobe brez dokupa, in pri starosti 65 let, če so dopolnili 15 let zavarovalne dobe (31). Osebe, stare 65 let ali mlajše, občutijo večjo subjektivno in objektivno FT predvsem zaradi izgube dohodka in življenjskega standarda, povezanega s tem. Podobne ugotovitve so potrdile tudi raziskave v ZDA, Evropi in na Japonskem (32–34), torej tako v tržnih kot državno financiranih sistemih zdravstvenega varstva. Starejši upokojeni bolniki zaradi bolezni ne izgubijo pokojnine, zato je občutek FT manjši (35). Po drugi strani pa ima mlajša, delovno aktivna populacija običajno večje

Slika 2: Delež bolnikov znotraj posamezne skupine izdatkov glede na višino osebnih izdatkov, ki so jih porabili za najpogostejše finančne izdatke.



Desetim osebam je prehranske dodatke v celoti krilo obvezno in dopolnilno zdravstveno zavarovanje. Na vprašanje o višini izdatkov ni odgovorilo 72 bolnikov, ki so koristili prehranska dopolnila, 29 bolnikov, ki so koristili alternativno zdravljenje, 64 bolnikov, ki so uporabljali zdravila brez receptov, in 29 bolnikov, ki so koristili samoplačniške preglede.

Tabela 2: Primerjava med našim vprašalnikom, FACIT-COST in EORTC QLQ-C30.

		Lasten vprašalnik		FACIT-COST	EORTC QLQ-C30		
KATEGORIJA		n (%)	FS1 Povprečje (SD)	FS2 Povprečje (SD)	Povprečje (SD)	FI Povprečje (SD)	QL2 Povprečje (SD)
SOCIODEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI	STAROST						
	≤ 65 let	326 (55,3)	40,9 (20,6)	41,5 (33,1)	25,1 (9,0)	27,0 (30,1)	59,2 (21,7)
	> 65 let	264 (44,7)	38,6 (21,1)	38,0 (33,6)	28,7 (8,3)	15,5 (24,1)	58,9 (22,2)
			p = 0,084	p = 0,181	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,647
	SPOL						
	Moški	294 (49,8)	39,5 (20,8)	39,3 (33,8)	27,4 (8,2)	17,3 (25,5)	58,7 (22,0)
	Ženski	293 (49,7)	40,4 (21,0)	40,6 (33,0)	26,0 (9,4)	26,3 (29,9)	59,3 (21,8)
			p = 0,347	p = 0,598	p = 0,115	p < 0,001	p = 0,823
	IZOBRAZBA						
	1. in 2. stopnja	83 (14,1)	50,7 (21,3)	53,9 (34,6)	24,6 (9,2)	21,1 (30,4)	55,1 (25,7)
	3. in 4. stopnja	321 (54,4)	40,5 (20,8)	43,6 (32,2)	26,8 (8,4)	21,3 (26,7)	61,3 (20,3)
	5.–8. stopnja	181 (30,7)	33,3 (18,2)	27,1 (30,8)	27,5 (9,4)	23,0 (29,3)	57,1 (22,6)
			p < 0,001	p = 0,001	p = 0,070	p = 0,757	p = 0,037
	VEROIZPOVED						
	Ateisti	119 (21,9)	41,4 (21,3)	44,8 (33,4)	30,1 (7,9)	14,0 (23,4)	63,2 (21,0)
	Verni	409 (69,3)	36,4 (18,8)	25,8 (29,2)	25,6 (8,9)	24,6 (29,4)	58,0 (21,6)
	Drugo	15 (2,5)	33,3 (22,5)	33,3 (36,2)	26,9 (8,8)	20,0 (24,6)	61,1 (22,9)
			p = 0,073	p < 0,001	p = 0,000	p = 0,002	p = 0,076
	BIVALNO OKOLJE						
SOCIOEKONOMSKE ZNAČILNOSTI	Podeželsko	298 (50,5)	41,5 (20,9)	43,5 (33,5)	26,0 (8,9)	20,1 (27,8)	58,4 (22,1)
	Mestno	286 (48,5)	38,2 (20,6)	36,0 (32,8)	27,5 (8,8)	20,1 (28,5)	60,1 (21,8)
			p = 0,033	p = 0,005	p = 0,032	p = 0,066	p = 0,470
	ŽIVI SAM/-A						
	Ne	508 (86,2)	39,0 (20,3)	39,0 (33,5)	26,7 (8,7)	21,4 (27,4)	59,3 (21,7)
	Da	82 (13,8)	45,4 (23,5)	45,9 (31,9)	26,3 (9,7)	24,7 (31,9)	57,8 (23,1)
			p = 0,015	p = 0,084	p = 0,946	p = 0,648	p = 0,456
	VSTA ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA						
	Obvezno	17 (2,9)	55,8 (27,6)	54,4 (32,2)	26,7 (8,9)	21,8 (28,2)	59,0 (21,9)
	Dopolnilno	534 (90,5)	40,0 (20,5)	40,4 (33,3)	26,8 (8,9)	21,6 (28,0)	58,9 (22,0)
	Nadstandardno	36 (6,1)	31,9 (18,5)	25,7 (31,9)	29,5 (7,2)	18,9 (25,8)	62,5 (20,6)
			p = 0,001	p = 0,006	p = 0,120	p = 0,774	p = 0,428
	ZAPOSLOTVENI STATUS						
	Zaposlen/-a	258 (43,7)	40,3 (20,4)	40,2 (33,1)	24,5 (9,2)	30,1 (30,7)	59,0 (21,9)
	Brezposeln/-a	22 (3,7)	44,3 (21,4)	52,3 (33,5)	26,3 (10,0)	15,8 (28,0)	64,5 (27,8)
	Upokojen/-a	303 (51,4)	39,4 (21,2)	39,4 (33,5)	28,5 (8,0)	15,3 (23,8)	58,5 (21,6)
	Drugo	4 (0,7)	21,9 (15,7)	6,3 (12,5)	32,3 (5,9)	11,1 (19,2)	52,8 (12,8)
			p = 0,342	p = 0,398	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,592
	VIŠINA NETO DOHODKA NA DRUŽINSKEGA ČLANA						
	≤ 300	18 (3,1)	55,6 (22,4)	65,3 (37,5)	19,7 (9,1)	41,2 (40,0)	50,5 (29,2)
	Od 300 do 600	105 (17,8)	50,0 (19,8)	54,3 (30,9)	21,6 (8,5)	33,3 (30,2)	51,9 (21,9)
	Od 600 do 900	208 (35,3)	44,7 (20,3)	46,3 (31,9)	25,9 (8,2)	21,5 (28,6)	60,2 (20,2)
	Od 900 do 1200	109 (18,5)	35,3 (18,5)	33,3 (30,0)	29,6 (8,7)	17,5 (24,7)	58,9 (21,)
	Od 1200 do 1500	81 (13,7)	29,2 (15,9)	25,6 (30,6)	29,8 (7,2)	16,2 (22,2)	61,9 (22,5)
	≥ 1500	65 (11,0)	24,6 (15,3)	17,3 (27,6)	30,2 (8,6)	14,5 (24,0)	65,3 (22,0)
			p ≤ 0,001	p ≤ 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,007

BOLEZEN IN ZDRAVLJENJE	VRSTA RAKA						
	Rak dojk	118 (20,0)	41,5 (20,7)	41,3 (33,7)	24,9 (9,5)	29,9 (33,0)	63,2 (21,2)
	Rak prostate	111(18,8)	41,4 (22,8)	39,7 (35,9)	28,0 (8,1)	13,8 (21,8)	62,5 (20,2)
	Rak pljuč	97 (16,4)	40,5 (22,8)	39,2 (29,7)	28,6 (7,6)	17,1 (24,4)	58,8 (20,6)
	Rak glave in vratu	66 (11,2)	38,1 (17,9)	37,1 (35,4)	27,3 (9,5)	20,3 (30,3)	54,0 (25,9)
	Drugo	198 (33,6)	38,4 (19,7)	40,6 (32,9)	25,8 (9,0)	23,9 (33,3)	56,1 (21,8)
			p = 0,571	p = 0,915	p = 0,016	p = 0,001	p = 0,020
	PONOVITEV						
	Ne	496 (84,1)	39,8 (20,8)	39,3 (33,5)	26,7 (9,0)	21,9 (28,2)	59,1 (21,8)
	Da	94 (15,9)	40,2 (21,1)	43,4 (32,2)	26,7 (7,9)	21,2 (27,7)	58,8 (22,3)
			p = 0,988	p = 0,252	p = 0,935	p = 0,896	p = 0,982
	AKTIVNO ONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE						
	Ne	181 (30,7)	40,0 (21,8)	42,7 (34,0)	28,7 (8,6)	17,8 (25,2)	65,3 (20,6)
	Da	408 (69,3)	39,8 (20,4)	38,7 (33,1)	25,8 (8,8)	23,5 (29,0)	56,1 (21,9)
			p = 0,922	p = 0,237	p = 0,001	p = 0,039	p = 0,000
	ZDRAVLJENJE						
	Unimodalno	166 (28,2)	41,4 (20,8)	40,5 (33,5)	27,4 (8,2)	18,3 (28,3)	58,4 (20,8)
	Multimodalno	423 (71,1)	39,2 (20,8)	39,9 (33,3)	26,4 (9,1)	23,1 (27,9)	59,5 (22,3)
			p = 0,271	p = 0,853	p = 0,247	p = 0,020	p = 0,598

Statistično značilne vrednosti p so odebeljene, statistično značilne vrednosti p pri EORTC QLQ-in lastnem vprašalniku z razliko nad 10 točk in vprašalniku FACIT-COST nad 6 točk so odebeljene in podčrtane. Neizpolnjeni odgovori so šteti kot manjkajoči in niso navedeni v tabeli. FT – finančna toksičnost, FS – finančno stanje, FI – finančne težave, QL2 – kakovost življenja, FACIT-COST – Comprehensive score for Financial Toxicity – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy version 2, EORTC QLQ-C30 – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire version 3.

mesečne stroške, zaradi bolj aktivnega načina življenja, skrbi za otroke ima manj prihrankov in je tudi dovzetnejša za alternativne oblike zdravljenja, ki jih ne krije zdravstveno zavarovanje. Bolniki z rakom dojk, za katerim obolevajo pretežno ženske, so glede na izsledke naše raziskave bolj podvrženi FT kot bolniki z rakom prostate ali pljuč. V raziskavi Smith in sod. so ugotovili večjo FT pri bolnikih z rakom glave in vratu (14, 36), medtem ko je Pearce s sod. ugotovil najmanjšo FT med bolniki s bazalnočeličnim karcinom, največjo pa med bolniki s hematološkim rakom in rakom debelega črevesa in danke (37). Do razlik verjetno prihaja zaradi neuravnoveženih skupin različnih vrst rakov v posameznih raziskavah. Med bolniki z rakom dojk je večina anketiranih ženskega spola, zato sklepamo, da je to v veliki meri prispevalo k značilno večji FT. Med spoloma je prišlo do statistično pomembnih sprememb v zadovoljstvu z lastnimi financami in finančnimi zmožnostmi, kar je potrdil tudi kazalnik FI. Tudi v raziskavah v ZDA in Italiji so poročali o večji FT pri bolnicah (23, 38–41). To je lahko posledica tega, da so ženske na eni strani še vedno bolj kot moški vpete v družinske obveznosti, vzgojo otrok in gospodinjstvo, kar vpliva na zaposlitev in zaslužek, ženske v povprečju zaslužijo še vedno manj kot moški (42).

Vera naj bi pomagala pri soočanju z boleznijo, simptomi in bolečino (43). Na podlagi vprašalnikov FACIT-COST in EORTC QLQ-C30 smo večjo FT opazili pri vernih. Multimodalno zdravljenje in bolniki na aktivnem onkološkem zdravljenju so glede na kazalnik FI imeli večjo FT. Multimodalno zdravljenje je pogosto daljše, daljši je bolniški stalež, večji pa so tudi potni stroški. V raziskavi Büttner s sodelavci so največjo FT dokazali pri bolnikih s sarkomi na multimodalnem zdravljenju (35).

Na podlagi lastnega vprašalnika smo večjo FT z razliko 10 točk ali

več dokazali tudi pri bolnikih, ki so imeli zgolj OZZ, in bolnikih z nižjo stopnjo izobrazbe. Če so imeli bolniki samo OZZ, je bilo potrebno doplačilo za vrsto storitev, kar je prispevalo k večji FT. Nižja izobrazba je zaradi povprečno nižjega dohodka prav tako povezana z večjo FT. Nekateri parametri, na primer vaško okolje, so izkazali večjo FT na podlagi vprašalnika FACIT-COST in lastnega vprašalnika, vpliv števila članov v istem gospodinjstvu pa samo na podlagi lastnega vprašalnika. Razlike med rezultati vprašalnikov so v določeni meri posledica neuravnoveženih skupin znotraj vzorca in dejstva, da se pri izračunu FT pri FACIT-COST uporablja 11 vprašanj, pri EORTC QLQ-C30 eno vprašanje, pri lastnem vprašalniku pa so podlaga za izračun štiri vprašanja.

Neposredni in posredni stroški zdravljenja

Med neposrednimi stroški so se bolniki najpogosteje posluževali prehranskih dodatkov, slednje je koristila skoraj polovica bolnikov, slaba tretjina je koristila zdravila brez recepta, prav toliko pa tudi alternativne oblike zdravljenja. Dobra petina bolnikov je opravila samoplačniške preglede, slaba petina pa je bila obravnavana pri fizioterapevtu. Najmanj so bolniki tekom zdravljenja iz lastnega žepa zapravili za zdravila brez recepta, največ pa za alternativno zdravljenje. Slaba šestina bolnikov, ki so koristili alternativne oblike zdravljenja, je za slednje odštela 800 evrov ali več. Največ bolnikov je na OIL prihajalo z lastnim prevozom in niso uveljavljali potnih stroškov, v času najaktivnejšega zdravljenja so ti bolniki v povprečju mesečno za prevoz porabili slabih 200 evrov.

Med delovno aktivnimi bolniki, ki so v času zdravljenja koristili bolniško odsotnost, je bila povprečna dolžina staleža 11,9 meseca, najdaljši pa je trajal kar 6 let.

Vpliv FT na QoL

Z našo raziskavo smo ugotovili, da ima neto dohodek, nižji od 600 evrov na družinskega člana, pomemben vpliv (razlika več kot 10 točk) tudi na QoL (kazalnik GHS/QoL oz. QL2). Ostali parametri, ki vplivajo na QoL, so še zelo nizka ali zelo visoka stopnja izobrazbe, vrsta raka in aktivnost onkološkega zdravljenja. Glede na vrsto raka smo najslabšo kakovost življenja na podlagi kazalnika QL2 potrdili pri bolnikih z rakom glave in vratu. Nizka izobrazba je povezana z nižjim dohodkom, visoka izobrazba pa verjetno na eni strani z večjimi obremenitvami in pomanjkanjem prostega časa, ki se ne odraža nujno tudi v večjem dohodku.

V naši raziskavi se nakazuje šibka povezanost med FT in GHS/QoL ($p = 0,38$, $p < 0,001$). To nakazuje, da so vplivi na QoL kompleksni in niso pogojeni zgolj s finančno zmožnostjo posameznika, ampak nanjo vplivajo tudi številni drugi dejavniki. Hazell s sodelavci je prišel do podobnih zaključkov: povečana FT je v korelaciji z zmanjšano QoL ($p = 0,41$, $p < 0,001$) (67).

Prednosti in slabosti raziskave

Prednost naše raziskave je v velikem vzorcu in uravnoteženosti glede najpogostejših rakov, spola in zaposlitvenega statusa. Pomemben doprinos je tudi uporaba treh orodij. Primerjavo z drugimi mednarodnimi raziskavami za oceno FT in QoL omogočata vprašalnika FACIT-COST in EORTC QLQ-C30, podrobnejšo kvalitativno in kvantitativno oceno FT za slovensko okolje pa omogoča lasten vprašalnik.

Slabosti so predvsem dolžina in časovna zahtevnost vprašalnika, kar negativno vpliva na odzivnost bolnikov. V primerjavi z vprašalnikom FACIT-COST, s katerim FT ocenjujemo na podlagi enajstih trditev, smo v lastnem individualnem vprašalniku FT ocenjevali zgolj na podlagi štirih vprašanj, zaradi česar bi lahko bila ocena pomanjkljiva. Določena vprašanja v vprašalniku FACIT-COST so bolnikom težko razumljiva, ker zdravljenje rakave bolezni v Sloveniji ni pogojeno z lastnimi prihranki in jih bolniki težko razumejo oz. interpretirajo (na primer »Vem, da imam dovolj denarja v prihrankih, pokojnini ali imetju za kritje stroškov svojega zdravljenja«). Nekatera vprašanja pri lastnem vprašalniku zahtevajo priključitev stroškov za nazaj in porazdelitev na časovno obdobje tekom celotnega zdravljenja, kar je izziv za vse, še zlasti starejše bolnike. Prav tako je problematičen zajem preiskovancev, pri katerih bi pričakovali večjo FT (oskrbovanci v domu za ostarele, slabše pokretni); ti so bili v naši raziskavi slabše zastopani.

ZAKLJUČEK

Opravili smo prvo poglobljeno analizo FT in njenega vpliva na QoL pri slovenskih bolnikih z rakom. V ta namen smo uporabili in med seboj primerjali dva mednarodna vprašalnika (FACIT-COST in EORTC QLQ-C30) in razvili lasten vprašalnik za oceno subjektivne in objektivne FT ter oceno posrednih in neposrednih stroškov zdravljenja. Ta orodja so nam lahko v pomoč pri iskanju rizičnih skupin, pri katerih pričakujemo večjo FT in slabšo QoL in lahko prispevajo k oblikovanju zdravstvene politike in ukrepov v smeri preprečevanja finančnega bremena pri ranljivejši populaciji.

LITERATURA

1. Vasle B, urednik. Demografske spremembe ter njihove ekonomske in socialne posledice. [e-knjiga]. Ljubljana: Urad RS za makroekonomske analize in razvoj; 2016. [pridobljeno 29. marec 2024]. Dosegljivo na: <https://www.umar.gov.si/>.
2. Razpotnik B. Projekcije prebivalstva EUROPOP2023 za Slovenijo: EUROPOP2023: projekcije za prihodnja desetletja predvidevajo nadaljnje staranje prebivalstva [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2023 [pridobljeno 9. april 2024]. Dosegljivo na: <https://www.stat.si/>.
3. Eurostat: EUROPOP2023: Population projections in the EU [spletna stran na internetu]. Eurostat; 2023 [pridobljeno 7. april 2024]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?oldid=497115#Population_projections
4. International Agency for Research on Cancer: Agents classified by the IARC monographs, volumes 1–129. [spletna stran na internetu]. Lyon: IARC; 2024. [pridobljeno 9. april 2024]. Dosegljivo na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
5. Skubic M, Vöröš K, Perhavec A, Ratoša I, Bavdaž M, Bonča PD, et al. Predstavitev delnih rezultatov raziskave: ocena finančne toksičnosti pri bolnikih z rakom v Sloveniji. V: Zbornik 26. mednarodne multikonference Informacijska družba [e-knjiga]. Ljubljana: Institut Jožef Stefan; 2023:70–73.
6. Rak v Sloveniji 2020: letno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2023.
7. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut; 2024. [pridobljeno 7. april 2024]. Dosegljivo na: www.slora.si.
8. State of health in the EU = Zdravstveni profil države 2021: Slovenija [e-knjiga]. Paris: OECD Publishing, Brussels: European Observatory on Health Systems and Policies; 2022. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1787/fa634f4f-sl>.
9. Wallace LS. A view of health care around the world. *Ann Fam Med*. 2013; 11 (1): 84.
10. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju 2023. V: Uradni list RS, št. 76/2023. Ljubljana: Uradni list RS; 2023.
11. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. V: Uradni list RS, št. 78/2024. Ljubljana: Uradni list RS; 2024.
12. Abrams HR, Durbin S, Huang CX, Johnson SF, Nayak RK, Zahner GJ, et al. Financial toxicity in cancer care: origins, impact, and solutions. *Transl Behav Med*. 2021; 11 (11): 2043–54.
13. Meneses K, Azuero A, Hassey L, McNeese P, Pisu M. Does economic burden influence quality of life in breast cancer survivors? *Gynecol Oncol*. 2012; 124 (3): 437–43.
14. Smith J, Yu J, Gordon LG, Chilkuri M. Financial Toxicity and Out-of-Pocket Costs for Patients with Head and Neck Cancer. *Current Oncology*. 2023; 30 (5): 4922–35.
15. Dar MA, Chauhan R, Murthy K, Trivedi V, Dhingra S. Development and Validation of Subjective Financial Distress Questionnaire (SFDQ): A Patient Reported Outcome Measure for Assessment of Financial Toxicity Among Radiation Oncology Patients. *Front Oncol*. 2022; 11.
16. Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27 (2): 80–1, 149.

17. Ubel PA, Abernethy AP, Zafar SY. Full Disclosure – Out-of-Pocket Costs as Side Effects. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369 (16): 1484–6.
18. Zafar SY, Peppercorn JM, Schrag D, Taylor DH, Goetzinger AM, Zhong X, et al. The Financial Toxicity of Cancer Treatment: A Pilot Study Assessing Out-of-Pocket Expenses and the Insured Cancer Patient's Experience. *Oncologist*. 2013; 18 (4): 381–90.
19. Tran G, Zafar SY. Financial toxicity and implications for cancer care in the era of molecular and immune therapies. *Ann Transl Med*. 2018; 6 (9): 166.
20. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013; 121 (22): 4439–42.
21. Pauge S, Surmann B, Mehli K, Zueger A, Richter L, Menold N, et al. Patient-Reported Financial Distress in Cancer: A Systematic Review of Risk Factors in Universal Healthcare Systems. *Cancers (Basel)*. 2021;13 (19): 5015.
22. Montagu D. The Provision of Private Healthcare Services in European Countries: Recent Data and Lessons for Universal Health Coverage in Other Settings. *Front Public Health*. 2021; 9.
23. Longo CJ, Fitch MI, Banfield L, Hanly P, Yabroff KR, Sharp L. Financial toxicity associated with a cancer diagnosis in publicly funded healthcare countries: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2020; 28 (10): 4645–65.
24. Souza JA De, Yap BJ, Hlubocky FJ, Wroblewski K, Ratain MJ, Cella D, et al. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: The COST measure. *Cancer*. 2014; 120 (20): 3245–53.
25. Vöröš K, Skubic M, Bavdaž M, Ratoša I, Bonča PD, Redek T, et al. Razvoj vprašalnika o finančni toksičnosti pri bolnikih z rakom v Sloveniji. Zbornik 26. mednarodne multikonference Informacijska družba. 2023; 74–7.
26. FACIT org. Scoring of the FACIT measures. [citirano 7 april 2024]. Dosegljivo na: <https://www.facit.org/scoring>
27. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Tretja izdaja. Bruselj: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
28. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (11): 1713–21.
29. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16 (1): 139–44.
30. IKA (Verzija 23.06.20) [programska oprema]. (2023). Ljubljana: Fakulteta za družbene vede. Dosegljivo na: <https://www.ika.si>.
31. Republika Slovenija eUPRAVA: Upokojitev starostna pokojnina [internet]. Ljubljana: Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije [citirano 29. marec 2024]. Dosegljivo na: <https://e-uprava.gov.si/si/podrocja/delo-upokojitev/upokojitev/starostna-pojnina.html>
32. Yabroff KR, Dowling EC, Guy GP, Banegas MP, Davidoff A, Han X, et al. Financial Hardship Associated With Cancer in the United States: Findings From a Population-Based Sample of Adult Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (3): 259–67.
33. Witte J, Mehli K, Surmann B, Lingnau R, Damm O, Greiner W, et al. Methods for measuring financial toxicity after cancer diagnosis and treatment: a systematic review and its implications. Vol. 30, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2019. p. 1061–70.
34. Honda K, Gyawali B, Ando M, Kumanishi R, Kato K, Sugiyama K, et al. Prospective Survey of Financial Toxicity Measured by the Comprehensive Score for Financial Toxicity in Japanese Patients With Cancer. *J Glob Oncol*. 2019; (5): 1–8.
35. Büttner M, Singer S, Hentschel L, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, et al. Financial toxicity in sarcoma patients and survivors in Germany: results from the multicenter PROSa study. *Supportive Care in Cancer*. 2022; 30 (1): 187–96.
36. Smith GL, Shih YCT, Frank SJ. Financial toxicity in head and neck cancer patients treated with proton therapy. *Int J Part Ther*. 2021;8 (1): 366–73.
37. Pearce A, Tomalin B, Kaambwa B, Horevoorts N, Duijts S, Mols F, et al. Financial toxicity is more than costs of care: the relationship between employment and financial toxicity in long-term cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*. 2019; 13 (1): 10–20.
38. Ramsey S, Blough D, Kirchhoff A, Kreizenbeck K, Fedorenko C, Snell K, et al. Washington State Cancer Patients Found To Be At Greater Risk For Bankruptcy Than People Without A Cancer Diagnosis. *Health Aff*. 2013;32 (6): 1143–52.
39. Perrone F, Jommi C, Di Maio M, Gimigliano A, Gridelli C, Pignata S, et al. The association of financial difficulties with clinical outcomes in cancer patients: secondary analysis of 16 academic prospective clinical trials conducted in Italy. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (12): 2224–9.
40. de Souza JA, Yap BJ, Wroblewski K, Blinder V, Araújo FS, Hlubocky FJ, et al. Measuring financial toxicity as a clinically relevant patient-reported outcome: The validation of the COMprehensive Score for financial Toxicity (COST). *Cancer*. 2017; 123 (3): 476–84.
41. Kale HP, Carroll NV. Self-reported financial burden of cancer care and its effect on physical and mental health-related quality of life among US cancer survivors. *Cancer*. 2016; 122 (8): 283–9.
42. European Parliament: Gender pay gap in Europe: facts and figures (infographic) [internet]. Bruselj: European Parliament [citirano 29. marca 2024]. Dosegljivo na: <https://www.europarl.europa.eu/news/en/headlines/society/20200227STO73519/gender-pay-gap-in-europe-facts-and-figures-infographic>
43. Wildes KA, Miller AR, de Majors SSM, Ramirez AG. The religiosity/spirituality of Latina breast cancer survivors and influence on health-related quality of life. *Psychooncology*. 2009; 18 (8): 831–40.

© 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/>

Financiranje: Raziskava je bila financirana v okviru projektov Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARIS) J7-4575, P5-0128, P5-0441 in P5-0117.

Imunohistokemična analiza izražanja glukokortikoidnih receptorjev pri zgodnjem raku dojk in njihov vpliv na odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno sistemsko terapijo

Immunohistochemical analysis of glucocorticoid receptor expression in early breast cancer and its influence on response to treatment with neoadjuvant systemic therapy

Sraka Marjetka¹, Gazić Babara^{1,2}, Drev Primož², Grašič Kuhar Cvetka^{1,3}

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Marjetka Sraka

E-mail: valentincic.marjeta@gmail.com

Poslano / Received: 9. 4. 2024

Sprejeto / Accepted: 30. 4. 2024

doi:10.25670/oi2024-002on

IZVLEČEK

Izhodišča: Glukokortikoidni receptor (GR) je različno izražen na tumorskih in imunskih celicah raka dojk, njegova izraženost pa je morda odvisna od molekularnega podtipa raka dojk, prav tako njegova izraženost morda vpliva na odgovor na neoadjuvantno sistemsko terapijo. Naš namen je vpeljati zanesljivo imunohistokemično barvanje s protitelesi proti GR, drugi namen pa je oceniti izraženost GR na vzorcih raka dojk in preučiti, ali se ta izraža različno pri različnih podtipih in ali njegova izraženost vpliva na odgovor na neoadjuvantno sistemsko terapijo.

Metode: V predkliničnem delu raziskave smo izbrali zanesljivo protitelo proti GR, postopek imunohistokemičnega barvanja z izbranim protitelesom pa kalibrirali in validirali. V kliničnem delu raziskave smo ocenili izraženost GR na tumorskih in imunskih celicah pri raku dojk. Vzorci 162 bolnic so bili izbrani prospektivno v okviru raziskave AKRA, ki je potekala na Onkološkem inštitutu Ljubljana, in pozneje analizirani. Pridobili smo še podatke o pripadajočem tumorju.

Rezultati: Uvedli smo zanesljivo imunohistokemično barvanje s protitelesi proti GR in na vzorcih ocenili njegovo izraženost na tumorskih in imunskih celicah. Na tumorskih celicah so bili GR pozitivni pri trojno negativnem podtipu v 93,5 %, pri HER-2 pozitivnem podtipu pri 88,4 % in pri luminalnem B podtipu v 87,5 %, razlika med podtipi ni bila statistično značilna ($p = 0,746$). Kompletni patološki odgovor na neoadjuvantno sistemsko terapijo je bil prisoten v primeru pozitivnih GR v 31,8 %, v primeru negativnih GR pa v 22,2 %, kar prav tako ni bilo statistično značilno različno ($p = 0,589$). Izraženost na imunskih celicah je bila prisotna v vseh vzorcih na ≥ 80 % celic s stopnjo intenzitete 3, zato teh rezultatov nismo analizirali.

Zaključki: Uspešno smo uvedli imunohistokemično barvanje na GR, ocenili njegovo izraženost na vzorcih, vendar nismo uspeli dokazati povezanosti njegove izraženosti s podtipi in odgovorom na neoadjuvantno sistemsko terapijo.

Gljučne besede: rak dojk, glukokortikoidni receptor, imunohistokemija, neoadjuvantno sistemsko zdravljenje

ABSTRACT

Background: The glucocorticoid receptor (GR) is differentially expressed on tumour and immune cells in breast cancer, and its expression may depend on the molecular subtype of the cancer, and it may also influence the response to neoadjuvant systemic therapy. Our primary aim is to introduce reliable immunohistochemical staining with anti-GR antibodies, and our second aim is to evaluate the expression of GR in breast cancer samples and to study whether it is expressed differently in different subtypes and whether its expression has an impact on the response to neoadjuvant systemic therapy.

Methods: In the preclinical part of the research, we selected a reliable antibody against GR, and then we calibrated and validated the immunohistochemical staining procedure with the selected antibody. In the clinical part of the research, we evaluated the expression of GR on tumour and immune cells in breast cancer. Samples from 162 patients were selected prospectively as part of the AKRA study, which took place at the Institute of Oncology Ljubljana, and later analysed. We also obtained data on the associated tumour.

Results: We introduced reliable immunohistochemical staining with antibodies against GR and evaluated its expression on tumour and immune cells. On tumour cells, GR was positive in the triple-negative subtype in 93.5%, in the HER2-positive subtype in 88.4% and in the luminal B subtype in 87.5%; the difference between the subtypes was not statistically significant ($p = 0.746$). A complete pathological response to neoadjuvant systemic therapy was present in the case of positive GR in 31.8%, and in the case of negative GR in 22.2%, which was also not statistically significantly different ($p = 0.589$). Expression on immune cells was present in all samples on $\geq 80\%$ cells with an intensity level of 3, so we did not analyse these results.

Conclusions: We successfully introduced immunohistochemical staining for glucocorticoid receptor and evaluated its expression on the samples, but we failed to demonstrate the association of GR expression with subtypes and response to neoadjuvant systemic therapy.

Keywords: breast cancer, glucocorticoid receptor, immunohistochemistry, neoadjuvant systemic treatment

UVOD

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah (1). Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom dojke na svetu zbolelo več kot 2 milijona žensk, umrlo pa jih je skoraj 700.000. Povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja je za leto 2020 v Evropi ocenjena na 112,1 zbolelih na 100.000 prebivalc, Slovenija pa je z vrednostjo 94,5/100.000 nekoliko pod evropskim povprečjem (2). Mednarodna agencija za raziskave raka (*angl. The International Agency for Research on Cancer (IARC)*) je ocenila, da je v letu 2020 rak dojke postal najpogostejše diagnosticirani rak na svetu (3).

Pri raku dojke opisujemo histološko diagnozo, poleg le-te pa so v klasifikaciji raka dojke zelo pomembni molekularni označevalci, ki jih določamo rutinsko na vseh invazivnih karcinomih. Estrogeni receptor (ER), progesteronski receptor (PR) ter proliferacijski faktor MIB-1 določamo imunohistokemično (IHK), receptor za epidermalni rastni faktor 2 (HER-2) pa z IHK, v določenih primerih tudi s fluorescentno hibridizacijo in situ (FISH) (2). Posamezni podtipi tako sledijo izraženosti molekularnih označevalcev, to so luminalni A, luminalni B, HER-2 pozitiven (luminalni in neluminalni) ter trojno negativni podtip (4).

Zgoraj opisani molekularni označevalci in delitev raka dojke v podtipje glede na te so v klinični praksi zelo pomembni, saj se

glede na določen podtip odločimo za najprimernejše sistemsko zdravljenje, pod čigar pojmom poznamo kemoterapijo, hormonsko terapijo, proti HER-2 usmerjena zdravila in imunoterapijo (5).

Še eden izmed hormonskih receptorjev, ki se poleg ER in PR izraža v tumorju dojke, je glukokortikoidni receptor (GR). GR je vseprisoten v človeškem telesu, njegovo izražanje vpliva na miriadi različnih bioloških procesov – tako na imunski in vnetni odziv kot tudi na rast in reprodukcijo, centralni živčni sistem, kardiovaskularni sistem, homeostazo vode, elektrolitov in glukoze (6,7,8). Na celični ravni GR med drugim uravnava tudi celično proliferacijo in apoptozo, njegovo delovanje pa je tkivno specifično (7,9,10,11).

GR je član superdružine steroidnih receptorjev, ki delujejo kot transkripcijski faktorji in regulirajo izražanje različnih genov – bodisi promovirajo njihovo izražanje (transaktivacija) bodisi izražanje zavirajo (transrepresija). Svoje delovanje GR prožijo prek vezave specifičnih ligandov, ti so: 1) endogeni glukokortikoidi (GK), 2) sintetični GK ter 3) 6-oko-cholestan-3 β , 5 α -diol (OCDO), ki je derivat holesterola, onkometabolit (1). Ko se ligand veže na GR, se ta konformacijsko spremeni, poveže z drugim GR, čemur pravimo homodimerizacija, kompleks pa se nato premakne iz citoplazme v jedro, kjer se veže na posebno mesto na DNA, namreč na glukokortikoidni odzivni element (*angl. glucocorticoid response element, (GRE)*), s tem pa aktivira ali zavre transkripcijo tarčnega gena (12).

Pri raku dojke ob sistemskem zdravljenju velikokrat uporabljamo sintetične GK, predvsem v namen preprečitve alergičnih reakcij ter kot antiemetik (13,14,15,16). Kot omenjeno, ima GR prek svojih ligandov na celični ravni diapazon različnih učinkov, zato se poraja vprašanje, kako uporaba sintetičnih GK ob sistemskem zdravljenju vpliva na zdravljenje in klinični izid bolnika. Vloga GK in GR pri različnih rakah epiteljskega izvora je vprašljiva, velik delež raziskav pa dokazuje, da naj bi GK/GR pri solidnih rakah pospeševali celično proliferacijo in s tem razvoj tumorja (10,15).

Različne študije pričajo tudi o tem, da naj bi se GK prek GR vpletali v signalno pot ER in tako zavirali z estrogeni posredovano celično proliferacijo pri ER-pozitivnem raku dojke, da pa naj bi tudi zavirali s kemoterapijo spodbujeno celično apoptozo pri ER-negativnem raku dojke (12,17,18,19,20). Seveda ligandi brez efektorja (tj. GR) ne morejo prožiti svojega učinka, zato se je treba vprašati, kakšna je izraženost GR v celicah tumorja. Ob raziskovanju tega vprašanja so različni avtorji poročali, da naj bi bila visoka izraženost GR na tumorskih celicah povezana z boljšim odgovorom na zdravljenje s kemoterapijo v primeru ER-pozitivnega raka dojke, nasprotno pa naj bi bila visoka izraženost GR povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje v primeru ER-negativnega raka dojke (21,22,23).

Tumor je sestavljen iz tumorskih celic in tumorskega mikro-okolja, kjer so tudi imunske celice. Med temi je največ tumor infiltrirajočih limfocitov (TIL) (24). Naj pojasnimo, da GR niso izraženi le na tumorskih celicah, ampak tudi na imunskih celicah. Raziskave so pokazale, da je delež izraženosti TIL pomemben prediktivni napovedni dejavnik odgovora na neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (NAST) pri vseh podtipih raka dojke (25,26). Višji je delež izraženosti TIL, boljši je odgovor na NAST pri vseh podtipih in boljše je preživetje pri HER-2 pozitivnem in trojno negativnem podtipu (25).

Imunski sistem je v osnovi tisti, ki prepozna spremenjene, tumorske celice in jih odstrani. Vendar različni signali iz tumorskega mikrookolja protitumorski imunski odgovor zavirajo, za takšen učinek pa naj bi bili odgovorni tudi GR. GK naj bi prek GR zavirali aktivacijo limfocitov T, čeprav so si rezultati o tem

nasprotujoči (27). Ugotovljeno je, da naj bi pod vplivom delovanja GR CD8 limfociti T postali nefunkcionalni (*angl. dysfunctional*) in izgubili svojo funkcijo citotoksičnosti. Ko so podrobneje na vzorcih melanoma raziskovali, kako GK prek GR vplivajo na preobrazbo teh celic, so ugotovili, da obstaja naraščajoči gradient izraženosti GR od naivnih do nefunkcionalnih CD8 limfocitov T. CD8 limfociti T, ki niso imeli izraženih GR ali pa so imeli nizko izražene GR, so opravljali svojo nalogo, to je zavirali rast tumorja, limfociti, ki pa so imeli visoko izražene GR, so, nasprotno, postali nefunkcionalni. GR naj bi torej prek GK promoviral ta nedelujoči oz. nefunkcionalni fenotip CD8 limfocitov T (28,29). Poudarimo naj, da študije o vplivu GR na imunskih celicah na razvoj raka dojk po našem vedenju še niso bile izvedene, rezultati raziskav o sami izraženosti GR na TIL v raku dojk pa podajajo nasprotujoče si rezultate (28,30,31).

V članku želimo predstaviti novo uvedeni protokol IHK-barvanja s protitelesi proti človeškemu GR in predstaviti analizo izraženosti GR na tumorskih in imunskih celicah na vzorcih raka dojk različnih podtipov ter nadalje našo ugotovitev, ali se GR izražajo različno med posameznimi podtipi in ali obstaja povezava med izraženostjo GR na tumorskih in imunskih celicah ter odgovorom na NAST.

METODE

Raziskava je bila opravljena na vzorcih, ki so bili pridobljeni v okviru prospektivne neintervencijske študije AKRA na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) v letih 2018–2021. Vanjo so bile vključene bolnice z operabilnim rakom dojk stadija IIA do IIIB, starejše od 18 let in zdravljene z NAST z antraciklini in taksani. Vključitvenim merilom so ustrezali vsi molekularni podtipi raka dojk, razen luminalni A podtip, pri katerem NAST ni prvo zdravljenje.

Najprej je bilo treba uvesti IHK-barvanje s protitelesi proti GR. Po pregledu literature, priloženih slik IHK-obarvanih preparatov in informacij na spletnih mestih proizvajalcev smo se odločili za klon D8H2 proizvajalca Cell Signaling, saj je pokazal jedrno lokalizacijo, različen spekter izražanja, zadovoljiv rezultat na pozitivni interni kontroli (stromalne celice) in največjo specifičnost in senzitivnost.

Po pridobitvi ustreznih protiteles je sledila kalibracija protokola IHK in nato analitična validacija kalibriranega protokola. Obarvali smo 12 testnih preparatov z različnimi kombinacijami parametrov. Za testne preparate smo uporabili rezine dveh tkivnih mrež, v katere je bilo vključenih skupno 71 različnih vzorcev: 31 vzorcev zdravih tkiv različnih organskih sistemov in 40 vzorcev invazivnih karcinomov dojk različnih histoloških tipov (IDC, ILC, mucinozni, medularni, metaplastični). Ob pregledu testnih preparatov zdravih tkiv smo tako ugotovili, da smo GR prikazali v ustreznih celicah – tako kot je opisano v literaturi, smo opazili, da je GR ubikvitaren na stromalnih celicah, v ustreznem celičnem kompartmentu (jedro), s primerno jakostjo reakcije (intenziteta obarvanja je zmerna do močna) in brez nespecifične reakcije (ni bilo obarvanja medceličnine, membrane in citoplazme) (32,33). Ob pregledu testnih preparatov invazivnih karcinomov dojk smo opazili razpon reakcije od popolnoma negativne (brez kakršnega koli obarvanja tumorskih celic ob pozitivni notranji kontroli – fibrociti, endotelijske celice žil) do močno pozitivne (močno obarvanje jeder vseh tumorskih celic), zato smo zaključili, da je protokol dobro kalibriran in pripravljen za uporabo.

Sledilo je barvanje vzorcev. Uporabili smo parafinske bloke v formalin fiksiranega tkiva, ki so vsebovali ohranjeno tumorsko tkivo. Izmed 172 vzorcev smo izločili vzorec bolnice, ki ni podpisala soglasja za dodatne raziskave na ostanke tumorskih vzorcev. IHK-določanje antigena GR smo opravili na 2 do 4 µm tankih rezinah v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega tkiva. Rezine smo položili na površinsko obdelana predmetna

stekla »TOMO Adhesive Slide« (kat. št. TOM-11, proizvajalec Matsunami Glass, Osaka, Japonska) in jih sušili 2 uri pri 56 °C.

IHK-prikaz antigena GR smo opravili v avtomatskem barvalcu Ventana Benchmark Ultra« (proizvajalec Ventana Medical Systems ROCHE inc., Tucson, Arizona, ZDA). Epitope smo razkrili v barvalcu s segrevanjem v pufru z visokim pH »High pH Cell Conditioning Solution 1« (kat. št. 950-124, proizvajalec Ventana Medical Systems ROCHE inc. Tucson, Arizona, ZDA) 88 minut pri 100 °C. Razkriti epitop smo detektirali s komercialno dostopnim primarnim zajčjim monoklonskim protitelesom »Glucocorticoid Receptor (D8H2) XP® Rabbit mAb« – (klon D8H2, kat. št. #3660, proizvajalec Cell Signalling Technology, Danvers, Massachusetts, ZDA), razredčeno 1 : 2000 z diluentom »DAKO REAL™ antibody diluent« (kat. št. S2022, proizvajalec DAKO Agilent, Santa Clara, Kalifornija, ZDA). Primarno protitelo smo inkubirali v barvalcu 60 minut pri 37 °C in nato specifično vezano primarno protitelo vizualizirali s tristopenjskim detekcijskim sistemom na osnovi multimerov »OptiView DAB IHC Detection Kit« (kat. št. 760-700, proizvajalec: Ventana Medical Systems ROCHE inc., Tucson, Arizona, ZDA) po navodilih proizvajalca in preparate kontrastirali s hematoksilinom »Hematoxylin II« (kat. št. 790-2208, proizvajalec: Ventana Medical Systems ROCHE inc., Tucson, Arizona, ZDA) po navodilih proizvajalca.

Ob ocenjevanju se je izkazalo, da je na 9/171 preparatih vzorec pičel in ni primeren za oceno izraženosti GR, zato smo teh 9 vzorcev izločili iz raziskave.

Ocenjevanje izraženosti GR na tumorskih in imunskih celicah je semikvantitativno, izvedli sta ga dve neodvisni ocenjevalki – somentorica (BG) in avtorica Prešernove naloge (MS). Za oceno izraženosti GR na tumorskih in imunskih celicah smo se odločili uporabiti Allred seštevke, ki se uporablja tudi za oceno drugih hormonskih receptorjev pri raku dojk (34). Odločili smo se zapisati odstotek in oceno intenzitete posebej za tumorske in imunske celice. V poglavju z rezultati bomo razložili, zakaj se je za izraženost GR na imunskih celicah to izkazalo za nesmiselno. Ker je bila stopnja ujemanja med ocenjevalkama zadostna (koeficient korelacije znotraj razreda (ICC) je znašal 0,859), smo Allred seštevka za vsak vzorec povprečili. Nadalje smo Allred seštevke razdelili v dve Allred skupini, Allred seštevka 0 in 2 sta tvorila skupino negativno izraženih GR (v nadaljevanju neg. GR), seštevki 3–8 pa so tvorili skupino pozitivno izraženih GR (v nadaljevanju poz. GR) (34).

Za bolnice, katerih vzorce smo ocenili, smo v podatkovni bazi WebDoctor (Marand, Ljubljana, Slovenija) pridobili še naslednje podatke: starost ob diagnozi, klinični stadij tumorja pred pričetkom zdravljenja, klinični stadij bezgavk pred pričetkom zdravljenja, histologija tumorja, gradus tumorja, izraženost ER, PR, HER-2, MIB-1, TIL, molekularni podtip tumorja in odgovor na NAST, ki smo ga razdelili na dve kategoriji: popolni odgovor (*angl. complete pathologic response (pCR)*), kar pomeni odsotnost ostanka invazivnega raka v dojki (in situ karcinom je bil dovoljen) in odsotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Za nepopolni odgovor smo označili, če je bil prisoten ostanek invazivnega karcinoma v dojki in/ali pazdušnih bezgavkah (od tu dalje ne-pCR) (35).

Za analizo podatkov smo uporabili statistični program SPSS različice 24.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ZDA). Za primerjavo podatkov bolnic med skupinama z neg. GR in poz. GR ter med skupinama pCR in ne-pCR uporabimo test hi-kvadrat za opisne spremenljivke, če je izpolnjena njegova predpostavka (največ 20 % vrednosti pričakovanih frekvenc ima vrednost, manjšo od 5), sicer uporabimo Fisherjev eksaktni test. Za številske spremenljivke s simetrično, normalno porazdelitvijo uporabimo test t za neodvisna vzorca, za številske spremenljivke

z asimetrično porazdelitvijo neparametrični test Mann-Whitney. Določili smo stopnjo statistične značilnosti $\alpha = 0,05$.

Za primerjavo spremenljivk izraženost GR in podtip ter izraženost GR in odgovor na NAST smo uporabili post-hoc hi-kvadrat test in dobljene vrednosti p primerjali s stopnjo statistične značilnosti, v katero smo vnesli Bonferronijev popravek v izogib napaki prvega reda. Za oceno mere povezanosti in v izogib napaki drugega reda smo uporabili logistično regresijo, s katero smo izračunali razmerje obetov (OR) in 95-% interval zaupanja (IZ) za OR.

REZULTATI

Značilnosti bolnic in tumorja

V levem delu tabele 1 predstavljamo osnovne značilnosti preučevanega vzorca bolnic (n = 162). Povprečna starost bolnic je bila 50,4 leta, najbolj zastopan je bil invazivni duktalni karcinom (95,7 %), gradus 3 (72,2 %) klinični stadij T2 (74,1 %), med molekularnimi podtipi je prevladoval luminalni B podtip (54,3 %).

Izraženost glukokortikoidnega receptorja

S slike 1 je razvidno, da je imelo le 11,1 % vzorcev neg. GR na tumorskih celicah, preostalih 88,9 % pa poz. GR na tumorskih celicah (65,5 % zelo visok Allred seštevek 7–8). Na slikah 2 in 3 prilagamo primere stopnje intenzitete izraženosti GR na tumorskih celicah 0 (negativna reakcija) in 3.

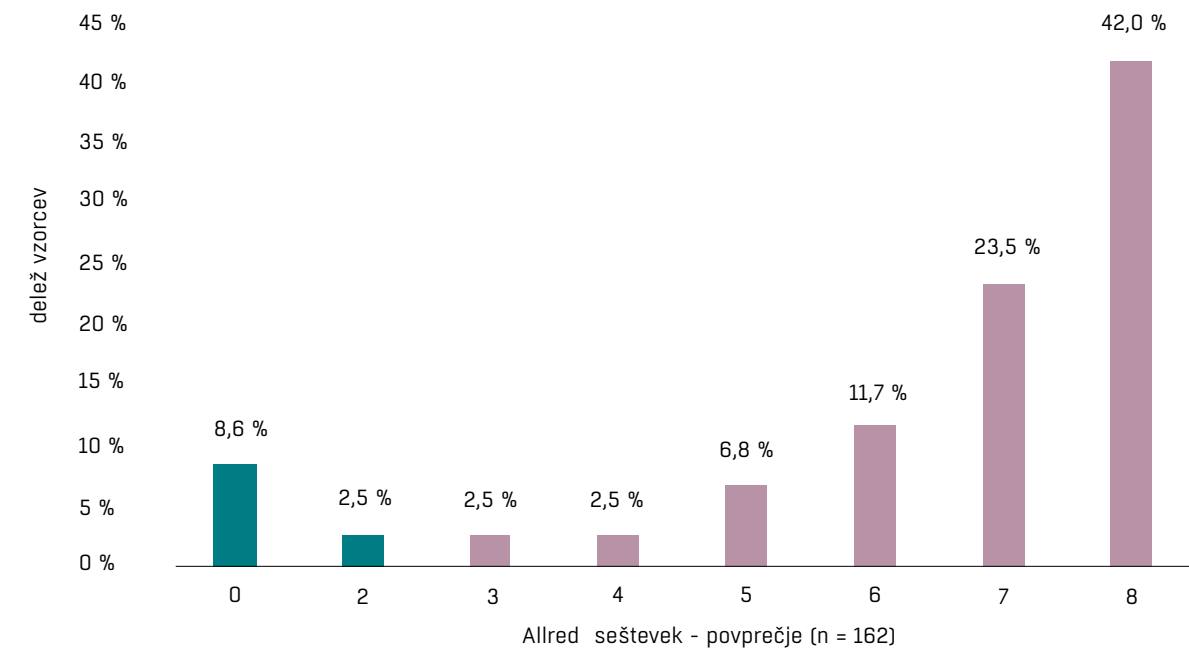
Enako kot na tumorskih celicah smo odstotek in intenziteto obarvanja želeli oceniti tudi na imunskih celicah, konkretno na TIL. Ob pregledu vseh obarvanih vzorcev smo ugotovili, da je GR ubikvitaren na TIL z ≥ 80 -% izraženostjo in močno intenziteto izražanja (stopnja intenzitete 3). Večjih razlik v izražanju GR na TIL med posameznimi vzorci tako nismo zaznali. Zaključili smo, da naš namen in cilj odkrivanja izraženosti GR na imunskih celicah presegata metodo IHK in se zato odločili, da podatkov o izraženosti GR na imunskih celicah ne poročamo. Na sliki 4 prikazujemo tipičen primer izraženosti GR na TIL ob neg. GR na tumorskih celicah.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnic in tumorja.

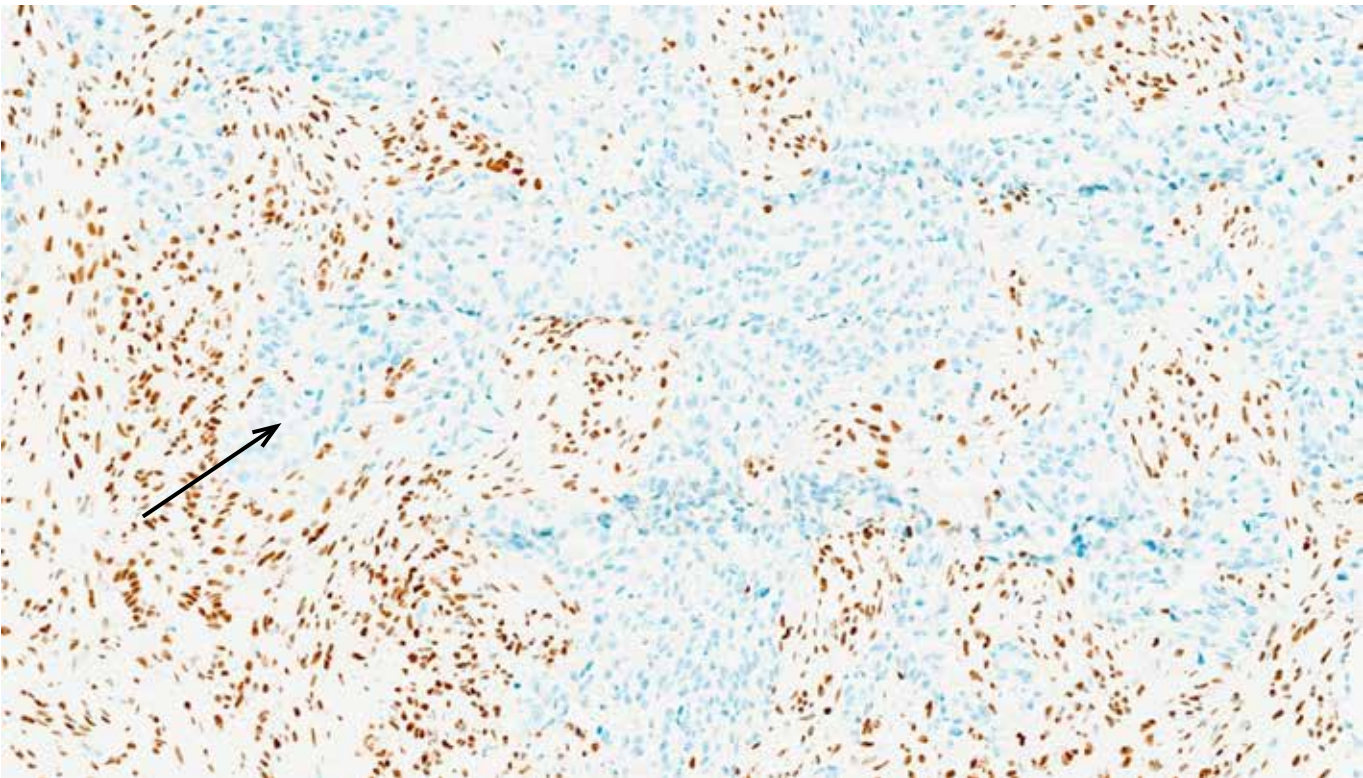
	vse bolnice n = 162	neg. GR n = 18 (11,1 %)	poz. GR n = 144 (88,9 %)	p- vrednost	ni pCR n = 113 (70 %)	pCR n = 49 (30 %)	p- vrednost
Starost v letih [povprečje (SD)]	50,4 (11,3)	53,4 (11,6)	50,0 (11,3)	0,255	51,0 (10,9)	48,9 (12,1)	0,732
Klinični stadij tumorja [n (%)]				0,886			0,076
≤ 20 mm	36 (22,2)	3 (8,3)	33 (91,7)		21 (58,3)	15 (41,7)	
21–50 mm	120 (74,1)	15 (12,5)	105 (87,5)		86 (71,7)	34 (28,3)	
> 50 mm	6 (3,7)	0 (0)	6 (100)		6 (100)	0 (0)	
Klinični stadij bezgavk [n (%)]				0,572			0,011
Negativne	43 (26,5)	6 (14,0)	37 (86,0)		23 (53,5)	20 (46,5)	
Pozitivne	119 (73,5)	12 (10,1)	107 (89,9)		90 (75,6)	29 (24,4)	
Histologija tumorja [n (%)]				0,569			0,103
IDC	155 (95,7)	17 (11,0)	138 (89,0)		106 (68,4)	49 (31,6)	
Drugo*	7 (4,3)	1 (14,3)	6 (85,7)		7 (100)	0 (0)	
Gradus tumorja [n (%)]				0,348			0,001
2	44 (27,2)	7 (15,9)	37 (84,1)		39 (88,6)	5 (11,4)	
3	117 (72,2)	11 (9,4)	106 (90,6)		73 (62,4)	44 (37,6)	
Neznano	1 (0,6)	0 (0)	1 (100)		1 (100)	0 (0)	
Izraženost MIB-1 [n (%)]				1,000			0,024
< 20%	17 (10,5)	2 (11,8)	15 (88,2)		16 (94,1)	1 (5,9)	
≥ 20%	145 (89,5)	16 (11,0)	129 (89,0)		97 (66,9)	48 (33,1)	
Izraženost TIL [mediana (IQR)]	10,0 (5,0–30,0)	4,0 (1,0–10,0)	15,0 (5,0–30,0)	0,008	5,0 (3,0–25,0)	20,0 (5,0–40,0)	0,001
Podtip tumorja [n (%)]				0,746			< 0,001
Luminalni B	88 (54,3)	11 (12,5)	77 (87,5)		73 (83,0)	15 (17,0)	
HER-2 pozitivni	43 (26,5)	5 (11,6)	38 (88,4)		20 (46,5)	23 (53,5)	
Trojno negativni	31 (19,1)	2 (6,5)	29 (93,5)		20 (64,5)	11 (35,5)	

Okrajšave: DC – invazivni duktalni karcinom, MIB-1 – celični proliferacijski indeks, TIL – tumor infiltrirajoči limfociti.
*V skupino »drugo« so zajeti naslednji histološki podtipi: invazivni lobularni karcinom, duktalni karcinom in situ in še nekateri redkejši.

Slika 1: Prikaz deležev vzorcev glede na povprečni Allred seštevek obeh ocenjevalk (n = 162). Ocenjena je izraženost glukokortikoidnih receptorjev na tumorskih celicah.



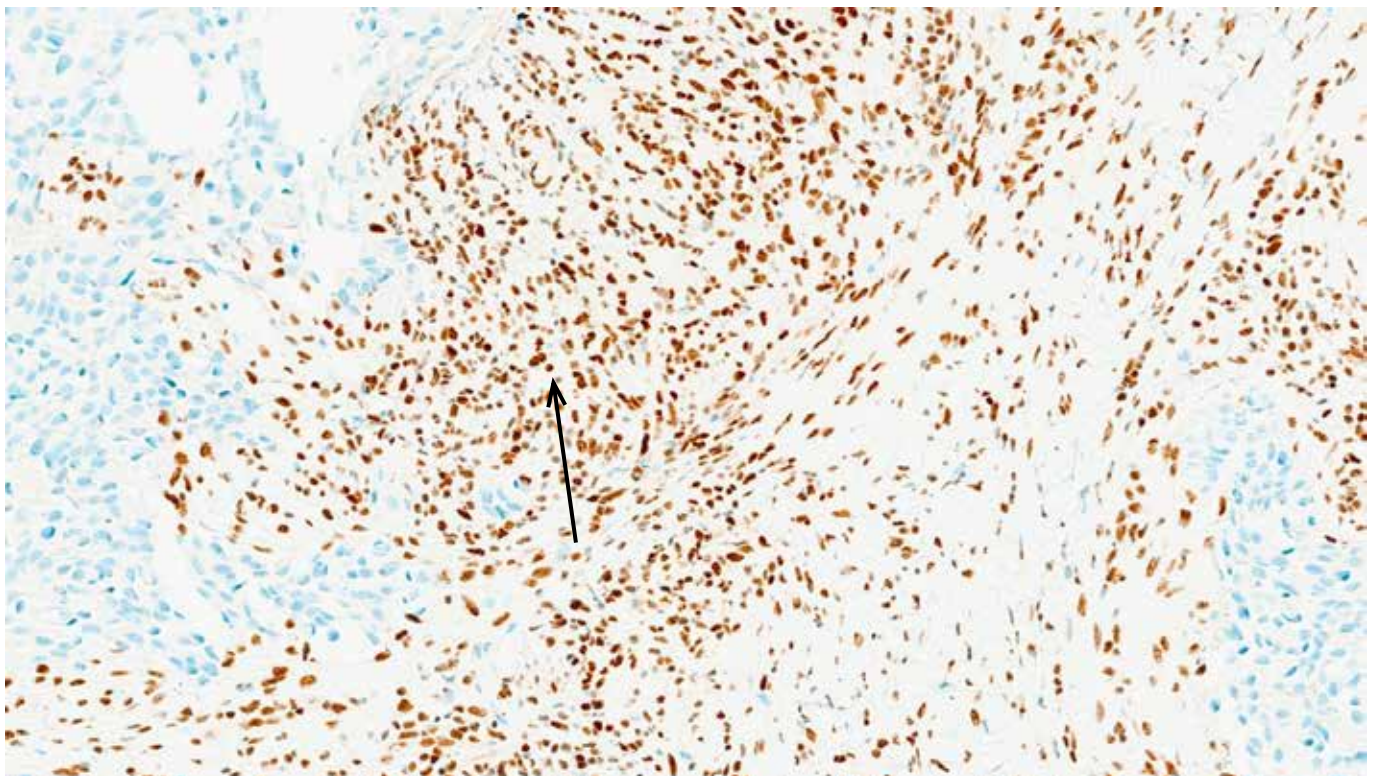
Slika 2: Prikaz izraženosti glukokortikoidnih receptorjev na tumorskih celicah stopnje intenzitete 0. S puščico so označene tumorske celice (modro).



Slika 3: Prikaz izraženosti glukokortikoidnih receptorjev na tumorskih celicah stopnje intenzitete 3. Na sliki so skoraj izključno tumorske celice.



Slika 4: Močna reakcija na tumor infiltrirajočih limfocitih (TIL). 100 % izraženost glukokortikoidnih receptorjev (GR) na TIL s stopnjo intenzitete 3, izraženost GR na tumorskih celicah pa je 0-%. Puščica nakazuje TIL. Modro obarvane so tumorske celice.



V sredinskem delu tabele 1 predstavljamo značilnosti našega vzorca bolnic glede na izraženost GR. Bolnice v skupini z neg. GR so v povprečju za 3,4 leta starejše od tistih s poz. GR, kar pa ni bilo statistično značilno različno. Opazimo tudi, da je v skupini s poz. GR statistično značilna višja izraženost TIL (mediana 15 %) kot v skupini z neg. GR (mediana 4 %, $p = 0,008$). Izraženost GR ni v povezavi s kliničnim stadijem tumorja, kliničnim stadijem bezgavk, histologijo in gradusom. Prav tako GR ni v povezavi s posameznimi podtipi: na sliki 5 prikazujemo primerjavo izražanja GR na tumorskih celicah med posameznimi podtipi v obliki naloženega stolpčnega diagrama s prikazom deležev posameznih kategorij v odstotkih. Ugotovili smo, da luminalni B podtip nima statistično značilnega večjega ali manjšega razmerja obov za pozitivno izražen GR kot trojno negativni podtip ($OR = 0,5$; 95-% IZ za $OR = [0,1; 2,3]$) ali HER-2 pozitivni podtip ($OR = 1,1$; 95-% IZ $[0,4; 3,3]$). Tudi HER-2 pozitivni podtip nima statistično značilno večjega ali manjšega razmerja obov za pozitivno izražen GR kot trojno negativni podtip ($OR = 0,5$; 95-% interval zaupanja za $OR = [0,1; 2,9]$).

Patološka kompletna remisija

pCR je bil dosežen pri 30 % vseh bolnic. V desnem delu tabele 1 predstavljamo značilnosti vzorca bolnic glede na odgovor na NAST (bodisi pCR bodisi ne-pCR). Odkrili smo statistično pomembno razliko med pCR in: stadijem bezgavk ($p = 0,011$), gradusom tumorja ($p = 0,001$), izraženostjo MIB-1 ($p = 0,024$) in izraženostjo TIL ($p = 0,001$). Zapisane p vrednosti v tabeli 1 so zgolj eksploratorne (36,37). Nismo pa odkrili statistično značilne razlike med odgovorom na NAST in skupinama z neg. GR in poz. GR ($p = 0,589$; $OR = 1,59$ s 95-% IZ za $OR = [-2,6; 3,7]$), kar prikazujemo na sliki 6 v obliki naloženega stolpčnega diagrama s prikazom deležev posameznih kategorij v odstotkih.

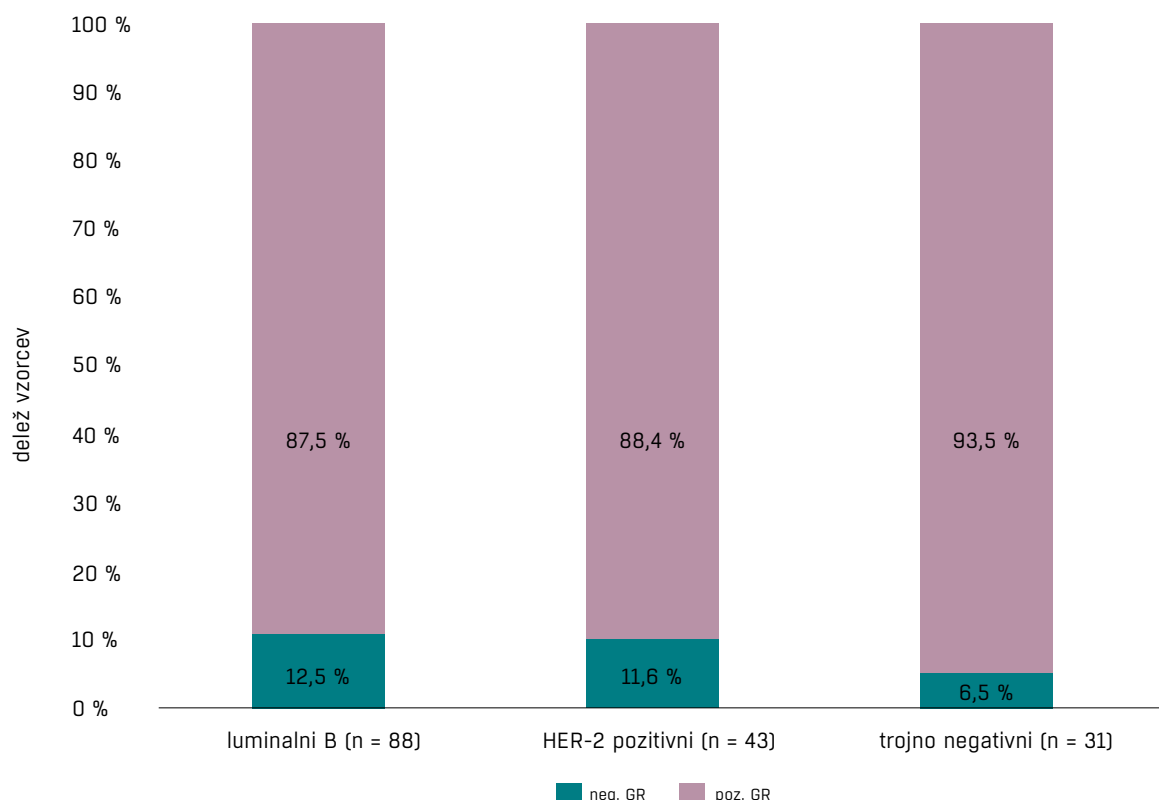
RAZPRAVA

V raziskavi prikazujemo kalibracijo in validacijo protokola za IHK-barvanje proti GR in nadalje oceno izraženosti GR na 162 vzorcih rakov bolnic, pridobljenih v okviru raziskave AKRA, in povezavo med izraženostjo GR na tumorskih celicah in posameznimi podtipi ter odgovorom na NAST.

Ob sami zasnovi raziskave je bila težavna odločitev o izbiri načina ocenjevanja izraženosti GR na tumorskih celicah. V literaturi se namreč pojavljajo različni načini ocenjevanja izraženosti GR, med najpogostejše uporabljenimi metodami je t. i. seštevek H (*angl. H score*), ki je seštevek zmnožkov odstotka izraženih celic in stopnje intenzitete, seštevek pa je torej zvezna spremenljivka, ki lahko zavzame vrednosti 0–300. Še ena od pogosto uporabljenih metod ocenjevanja izraženosti GR je seštevek Allred. Ob zasnovi raziskave smo se za način ocenjevanja vzorcev odločali med obema metodama. Seštevek H resda poda nekoliko kakovostnejšo oceno izraženosti GR, vendar ima v praksi določene omejitve, saj je takšen način ocenjevanja odstotka celic, ki izražajo določeno stopnjo intenzitete reakcije, težaven, zahteva pa tudi večjo izkušnost ocenjevalca, zato je po našem mnenju težko verjetno, da bi se takšen sistem vpeljal v prakso kot potencialni del presejanja tumorskih vzorcev na izraženost GR.

Poleg same metode ocenjevanja izraženosti GR je problematično tudi postavljanje meje pozitivnosti oz. negativnosti. Med avtorji, ki so za ocenjevanje izraženosti uporabljali seštevek H, so različno postavljene meje pozitivnosti oz. negativnosti. Morda še najbližje naši je raziskava Catteau in sod., ki so za ocenjevanje izraženosti GR tako kot mi uporabili seštevek Allred, s tem da so seštevke razdelili v tri skupine: skupino z Allred seštevkom 0 in 2 so označili kot negativno, skupino s seštevki 3–4 kot šibko pozitivno in skupino s seštevki 5–8 kot močno pozitivno (38). Sami smo mejo negativnosti postavili pri Allred skupini 2, pri

Slika 5: Primerjava deležev vzorcev z izraženimi glukokortikoidnimi receptorji (poz. GR) in neizraženimi glukokortikoidnimi receptorji (neg. GR) na tumorskih celicah med posameznimi podtipi.



čemer ta še spada v skupino z neg. GR. Pri tem smo se zgledovali po Fauzi in sod. v primeru ocenjevanja izraženosti ER na vzorcih raka dojk (34). Takšna meja je bila za ER postavljena na podlagi obširnih raziskav vpliva hormonske terapije na celokupno preživetje bolnic in preživetje brez ponovitve bolezni (39). V primeru GR je ta meja postavljena zgolj arbitrarno, saj študij o tem, katere bolnice bi potencialno imele korist od terapije z antagonistom GR ali pa terapije z GK, ni. Strinjamo se z Block in sod., da je za namen postavljanja meje pozitivnosti potreben veliko večji uvid v poznavanje najnižje izraženosti GR, ki bi še potencialno imela korist od morebitnega tarčnega zdravljenja z antagonisti GR (7), zato bi bilo pravilneje, da meje pozitivnosti ne bi postavljali, ampak podatke analizirali glede na Allred seštevek, vendar ob relativno majhnem vzorcu in ob delitvi v relativno veliko število skupin (Allred seštevek je 8) to predstavlja problem za obdelavo podatkov s statistično analizo.

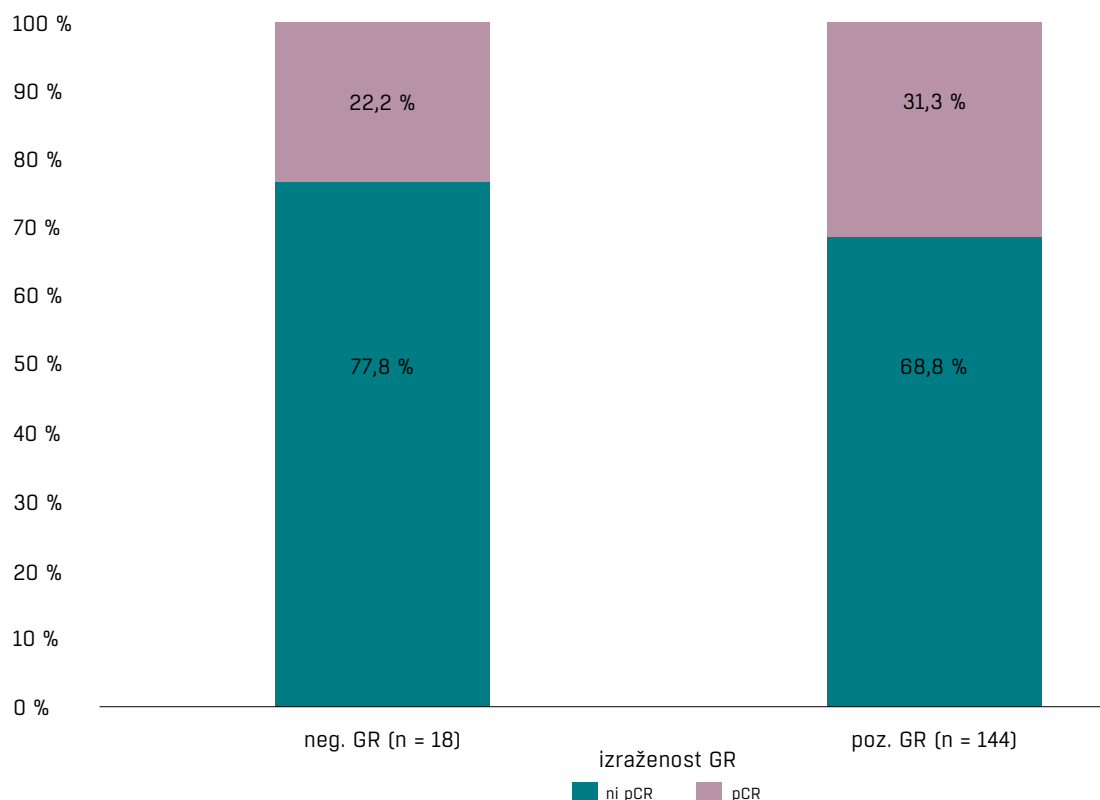
Ob pregledu obarvanih vzorcev smo naleteli na zanimivo odkritje – GR so bili namreč obilno izraženi na TIL, v resnici pa na celotni tumorski stromi. Na vseh preparatih smo zaznali v TIL najmanj 80-% obarvanost na GR stopnje intenzitete 3. To nas napeljuje na misel, da so GR ubikvitarni na TIL, izraženost GR na TIL pa je neodvisna od podtipa raka.

Ocena izraženosti GR na tumorskih celicah se je izkazala za uporabnejšo. Skupine posameznih molekularnih podtipov smo primerjali med sabo glede na razlike v izražanju GR. Nismo zaznali statistično značilne razlike v izraženosti GR med posameznimi podtipi. Deleži vzorcev s poz. GR se med posameznimi podtipi približno ujemajo (87,5 % za luminalni B podtip, 88,4 % za HER-2 pozitivni podtip in 93,5 % za trojno negativni podtip). Zaznali smo nekoliko višji delež poz. GR v skupini s trojno negativnim podtipom, vendar razlika ni bila statistično značilna. Podobnost v deležih vzorcev z neg. in poz. GR znotraj

posameznih podtipov nas navede na misel, da izraženost GR ni povezana z ostalimi prediktivnimi dejavniki – ER, PR, HER-2 in MIB-2. Primerljiva študija, v kateri je bila uporabljena IHK kot metoda določanja izraženosti GR na vzorcih raka dojk različnih podtipov, podobno kot mi poroča, da med posameznimi podtipi ni zaznanih razlik v izraženosti GR (14), medtem ko deFazio in sod. poročajo, da naj bi izraženost GR obratno korelirala z izraženostjo ER in naj bi bila torej izraženost GR višja v primeru ER-neg. tumorja (40). Različne rezultate gre morda pripisati drugačni metodi, ki so jo slednji uporabili; izraženost GR in ER so namreč preučevali na 19 različnih celičnih linijah raka dojk, z Northern blotting pa so analizirali GR mRNA. Za korelacijo med izraženostjo mRNA in izraženostjo specifičnega proteina, v katerega se mRNA prevede, vemo, da je od gena do gena različna, konkretno za izraženost mRNA GR in proteina GR pa po našem vedenju še neraziskana (41).

Primerjali smo tudi izraženost GR in odgovor na NAST, kjer je bil odstotek pCR pri pozitivnih GR za 9,6 % višji kot pri negativnih GR, vendar na našem (majhnem) vzorcu to ni bilo statistično značilno različno. Morda je to povezano z dejstvom, da je delež tumorjev s pozitivnimi GR (sicer statistično neznačilno) najvišji pri HER-2 pozitivnem in trojno negativnem podtipu, kjer je delež pCR najvišji (višji v primerjavi z luminalnim B podtipom). Na (neznačilno) povezanost izraženosti GR in pCR verjetno vpliva tudi dejstvo, da je v skupini s poz. GR statistično značilna višja izraženost TIL kot v skupini z neg. GR, pCR pa je značilno povezan z izraženostjo TIL. Glede na naše rezultate lahko sklepamo, da izraženost GR ni uporabna kot samostojni prediktivni dejavnik odgovora na NAST pri raku dojk. Ta ugotovitev nam da misliti, da se signalne poti GR prek sintetičnih GK ne vpletajo v delovanje citostatikov. V literaturi smo zaznali veliko število ujemajočih se in nasprotujočih si ugotovitev. Nejasna je že sama vloga GK/GR v tumorju, neodvisno od terapije s citostatiki. Različne raziskave

Slika 6: Primerjava med odgovorom na neoadjuvantno sistemsko terapijo glede na izraženost glukokortikoidnih receptorjev.



govorijo v prid GK/GR kot proto-onkogenov, ki prek različnih signalnih poti pospešujejo celično proliferacijo in s tem razvoj tumorja, ugotavlja pa se tudi, da naj bi bil učinek GK/GR odvisen od koncentracije GK (10,42,43). V naši študiji nismo proučevali morebitne vloge prejetih eksogenih GK in različnih citostatikov na pCR in drugih izidov, kot sta preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje, bi pa to bilo vsekakor smiselno preučiti.

ZAKLJUČEK

Uspešno smo uvedli IHK-barvanje s protitelesi proti GR, protokol smo kalibrirali in ga validirali. Pozitivni GR so prisotni pri več kot 87,5 % tumorjev, neodvisno od molekularnega podtipa. Odstotek pCR je bil za skoraj 10 % višji pri tumorjih s pozitivnimi GR, vendar statistično neznačilno in posledično GR ni prediktivni dejavnik za pCR na NAST.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.
2. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Kunjević A, Kovač V, uredniki. 34. onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD: 25 let razvoja zdravljenja raka dojk v Sloveniji: dosednji uspehi in pogled naprej in državni program obvladovanja raka: zbornik: Bled, Rikli Balance Hotel, 25. in 26. november 2022. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut; 2022.
3. International Agency for Research on cancer, World Health Organization. Breast Cancer Awareness Month [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5.8.2023]. Lyon: International Agency for Research on cancer; 2023. Dostopno na: <https://www.iarc.who.int/news-events/breast-cancer-awareness-month-2022/>.
4. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(5): 8-30.
5. Moo TA, Sanford R, Dang C et al.. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin.* 2018; 13(3): 339-354.
6. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T et al. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids.* 2010; 75(1): 1-12.
7. Block TS, Murphy TI, Munster PN et al. Glucocorticoid receptor expression in 20 solid tumor types using immunohistochemistry assay. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 65-72.
8. Lien HC, Lu YS, Cheng AL et al. Differential expression of glucocorticoid receptor in human breast tissues and related neoplasms. *J Pathol.* 2006; 209 (3): 317-27.
9. Baschant U, Tuckermann JT. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 120 (2-3): 69-75.
10. Vilasco M, Communal L, Mourra N et al. Glucocorticoid receptor and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130 (1): 1-10.
11. Al-Alem U, Mahmoud AM, Batai K et al. Genetic Variation and Immunohistochemical Localization of the Glucocorticoid Receptor in Breast Cancer Cases from the Breast Cancer Care in Chicago Cohort. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (10): 2261.
12. Nouredine LM, Tredan O, Hussein N et al. Glucocorticoid Receptor: A Multifaceted Actor in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4446.
13. Keith BD. Systematic review of the clinical effect of glucocorticoids on nonhematologic malignancy. *BMC Cancer.* 2008; 84 (8).
14. El-kashif A, Bingham V, Haddock P et al. Glucocorticoid Receptor Expression Predicts Good Outcome in response to Taxane-Free, Anthracycline-Based Therapy in Triple Negative Breast Cancer. *J Oncol.* 2020 May 20;2020:3712825.
15. Mitre Aguilar IB, Moreno Mitre D, Melendez Zajgla J et al. The Role of Glucocorticoids in Breast Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022; 30(1): 298-314.

16. Grunberg SM, Dugan M, Muss H et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009; 17 (5): 589-94.
17. Chen Z, Lan X, Wu D et al. Ligand-dependent genomic function of glucocorticoid receptor in triple-negative breast cancer. *Nat Commun*. 2015; 6: 8323.
18. Sorrentino G, Ruggeri N, Zannini A et al. Glucocorticoid receptor signalling activates YAP in breast cancer. *Nat Commun*. 2017; 8: 14073.
19. Yang F, Ma Q, Liu Z et al. Glucocorticoid Receptor: MegaTrans Switching Mediates the Repression of an ER α -Regulated Transcriptional Program. *Mol Cell*. 2017; 66 (3): 321-331.
20. Karmakar S, Jin Y, Nagaich AK. Interaction of glucocorticoid receptor (GR) with estrogen receptor (ER) α and activator protein 1 (AP1) in dexamethasone-mediated interference of ER α activity. *J Biol Chem*. 2013; 288 (33): 24020-34.
21. Pan D, Kocherginsky M, Conzen SD. Activation of the glucocorticoid receptor is associated with poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2011; 71 (20): 6360-70.
22. Bakour N, Moriarty F, Moore G et al. Prognostic Significance of Glucocorticoid Receptor Expression in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(7): 1649.
23. Gandhi S, Elkhanany A, Oshi M et al. Contribution of Immune Cells to Glucocorticoid Receptor Expression in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13): 4635.
24. Whiteside TL. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Role in Solid Tumor Progression. *Exp Suppl*. 2022; 113: 89-106.
25. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (1): 40-50.
26. Zgura A, Galesa L, Bratila E et al. Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Progression in Breast Cancer. *Maedica (Bucur)*. 2018; 13(4): 317-320.
27. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (4): 233-247.
28. Acharya N, Madi A, Zhang H et al. Endogenous Glucocorticoid Signaling Regulates CD8⁺ T Cell Differentiation and Development of Dysfunction in the Tumor Microenvironment. *Immunity*. 2020; 53 (3): 658-671.
29. Deng Y, Xia X, Zhao Y et al. Glucocorticoid receptor regulates PD-L1 and MHC-I in pancreatic cancer cells to promote immune evasion and immunotherapy resistance. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 7041.
30. Prabhu JS, Patil S, Rajarajan S et al. Triple-negative breast cancers with expression of glucocorticoid receptor in immune cells show better prognosis. *Ann Oncol*. 2021; 32 (2): 35.
31. Basu A, Ramamoorthi G, Jia Y et al. Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions. *Adv Cancer Res*. 2019; 143(295-349).
32. Baker GM, Murphy T, Block T et al. Development and validation of an immunohistochemistry assay to assess glucocorticoid receptor expression for clinical trials of mifepristone in breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2015; 7: 361-8.
33. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (5): 1033-44.
34. Ahmad Fauzi MF, Wan Ahmad WSHM, Jamaluddin MF et al. Allred Scoring of ER-IHC Stained Whole-Slide Images for Hormone Receptor Status in Breast Carcinoma. *Diagnostics*. 2022; 12 (12): 3093.
35. Earl H, Provenzano E, Abraham J et al. Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes - what does it all mean? *BMC Med*. 2015; 13: 234.
36. Altman N, Krzywinski M. P values and the search for significance. *Nat Methods*. 2017; 14: 3-4.
37. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Retire statistical significance. *Nature*. 2019; 567: 305-307.
38. Catteau X, Simon P, Buxant F et al. Expression of the glucocorticoid receptor in breast cancer-associated fibroblasts. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5 (4): 372-376.
39. Kreidieh F, Sadek RF, Zhang LF et al. Validity of 1% Hormonal Receptor Positivity Cutoff by the ASCO/College of American Pathologists Guidelines at the Georgia Cancer Center. *JCO Precis Oncol*. 2022 Feb;6:e2100201.
40. deFazio A, Chiew YE, McEvoy M et al. Antisense estrogen receptor RNA expression increases epidermal growth factor receptor gene expression in breast cancer cells. *Cell Growth Differ*. 1997; 8 (8): 903-11.
41. Gry M, Rimini R, Strömberg S et al. Correlations between RNA and protein expression profiles in 23 human cell lines. *BMC Genomics*. 2009; 10: 365.
42. Giudice A, Aliberti SM, Barbieri A et al. Potential Mechanisms by which Glucocorticoids Induce Breast Carcinogenesis through Nrf2 Inhibition. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022; 27(7): 223.
43. Mojica CAR, Ybanez WS, Olarte KCV et al. Differential Glucocorticoid-Dependent Regulation and Function of the ERFFI1 Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *Endocrinology*. 2020 Jul 1;161(7):bqaa082.

© 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/>

Obsevanje benignih bolezni

Radiotherapy for benign disease

Ratoša Ivica^{1,2}, Grošelj Blaž^{1,2}, Jančar Boris¹,
Smrdel Uroš^{1,2}, But Hadžić Jasna^{1,2}, Zobec Logar
Helena Barbara^{1,2}

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

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

Korespondenca: doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

E-mail: hlogar@onko-i.si

Poslano / Received: 9.4.2024

Sprejeto / Accepted: 29.4.2024

doi:10.25670/oi2024-003on

IZVLEČEK

Cilja zdravljenja z obsevanjem benignih bolezni sta povrnitev funkcije in izboljšanje kakovosti življenja. Obsevanje benignih bolezni se običajno izvaja z nizko dnevno in celokupno obsevalno dozo. V primerjavi z dozo, ki se jo uporablja za zdravljenje malignih obolenj, je doza tukaj navadno precej nižja. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami, ki se uporabljajo v radioterapiji v zadnjem desetletju, je tveganje za poškodbe zdravega tkiva majhno. Z natančnim načrtovanjem obsevanja se žarki usmerijo na prizadeto območje, kar omogoča ohranitev zdravih tkiv. Obsevanje je tako varno in učinkovito, a je treba kljub temu vedno oceniti, kdaj je dobrobit obsevanja večja od morebitnih neželenih učinkov.

Ključne besede: obsevanje, benigne bolezni, bolečina, osteoartritoza

ABSTRACT

Radiation therapy for benign disease aims to restore function and can improve quality of life. Irradiation for benign conditions is usually performed with a low daily and total radiation dose and a lower number of treatment fractions (compared to the dose used for malignant diseases). With modern radiation therapy, the risk of damaging healthy tissue is minimal. The radiation is directed precisely to the affected area so that healthy tissue is spared. Radiation therapy for benign diseases is safe and effective. However, it is crucial to recognize the disadvantages of radiation therapy. It is also always essential to evaluate if the benefits of radiation outweigh the potential negative effects.

Keywords: radiotherapy, benign disease, pain, osteoarthritis

UVOD

Obsevanje je poleg kirurškega in sistemskega zdravljenja eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja v onkologiji. Ocenjuje se, da okrog 50 % vseh bolnikov z rakom med obravnavo svoje bolezni potrebuje obsevanje [1, 2]. Manj je znana uporaba obsevanja za bolnike z benignimi boleznimi. Z odkritjem rentgenskih žarkov (leta 1895) se je še isto leto začelo tudi zdravljenje z obsevanjem. Uporabljalo se je za zdravljenje raka in benignih bolezni, kar je bila več desetletij standardna klinična praksa. Obsevali so celo veliko več benignih bolezni kot malignih; na Nizozemskem so na primer leta 1948 obsevali skoraj štirikrat več bolnikov z benignimi boleznimi kot bolnikov z rakom [3]. Z obsevanjem so zdravili bolnike s tuberkulozo, luskavico, sklerodermo, abscesi, vnetnimi in degenerativnimi boleznimi [4]. Tudi protibolečinski učinki obsevanja so bili sprva opisani pri obsevanju benignih bolezni, kot so revmatološka obolenja in artritis [4]. Med letoma 1930 in 1950 so ankilozantni spondilitis z obsevanjem zdravili rutinsko [5]. V primeru obsevanja ankilo-

zantnega spondilitisa je bila obsevalna doza na celotno hrbtenico (vključno s križnico) ocenjena na 20 Gy, kolikor so bolniki prejeli v dveh tednih. Bolniki so bili obsevani s kilovoltnimi obsevalnimi žarki [6]. Obremenitev celotnega telesa z obsevanjem je bila z današnjega vidika precejšnja – ocenjeno je, da je celotno telo prejelo povprečno dozo kar 2,64 Gy [7].

V šestdesetih letih prejšnjega stoletja so zdravljenje benignih bolezni z obsevanjem postopoma opustili, ko so objavili prve raziskave, da lahko obsevanje poveča tveganje za razvoj aplastične anemije in sekundarnih rakov, predvsem levkemije, raka želodca, raka trebušne slinavke in raka pljuč [7, 8]. Obsevanje benignih bolezni je kljub temu ostalo v klinični praksi, saj je bilo zdravljenje učinkovito ter stroškovno sprejemljivo, obsevano območje pa majhno. V večini primerov je bila tudi izsevana doza nizka. Prvi posvet Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (*angl. The European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*) ter Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (*angl. The European Organisation for Research*

and Treatment of cancer, EORTC) o obsevanju benignih bolezni v Bruslju leta 1999 je bil sklican z namenom, da se izkušnje, ki so jih v desetletjih zdravljenja z obsevanjem pridobili posamezni onkologi radioterapevti in centri, kritično analizirajo in se doseže soglasje o indikacijah za obsevanje [9]. Obsevanje je tako ostalo možna redna terapija za zdravljenje pri naslednjih stanjih: keloidi, endokrina orbitopatija, heterotopna osifikacija, agresivne fibromatoze, pterigij, arteriovenske malformacije, histiocitoza X, artroze, angiofibrom nazofarinksa in tendinitis [9]. Nemška »Delovna skupina za radioterapijo benignih bolezni« je leta 2002 objavila prve smernice za obsevanje benignih bolezni (*angl. German Working Group on Radiotherapy of Benign Diseases*) [10], ki jih redno posodablja; zadnja publikacija v angleščini je bila objavljena leta 2018 [11–16]. V Nemčiji se letno zaradi benignih bolezni obseva 10–30 % vseh obsevanih bolnikov v državi [12]. Za primerjavo: v Turčiji se zaradi benignih bolezni obseva do 5 % bolnikov [17], v Sloveniji pa manj kot 0,5 % (vir: Onkološki inštitut Ljubljana, neobjavljeni podatki).

Namen tega članka je predstaviti možnosti zdravljenja benignih bolezni z obsevanjem v Sloveniji ter indikacije in učinkovitost tovrstnega obsevanja.

METODE

Literaturo smo poiskali v bibliografskih zbirkah PubMed/MEDLINE in Google Scholar z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: »obsevanje«, »protibolečinsko obsevanje«, »bolečina«, »benigne bolezni«, »hiperproliferativne bolezni«, »benigne bolezni periferne in centralnega živčnega sistema« ter v angleščini »radiotherapy«, »pain«, »benign diseases«, »hyperproliferative disorders«. Upoštevali smo literaturo v angleškem in slovenskem jeziku. V postopku ocenjevanja posameznih člankov smo izključili tiste, ki so bili podvojeni ali pa so se izkazali kot nepomembni za izbrano temo. Vire smo dodatno dopolnili s

pregledom v gradivih navedene literature. Podatke o številu obsevanj na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo pridobili iz medicinske dokumentacije (informacijskega sistema Onkološkega inštituta Ljubljana). Za izdelavo slike smo uporabili spletno aplikacijo Canva (Canva US, Inc).

REZULTATI

Benigne bolezni, ki jih lahko zdravimo z obsevanjem, so razdeljene v štiri skupine: vnetno-degenerativne, hiperproliferativne, funkcionalne in fokalne bolezni [9, 18]. Glavne indikacije za obsevanje so predstavljene v tabeli 1.

Vnetne in degenerativne bolezni

Med vnetne in degenerativne bolezni, ki jih lahko zdravimo tudi z obsevanjem, sodijo predvsem boleče artroze sklepov in obsevanjnih tkiv (na primer periartritis humeroscapularis, lateralni epikondilitis – teniški komolec, golfski komolec), vnetje trohanterne burze, plantarni fasciitis, trn na spodnji strani petnice (*lat. spina calcanei inferior*), trn na zadnji strani petnice (*lat. spina calcanei superior*) in Mb. Haglund (Haglundova deformacija ali retrokalkanealna eksostoza).

Osteoartritoza (poimenovana tudi osteoartritis) je etiološko različna degenerativna bolezen sinovialnih sklepov ter je najpogostejša sklepna in revmatska bolezen z ocenjeno prevlenco 10–17 % [21]. Ocenjuje se, da ima osteoartritozo na svetovni ravni 9,6 % moških in 18 % žensk, starejših od 60 let [22]. To pomeni bolečino, okorelost in funkcionalno nemoč pri številnih vsakodnevni dejavnostih [23]. Glavna značilnost bolezni je prezgodnje propadanje sklepne hrustanca, skleroza subhondralne kosti s tvorbo subhondralnih cist in osteofitov [24]. Vloga obsevanja pri osteoartritu je bila raziskana v retrospektivnih in prospektivnih raziskavah. Za boleče sklepe in obsevanje

Tabela 1: Glavne indikacije za obsevanje v klinični praksi. Povzeto po referencah [18, 19].

Skupina				
Celokupna doza obsevanja	2–8 Gy	3–30 Gy	6–40 Gy	12–60 Gy
Anatomska lokalizacija	Degenerativne bolezni	Hiperproliferativne bolezni	Funkcionalne bolezni	Fokalne bolezni
Oko		Pterigij	Mb. Graves	Hemangiom žilnice
Glava in vrat			Sialoreja	Paragangliom*
Koža		Keloid	Limfatična fistula	
Centralni živčni sistem			Trigeminalna nevralgija Refraktarna epilepsija	AVM Švanom Meningeom** Akustični nevrom Adenom hipofize
Kosti in sklepi, mehka tkiva	Artritis Periartritis Plantarni fasciitis Tendinitis ahilove tetive	Mb. Dupuytren Mb. Ledderhose Mb. Peyronie Mb. Gorham-Stout Dezmoidni tumorji	Heterotopna osifikacija	Hemangiom
Srce in periferni žilni sistem			Stenoza žilnega stenta	Refraktarna ventrikularna tahikardija AVM

Opombe: *Maligni paragangliomi so redki [20]. **Benigni meningeomi.
Okrajšave: AVM: arteriovenska malformacija. Gy: gray. Mb: morbus.

degenerativne bolezni stopnja dokazov večinoma ni visoka [14]. Stopnje kliničnega odgovora (delni in kompletni odgovor na bolečino skupaj) tri mesece po obsevanju znašajo med 24 in 100 % (slika 1) [14, 23, 25, 26]. Dve manjši randomizirani raziskavi, ki sta vključevali manj kot 60 bolnikov, nista pokazali koristi obsevanja v zmanjševanju bremena simptomov osteoartroze kolen in osteoartroze malih sklepov rok [27]. Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja vnetnih in degenerativnih bolezni, so predstavljene v tabeli 2.

Tipičen predpis doze za vse boleče sklepne degenerativne bolezni je od 0,5 Gy do 1 Gy (skupna doza 6 Gy), ki je izsevana dva- do trikrat tedensko. Obsevanje se za doseg končnega učinka pogosto ponovi po 6 do 12 tednih. Dnevna in celokupna izsevana doza sta nizki. Ta predpis doze izhaja iz predkliničnih raziskav, kjer so ugotovili, da se maksimalni protivnetni učinek izrazi ob dnevni dozi 0,3–0,7 Gy, traja do 48 ur, nato pa izgine po 72 urah [30–32]. Klinični tarčni volumen pri obsevanju entezopatij so narastišča mišic in priležna

kostnina, pri obsevanju artroz pa sklepni hrustanec, priležna kostnina, sinovijska ovojnica v celoti, priležne mišice oziroma narastišča mišic ter obsklepno vezivno tkivo [14, 33].

Benigne hiperproliferativne bolezni

Benigne hiperproliferativne bolezni so heterogena skupina bolezni, med katere sodijo pterigij, keloidi, dezmoidni tumorji, Mb. Dupuytren, Mb. Ledderhose, Mb. Peyronie, Mb. Gorham-Stout, pigmentirani vilonodularni sinovitis, simptomatski vertebralni hemangiom in psoriaza. Učinek obsevanja je protivneten, protiproliferativen in imunomodulatorenen, kar so potrdile številne raziskave, še posebej, kadar s konvencionalnimi metodami ni bilo možno doseči kontrole simptomov. Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja hiperproliferativnih bolezni, so predstavljene v tabeli 3.

Tabela 2: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja obsevanja vnetnih in degenerativnih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Artroza kolena (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	• Povprečni VAS pred RT: 6 (razpon, 5–8) proti takoj po zaključku RT 4,5 (razpon, 3–6) (p < 0,001) • Dober odgovor po zaključku RT: 30,9 % • Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 29,2 %
Artroza kolka (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Ott 2015 [14] Mahler [27]	• Klinično pomemben ali kompletni odgovor na bolečino v 58–91 % • Mahler et al.: brez razlik v klinično pomembnem odgovoru na bolečino; 44 % (obsevanje) proti 43 % (»lažno« obsevanje)
Artroza malih sklepov rok (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Rogers 2020 [28] Minten [27]	• Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0): 27 % • Minten et al.: brez razlik v klinično pomembnem odgovoru na bolečino; 29 % (obsevanje) proti 36 % (»lažno« obsevanje)
Ramenski sklep (utesnitveni sindrom rame, bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	• Povprečni VAS pred RT: 7 (5–8) proti takoj po zaključku RT 5 (3–6) (p < 0,001) • Dober odgovor po zaključku RT: 32,7 % • Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 60 %
Teniški komolec (lateralni epikondilitis)	05–1,0	3,0–6,0	Hautman 2019 [29] Rogers 2020 [28]	• 2 leti po RT: kompletni odgovor na bolečino pri 64 % • Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0) pri 55/204 (27 %) bolnikih
Trohanterni burzitis	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	• Povprečni VAS pred RT: 7 (6–8) proti takoj po zaključku RT: 5 (3,7–7,1) (p < 0,001) • Dober odgovor po zaključku RT: 27,1 % • Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 46,3 %
Plantarni fasciitis (vnetje tetive stopalnega loka), iz katerega se pogosto razvije trn na spodnji strani petnice (lat. spina calcanei inferior)	05–1,0	3,0–6,0	Rogers 2020 [28] Micke 2018 [25]	• Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0) pri 55/204 (27 %) bolnikih • Povprečni VAS pred RT: 6 (5–7,1) proti takoj po zaključku RT: 4 (2–5) (p < 0,001) • Dober odgovor po zaključku RT: 39,1 % • Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 88,9 %
Boleča ahilova tetiva (tendinitis ahilove tetive), na območju narastišča ahilove tetive lahko nastane dorzalni petni trn (lat. spina calcanei superior)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	• Povprečni VAS pred RT: 7 (5,4–8) proti takoj po zaključku RT: 4 (2,5–6) (p < 0,001) • Dober odgovor po zaključku RT: 46,0 % • Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 80,7 %

Okrajšave: RT: radioterapija. Gy: gray. Mb: morbus. VAS: vizualno-analogni lestvica.

Slika 1: Povzetek učinkovitosti zdravljenja (odgovora na bolečino) osteoartrize, periartritisov in drugih vnetno-degenerativnih ter hiperproliferativnih bolezni z obsevanjem. Odgovor na bolečino sestavljata delni in kompletni odgovor skupaj. Če ni drugače navedeno, gre za ocenjeno učinkovitost $\approx$ 3 mesece po obsevanju. Povzeto po referencah [14, 23, 25, 26].

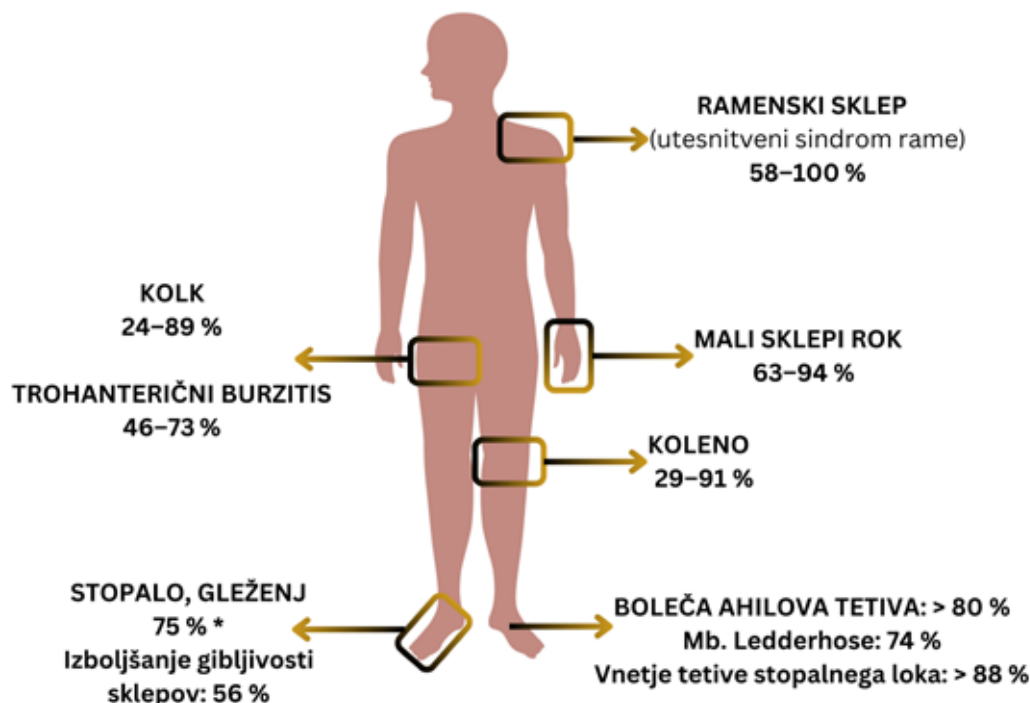


Tabela 3: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja hiperproliferativnih benignih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Desmoidni tumorji	1,8–2,0	50,0–65,0	Keus 2013 [34]	• 3-letna lokalna kontrola: 81,5 %
Hemangiom (simptomatski)	1,8–2,0	34,0–36,0	Sharma 2023 [35]	• Izboljšanje simptomov bolečine: 78–100 %
Vilonodularni sinovitis (pigmentni)	1,8–2,0	36,0–40,0	Heyd 2010 [36]	• Lokalna kontrola: 95,1 %
Mb. Gorham-Stout	1,8–2,0	30,0–45,0	Heyd 2011 [37]	• 3,5-letna lokalna kontrola: 77–80 %
Keloidi	3,0–6,0	12,0–18,0	Nardone 2022 [38]	• Odgovor na zdravljenje (manjša možnost ponovitve brazgotine): 50–98 %
Mb. Ledderhose (fibromatoza plantarne fascije)	3,0	15,0 (ponovno čez 10–12 tednov)	de Haan A 2023 [39]	• Po 6 mesecih ni bilo razlik. • 12 mesecev po RT: nižji povprečni VAS v roki z RT (2,5) proti roki z lažno RT (3,6; $p = 0,008$) • 12 mesecev: odgovor na bolečino 74 % (RT) proti 56 % (lažna RT) ($p = 0,002$) • Boljša z zdravjem povezana kakovost življenja v roki z RT
Mb. Dupuytren* (Dupuytrenova kontraktura)	3,0	15,0–21,0 (ponovno čez 12 tednov)	Nardone 2022 [38]	• Regres: 6–20 % • Stabila bolezen: 12–84 %
Mb. Peyronie (Peyronijeva bolezen)	2,0–3,0	10,0–20,0	Seegenschmiedt 2015 [11]	• Odgovor na bolečino v 50–90 % • Manj ukrivljenosti penisa v 30–70 %

Opomba: * Glede na DEGRO priporočila je indikacija za obsevanje le v stadiju N ali N/I (kontraktura do 10°, Tubiana klasifikacija). Okrajšave: RT: radioterapija. Gy: gray. Mb: morbus. VAS: vizualno-analoga lestvica.

Funkcionalne bolezni

Med funkcionalnimi obolenji so najpogostejši heterotopna osifikacija, endokrina orbitopatija, limfatične fistule, ginekomastija, nevralgija trigeminusa in refraktarna epilepsija [13].

Heterotopna osifikacija je tvorba kostnine v tkivih, v katerih normalno ne pride do osifikacije. Pojavlja se predvsem v vezivnem tkivu in prečno progastih mišicah. Pogost zaplet so lokalne poškodbe tkiva (mehanske, kirurške, termične) in/ali poškodbe centralnega živčevja. Najpogosteje se pojavlja v predelu kolka, komolca, rame in kolena. V večini primerov je asimptomatska, lahko pa povzroča bolečino in vodi v omejeno gibljivost v sklepu [40]. Učinkovitost obsevanja v preprečevanju nastanka heterotopne osifikacije sicer še ni popolnoma jasna, vendar je bila incidenca heterotopne osifikacije kolka po profilaktičnem obsevanju zelo različna, s stopnjami med 6 % in 28 % [41]. Predvideva se, da obsevanje zmanjša nastanek ektopične tvorbe kostnine z delovanjem na osteoprogenitorne celice. Celične spremembe se običajno začnejo odvijati 16 ur po operaciji in dosežejo vrhunec v 32 do 48 urah postoperativno. Najpogosteje predpisana doza je 1 x 7–8 Gy, v oknu 4 ure pred ali 72–96 ur po operaciji [16, 42]. Podatki iz raziskav nakazujejo, da so nižje predpisane doze, od 4 Gy do 5,5 Gy, manj učinkovite [41]. Raziskave niso pokazale razlike v učinkovitosti med predoperativnim ali postoperativnim obsevanjem [41].

Sistemični pregled in metaanaliza devetih raziskav iz leta 2009 sta pokazala, da sta obsevanje in uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) enako učinkovita pri preprečevanju heterotopne osifikacije, vendar je obsevanje najverjetneje boljše pri preprečevanju hujšega poteka bolezni [43]. Obsevanje se zato priporoča predvsem za preprečevanje heterotopne osifikacije pri ljudeh, ki ne morejo jemati NSAID ali pri katerih obstaja zelo veliko tveganje za hudo obliko heterotopne osifikacije [42].

Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja heterotopne osifikacije in drugih funkcionalnih bolezni, so predstavljene v tabeli 4.

Fokalne benigne bolezni

Ventrikularna tahikardija

Bolezni srca in ožilja so eden glavnih vzrokov smrti v Evropi. Pri bolnikih s strukturno boleznijo srca imata ventrikularna tahikardija (VT) in ventrikularna fibrilacija odločilno vlogo pri nenadni srčni smrti, zato se za zmanjšanje tveganja uporabljajo antiaritmična zdravila in implantabilni kardioverter-defibrilatorji (ICD). Pri bolnikih z refraktarno VT se pogosto izvaja minimalno invazivna kateterska ablacija, ki pa je težko izvedljiva pri polimorbidnih bolnikih. Omejitev za uspešno invazivno ablacijo predstavljajo tudi globoka intramuralna območja, subepikardialne lokacije in bližina kritičnih struktur (npr. koronarne arterije), zato se pri ~ 20–50 % bolnikov po katetrski ablaciji VT ponovi. Za bolnike z refraktarno VT brez drugih interventnih možnosti je sedaj na voljo nova oblika zdravljenja z ablativnim stereotaktičnim obsevanjem srca (STAR; STereo-taktična radioAblacija aritmij) [47]. Stereotaktično obsevanje (*angl. stereotactic body radiotherapy, SBRT*) je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme od 1 do 5 visokodoznih obsevalnih odmerkov. S SBRT je biološka učinkovita doza (BED) približno trikrat višji v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem. Predklinične raziskave o uporabi STAR za VF segajo v leto 2010, prve obetavne klinične izkušnje pa je objavila skupina iz Washingtonske univerze v St. Louisu leta 2017 in 2019. Pokazali so pomembno zmanjšanje epizod VT že takoj po STAR in zmanjšanje za 94 % po šestih tednih. Ob tem niso beležili pomembne akutne toksičnosti, poškodb ICD ali poslabšanja srčnega popuščanja. Poročali so o enem radiacijskem pnevmonitisu po treh mesecih in eni drenaži perikardialnega izliva [48]. Varnost in učinkovitost STAR je potrdila metaanaliza leta 2023, ki je pokazala zmanjšanje bremena VT za 92 %, proženj ICD za 86 % in uporabe antiaritmika (manj kot 2 antiaritmika) pri 85 % bolnikov 6 mesecev po obsevanju [49].

Tabela 4: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja funkcionalnih benignih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Heterotopna osifikacija (predoperativno)	7–8	7–8	Galiotta 2022 [41]	• Nižja incidenca heterotopne osifikacije po profilaktičnem obsevanju (6–28 %)
Heterotopna osifikacija (postoperativno)	5 x 3,5 ali 1 x 7–8	17,5 ali 7–8	Galiotta 2022 [41]	• Nižja incidenca heterotopne osifikacije po profilaktičnem obsevanju (6–28 %)
Mb. Graves (ščitnična orbitopatija)	2,0	16,0–20,0	Nardone [38]	• Simptomatsko izboljšanje in stabilizacija bolezni: 67–70,5 % • Radiološki odgovor pri večini bolnikov
Nevralgija trigeminusa	90–140*	90–140*	De La Peña 2022 [44] Tuleasca 2018 [45]	• Izboljšanje simptomov bolečine: odličen odgovor 63,1 %, dober odgovor 16,1 % • Ponovitev bolečine: 23–29 % • Po desetih letih 30–45,3 % bolnikov brez protibolečinskih zdravil
Refraktarna epilepsija	12–24	12–24	Quigg 2008 [46] Nardone [38]	• Število epileptičnih napadov nižje pri 50–67 % bolnikov

*Nevralgija trigeminusa: predpis doze na točko, srednja vrednost predpisa doze 85 Gy. Okrajšave: RT: radioterapija. Gy: gray.

Visoko natančen postopek obsevalnega zdravljenja zajema pripravo na CT-simulatorju z uporabo kontrastnega sredstva. Za določanje tarče na CT-slikah uporabimo informacije elektrofiziološke mape, slikovnih metod (CT, MRI, PET CT), segmentnega modela srca in 10-faznega 4D-CT. S strogim upoštevanjem omejitev na kritične organe pripravimo obsevalni načrt s predpisano dozo 1 x 25 Gy. Slikovno vodeno enkratno obsevanje izvedemo na linearnem pospeševalniku, celoten postopek traja 15 minut [48].

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo od septembra 2020 do oktobra 2023 obsevali 5 bolnikov z refraktarno VT ob ishemični in neishemični kardiomiopatiji. Vsi bolniki so bili moški, v srednji starosti 79,5 leta (razpon 67–90 let). Vsi so bili v slabem splošnem stanju zmogljivosti – po WHO lestvici 3 ali 4. Dva sta bila zaradi VT več mesecev hospitalizirana. Obsevanje prvih dveh bolnikov smo izvedli s pomočjo skupine iz Centra za neinvazivno radioterapijo srca Washingtonske univerze v St. Louisu, kjer so preverili vrisane volumne in načrt pred obsevanjem za 1. in po obsevanju za 2. bolnika. Pri vseh bolnikih je prišlo do odgovora na obsevanje, z zmanjšanjem proženja VT pri dveh in dolgotrajnega popolnega odgovora pri treh bolnikih. Trije bolniki so umrli: 9 mesecev, 11 mesecev in 27 mesecev po STAR. Pomembne akutne in pozne toksičnosti nismo zabeležili.

Benigne bolezni v centralnem žičnem sistemu

Obsevanje je eden najpogostejših načinov zdravljenja v centralnem živčevju (CŽS). Poleg malignih tumorjev se uporablja tudi za zdravljenje benignih stanj, ki so lahko funkcionalna (na primer trigeminalna nevralgija, refraktarna epilepsija), kongenitalna (žilne malformacije) ali pa tudi benigni tumorji. Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih stanj je najpomembnejša ocena tveganj. Med vsemi benignimi boleznimi v CŽS se obsevanje najpogosteje uporablja za zdravljenje benignih tumorjev. Uporablja se tako fotonski obsevalni snop kakor tudi obsevanje z delci. Obsevanje je lahko frakcionirano kot standardna obsevanja, lahko kot radiokirurgija v eni frakciji.

Švanomi

Švanomi so tumorji, ki zrastejo iz ovojnic živcev. V centralnem živčevju je najpogostejši v predelu VIII. živca (akustični nevrinom, tumor cerebello-pontinega kota), se pa pojavljajo tudi na drugih možganskih živcih. Potek je običajno indolenten, tumorji so pogosto naključna najdba, večina se jih po odkritju ne spreminja, pogostejši so pri starejših [50]. Za asimptomatske švanome je priporočeno le opazovanje, alternativa je lahko tudi zdravljenje z radioterapijo. Za manjše švanome, kjer je cilj predvsem ohranitev funkcij možganskih živcev, ima med zdravljenji prednost radioterapija pred kirurgijo, za večje švanome pa pride v poštev tudi kombinacija kirurgije in radioterapije [51]. Glede na velikost se uporabljajo frakcionacije od 13 Gy v eni frakciji do 54 Gy v 30 frakcijah. Frakcionirana radioterapija se uporablja pri večjih tumorjih. Ne glede na tehniko in frakcionacijo so rezultati podobni z lokalno kontrolo od 90 do 95 %. Podobni so tudi neželeni učinki. Pri večjih tumorjih se lahko pojavi obstruktivni hidrocefalus, ki lahko vodi v vstavitve ventrikulo-peritonealne drenaže. Praktično vedno se sluh (kolikor ga je še ostalo) na obsevani strani nekoliko poslabša [52, 53].

Adenomi hipofize

Adenomi hipofize so heterogena skupina tumorjev, ki vzniknejo iz adenohipofize. Incidenca adenomov hipofize znaša 3,9–7,4 primera na 100.000 prebivalcev, medtem ko prevalenca klinično

pomembnih adenomov hipofize znaša 100 primerov na 100.000 prebivalcev [54]. Adenomi lahko povzročajo težave zaradi lege oziroma velikosti, lahko pa so tudi hormonsko aktivni. Osnovno zdravljenje je kirurška resekcija ter pri hormonsko aktivnih tudi medikamentozna terapija. Zdravljenje z radioterapijo je redkejšo, občasno pa je potrebna kombinacija vseh zdravljenj. Klasično se adenomi zdravijo s frakcioniranim obsevanjem, v skupni dozi 45 Gy v 25 frakcijah, v zadnjem času se uporablja tudi radiokirurgija. Prednost radiokirurgije pri hormonsko aktivnih adenomih je hitrejša normalizacija hormonov, ima pa potencialno možnih več akutnih sopojevov. Indikacije za zdravljenje z radioterapijo so nesekretorni adenomi, ki rastejo po kirurški odstranitvi kljub terapiji povišane vrednosti hormonov, in pa poskus radioterapije z namenom ukinitve hormonske terapije. Med možnimi zapleti so poškodba optičnega aparata, kognitivne težave, hormonska insuficienca, cerebrovaskularni zapleti in nastanek sekundarnih tumorjev [55–57].

Kraniofaringeom

Kraniofaringeom je nevroepitelijski tumor, ki vznikne iz ostankov primitivnega kraniofaringealnega voda ali Rathkejevega žepa. Tumorji so histološko sicer benigni, vendar pa zaradi lege povzročajo invalidnost in tudi smrt. Zlati standard zdravljenja je totalna kirurška odstranitev, ki pa je mutilantna in lahko poškoduje optični aparat, hipotalamično-hipofizno os in lahko povzroči tudi diabetes insipidus. Manj radikalna operacija z dodatno radioterapijo dosega podobno lokalno kontrolo, zmanjša pa stranske sopojeve. Okvara vida, ki se po radikalni operaciji pojavi pri skoraj polovici bolnikov, se z uporabo sodobnih tehnik (frakcionirane tridimenzionalne konformne radioterapije) zmanjša na okoli 2,5 % [58]. Endokrina okvara je še vedno problem pri mlajših bolnikih, ki so bili zdravljeni z nekonformnimi tehnikami obsevanja in velikimi celokupnimi dozami (> 61 Gy) [59]. Z novejšimi tehnikami obsevanja se zmanjšajo tudi kognitivne poškodbe [58].

Meningeom

Meningeom je najpogostejši primarni intrakranialni tumor. Zdravljenje že vrsto let ostaja enako. Pri majhnih asimptomatskih meningeomih se priporoča sledenje, za večino ostalih pa kirurška resekcija. Mesto radioterapije v zdravljenju meningeomov je kot primarno zdravljenje simptomatskih meningeomov baze lobanje, ki so neresektibilni, kot dodatno zdravljenje pri meningeomih WHO gradusa II, ki niso bili popolno odstranjeni, po kakršni koli odstranitvi meningeoma WHO gradusa III in po progresu po primarnem kirurškem zdravljenju. Bolnike z meningeomi lahko obsevamo z uporabo radiokirurgije in hipofrakcionirane radiokirurgije (pri manjših meningeomih), najpogosteje pa s frakcionirano radioterapijo 54 Gy v 30 frakcijah oziroma 60 Gy v 30 frakcijah pri WHO gradu III. Neželeni učinki zdravljenja meningeomov so v prvi vrsti odvisni od lokacije tumorja [60].

Arteriovenske malformacije

Arteriovenske malformacije (AVM) so žilne povezave med arterijami in venami, vendar se za razliko od normalnega žilnega poteka stikajo brez vmesnih kapilar. Gre za aberantno medžilno povezavo – fistulo [61]. Najpogostejše AVM nastanejo v zgodnjem embrionalnem razvoju, nekatere raziskave pa kažejo tudi na mehanizme nastanka po rojstvu – najpogostejše poškodbe in hormonske spremembe (puberteta). Nastanek je povezan tudi z vrsto sindromov [61–63]. Debelina žilnih sten AVM je nepravilna, elastična lamina je lahko razcepljena, endotelijska plast je lahko v poteku tudi odsotna. Zaradi previsokih tlakov in visokega

pretoka neposredno v vensko strukturo lahko pride do razpoka žilne stene, kar povzroči krvavitev, pogosto s smrtnim izidom [62]. Intrakranialne AVM so najpogostejše [62]. Diagnostikarajo se navadno med pregledom zaradi akutne intracerebralne krvavitve oziroma ko rast povzroča nevrolško simptomatiko – kronični glavoboli, epileptični napadi [62, 64]. Letno tveganje za razpoke AVM v možganih znaša okrog 2 % [64]. Ekstrakranialne – periferne AVM – so zelo redke, zanesljivih epidemioloških podatkov ni. Shen in sod. predlagajo klasifikacijo perifernih AVM, ki se deli na: mehkotkivne AVM (koža in ostala mehka tkiva), AVM kosti (navadno v kosteh čeljusti) in visceralne AVM (ledvica, pljuča, gastrointestinalni trakt, pelvis) [61].

Zdravljenje AVM

Zdravljenje centralnih AVM je za zdravnike velik izziv. Možnosti, ki so na voljo, vključujejo operacijo, embolizacijo, običajno kot del kombiniranega zdravljenja, stereotaktično radioterapijo in opazovanje [62, 64]. Namen primarnega zdravljenja je izključitev AVM oziroma prekinitev venske hipertenzije [62, 64, 65]. Zdravljenje perifernih AVM se navadno začne z embolizacijo (z etanolom, mikrosferami ali žičkami). Kljub zdravljenju zelo pogosto pride do rekanalizacije, razširitve žilja oziroma celo rasti AVM [61]. Kirurško zdravljenje je pomožna metoda, ki se uporabi, ko je AVM površinska oziroma lahko dostopna. Lahko pa se AVM operativno odstrani po embolizaciji žilja, če pride do fibrozacije zdravljenega tkiva [61, 62]. Uporabi se lahko tudi laserska terapija površine kože, navadno po embolizaciji. Nepopolno zdravljenje AVM z embolizacijo, ligacijo ali delno resekcijo pogosto vodi v ponovno rast nenormalnega ožilja in poslabšanje simptomov. To se zgodi predvsem zaradi s hipoksijo povzročene stimulacije angiogenih rastnih faktorjev [65].

Obsevanje perifernih AVM

Stereotaktično obsevanje centralnih AVM je opisano kot ena glavnih terapevtskih možnosti, predvsem pri malformacijah, ki so težje dostopne embolizaciji [62, 64]. Pri zdravljenju perifernih AVM pa podatkov v literaturi praktično ni. Kot prvi na svetu so zdravljenje z obsevanjem v kombinaciji z antiangiogenim zdravilom talidomidom izvedli in opisali Cerar-Vodnik, Blinc in sod., objavljeno leta 2008 [65]. Bolniku z obsežno AVM vratu, leve polovice prsnega koša ter leve roke se je po predhodni embolizaciji in kirurški ligaciji AVM močno razširila. Imel je tudi izjemno povišan minutni volumen srca (okrog 16 l/min). Po zdravljenju z obsevanjem in sočasno terapijo s talidomidom se je AVM močno zmanjšala. Kontrolno ultrazvočno slikanje obsevanega predela dve leti po koncu zdravljenja je pokazalo zaprto in zmanjšano AVM, srčni testi pa so pokazali minutni volumen srca v normalnem območju (pod 7,4 l/min) [65]. V letu 2023 smo s sodelavci iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana kot prvi izvedli obsevanje ogromne AVM v medenici pri moškem pacientu s sočasnim rakom prostate (klinični primer je v pripravi za objavo v tuji reviji). Bolnik je v 30 obsevalnih frakcijah prejel okrog 45 Gy na predel AVM (predeli, priležni prostati, so prejeli višjo dozo). Med obsevanjem in tri mesece po koncu (celokupno pol leta) je prejemal tudi terapijo s talidomidom. Eno leto po kontrolnem magnetnoresonančnem slikanju je AVM stabilna (prej se je vsako leto povečala).

RAZPRAVA

V preglednem prispevku opisujemo indikacije za obsevanje izbranih benignih bolezni. Cilj zdravljenja z obsevanjem benignih bolezni je izboljšanje bolnikove kakovosti življenja bodisi zaradi povrnitve funkcije bodisi izboljšanja simptomov – predvsem

bolečine, vrtoglavice, zmanjšanja pritiska na okolne strukture ... Tovrstna zdravljenja imajo načeloma dober izid.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana z obsevanjem zdravimo okrog 30 bolnikov z benignimi boleznimi na leto. Obravnavamo skoraj vsa v članku omenjena obolenja ter tudi entitete, ki so v literaturi redkeje omenjene, na primer Mb. Osler-Weber-Rendu, hemangiomi žilnice, limfokele, keratoakantomi, ginekomastija po endokrinem zdravljenju, Freyev sindrom, sialoreja in kronični ekcem. Med skoraj povsem opuščenimi indikacijami za zdravljenje z obsevanjem pa so profilaktično obsevanje koronarne restenoze, starostna degeneracija makule, centralne arteriovenske-malformacije, hidradenitis in psevdotumor orbite.

Večina podatkov, ki jih imamo na voljo o obsevanju benignih bolezni, je pridobljena na podlagi retrospektivnih in prospektivnih raziskav, le malo pa je kontroliranih randomiziranih raziskav [26, 38]. Pri obsevanju benignih bolezni zato nista popolnoma jasna optimalen predpis doze in obsevalna tehnika, prav tako niso jasno opredeljeni cilji zdravljenja oziroma standardizirano vrednotenje odziva, zato so raziskave med seboj težje primerljive [26].

Izvedbo obsevanja omogočajo številne kombinacije tehnologij in strojne opreme, razvoj na področju obsevalnega zdravljenja pa je konstanten in poteka vzporedno z implementacijo novih tehnik in tehnologij v klinično prakso. Sočasno se kopiči znanje in izboljšuje razumevanje radiobiologije sevanja z nizkimi in tudi visokimi dozami v nekaj frakcijah (SBRT in stereotaktične radiokirurgije). Obsevanje benignih stanj se običajno izvaja z nizko dnevno in nizko celokupno obsevalno dozo (torej tudi z nižjim številom frakcij). Celokupne doze, ki se uporabljajo pri zdravljenju malignih obolenj, so navadno precej višje.

Radiobiološko gre pri obsevanju z nizko dozo (do 8 Gy celokupno, dnevna doza 0,3–0,7 Gy) predvsem za modulacijo vnetnih mehanizmov. Ta odziv vključuje endotelijske celice žil, levkocite (zmanjšana adhezija, zmanjšano nastajanje pro-vnetnih citokinov in povišano nastajanje protivnetnih citokinov, apoptoza pro-vnetnih celic) in makrofage (polarizacija proti protivnetnemu fenotipu makrofaga – M2, inhibicija inducibilne dušikove oksidaze – iNOS), kar vse vodi v zmanjšano vnetni odgovor [26, 31]. Pri nekoliko višji celokupni dozi (do 8–10 Gy) obsevanje vpliva na mitozo in zmanjšano proliferacijo celic, pri dozi nad 10 Gy pa se lahko izrazi imunomodulatorni učinek z regulacijo limfocitov in supresijo lokalnega vnetnega dogajanja [31].

Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih bolezni je najpomembnejša ocena ravnotežja tveganj med pozitivnimi učinki in možnimi neželenimi učinki obsevanja. Doze, ki se uporabljajo pri obsevanju benignih bolezni, so večinoma srednje do nizke, zato so pričakovana tveganja za posledice zdravljenja majhna. Zgodnjih posledic praktično ni (oziroma so odvisne od predela, kjer je obsevana entiteta), večina bolnikov tudi ne bo razvila poznih posledic zdravljenja. Organi, ki so občutljivi na nizke doze, so na primer: očesna leča, gonade, nohti. Če ti organi ležijo v obsevanem predelu, je zelo pomembna uporaba obsevalne zaščite. Apoptoza endotelialnih celic nastopi pri dozi 5–10 Gy. Spremembe v stromalnih celicah pa so posledica aktivacije transformirajočega rastnega faktorja β (TGF β), predvsem TGF β 1 [42]. Pri osebah, ki so izpostavljene večjim dozam obsevanja, obstaja majhno tveganje posledic za krvni obtok, seveda odvisno od anatomskega mesta obsevanja (srce, centralni živčni sistem) [66].

Najpomembnejša pozna posledica pri zdravljenju benignih bolezni z obsevanjem je nastanek sekundarnega raka. Pomembno vlogo igrajo starost, anatomsko mesto obsevanja, velikost obsevalnega polja, pridružene bolezni in dejavniki tveganja, kot na primer kajenje ali pogosta izpostavljenost UV-sevanju.

Raziskav o sekundarnih rakih po obsevanju benignih bolezni je malo. Večina podatkov je dobljenih s pomočjo matematičnih modelov, raziskav na preživelih po eksplozijah atomskih bomb in obsevanju benignih bolezni, kot so ankilozantni spondilitis, peptični ulkus in tinea capitis, indikacije, za katere se danes obsevanje ne uporablja več. V raziskavah niso potrdili povečane tveganja za pojav raka dojke v primerjavi z zdravo populacijo [67]. Podobno velja tudi za nastanek raka pljuč kot posledico benignega obsevanja. Pri srednji dozi 1 Gy na pljuča je absolutno tveganje za pljučnega raka v naslednjih 25 letih približno 1 %, kajenje to tveganje poveča [42]. Možni sekundarni raki so lahko še bazalnocelični karcinom kože, sarkomi mehkih tkiv in kosti, kronična mielocitna levkemija, papilarni karcinom ščitnice in možganski tumorji, kot so meningeomi, gliomi, astrocitomi. Ocenjuje se, da je tveganje za te rake zelo nizko, manj kot 0,2 % [42]. Pri osebah, mlajših od 40 let, je lahko tveganje sicer večje. Relativno tveganje za nastanek papilarnega raka ščitnice v adolescentni dobi je lahko tudi štirikrat večje [42].

V zadnjem desetletju smo pričali napredku v zvezi z inovativno uporabo obsevanja za benigne bolezni. Poleg inovativnih zdravljenj, objavljenih v pričujočem prispevku (kot sta na primer STAR in stereotaktična radiokirurgija za trigeminalno nevralgijo), je v literaturi objavljenih že nekaj raziskav o varnosti in učinkovitosti drugih inovativnih zdravljenj z obsevanjem, kot so stereotaktična radiokirurgija pri esencialnem tremorju, neodzivnem na konvencionalno medikamentozno zdravljenje [68], in tremorju zaradi Parkinsonove bolezni [69]. Druga področja raziskovanja pa so še vloga obsevanja z nizko dozo za preprečevanje nastanka amiloidnih plakov pri Alzheimerjevi bolezni [70, 71], obsevanja celih pljuč z nizko dozo za zdravljenje pljučnice ob covidu-19 [72], stereotaktična radiokirurgija za izbrana nevropsihiatrična stanja, neodzivna na konvencionalno zdravljenje [73], stereotaktična radiokirurgija za nevzdržno bolečino, kjer je tarča obsevanja medialni del talamusa [74], ter SBRT pljuč ob prizadetosti pljučnega parenhima zaradi emfizema [75].

ZAKLJUČKI

- Cilji zdravljenja z obsevanjem benignih bolezni so izboljšanje kakovosti življenja, zmanjšanje simptomatike in morebitna povrnitev funkcije organa.
- Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih stanj je najpomembnejša ocena ravnotežja med pozitivnimi učinki in možnimi neželenimi učinki obsevanja.
- Obsevanje benignih stanj se običajno izvaja z nizko dnevno in nizko celokupno obsevalno dozo.
- Samo obsevanje benigne bolezni poteka enako kot zdravljenje malignega obolenja. Zdravljenje ima enaka načela: odgovornost do bolnika in skrbna izvedba zdravljenja (obsevana tarča oziroma obsevani volumen, predpis doze, obsevalni načrt ter izsevanje predpisane doze) ter dokumentiranje zdravljenja. Izvaja se tudi enako skrbno sledenje bolnika po zaključenem zdravljenju.
- Akutni neželeni učinki so minimalni ali jih ni, vendar ima vsaka entiteta svoj nabor možnih prehodnih akutnih neželenih sopojavov (glede na lego v telesu). Možen je pojav poznih neželenih učinkov, kot je pojav sekundarnega raka, vendar je to izjemno redko pri bolnikih, ki so starejši od 40 let.

LITERATURA

1. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2015;116:38–44. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.018.
2. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015;116:45–50. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.021.
3. Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1998;48:249–57. doi:10.1016/s0167-8140(98)00051-6.
4. Le Reun E, Foray N. Low-Dose Radiation Therapy (LDRT) against Cancer and Inflammatory or Degenerative Diseases: Three Parallel Stories with a Common Molecular Mechanism Involving the Nucleoshuttling of the ATM Protein? *Cancers (Basel)* 2023;15. doi:10.3390/cancers15051482.
5. Muscopolat CC, Caperton EM, Dusenbery KE. Radiation therapy for inflammatory arthritis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:688–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.06.015.
6. [Fulton JS. Ankylosing spondylitis. *Clin Radiol* 1961;12:132–5. doi:https://doi.org/10.1016/S0009-9260(61)80073-1.
7. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994;59:327–38. doi:10.1002/ijc.2910590307.
8. Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965;2:1327–32. doi:10.1136/bmj.2.5474.1327.
9. ESTRO-EORTC meeting on Radiation for Benign Disease: Current Status and Possible Perspectives. Brussels, Belgium, 10-13 October 1999. Abstracts. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1999;53 Suppl 1:S1-37.
10. Micke O, Seegenschmiedt MH. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:496–513. doi:10.1016/s0360-3016(01)01814-4.
11. Seegenschmiedt MH, Micke O, Niewald M, Mücke R, Eich HT, Kriz J, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders : part III: hyperproliferative disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:541–8. doi:10.1007/s00066-015-0818-2.
12. Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *Br J Radiol* 2015;88:20150080. doi:10.1259/bjr.20150080.
13. Kriz J, Seegenschmiedt HM, Bartels A, Micke O, Muecke R, Schaefer U, et al. Updated strategies in the treatment of benign diseases-a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Adv Radiat Oncol* 2018;3:240–4. doi:10.1016/j.adro.2018.02.008.
14. Ott OJ, Niewald M, Weitmann H-D, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:1–6. doi:10.1007/s00066-014-0757-3.

15. Reichl B, Block A, Schäfer U, Bert C, Müller R, Jung H, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders: Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:701–9. doi:10.1007/s00066-015-0865-8.
16. Reinartz G, Eich HT, Pohl F. DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders - Part IV: Symptomatic functional disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:295–302. doi:10.1007/s00066-014-0789-8.
17. Yıldırım HC, Dinçbaşı FÖ, Demircan V, Beyzadeoğlu M, Tekçe E, Yazıcı G, et al. Radiotherapy for benign diseases in Turkey: a patterns of care survey of the Turkish Society for Radiation Oncology (TROD 05-002). *Strahlentherapie Und Onkol* 2024;200:143–50. doi:10.1007/s00066-023-02154-x.
18. Fionda B, Lancellotta V, Casà C, Boldrini L, Marazzi F, Cellini F, et al. Radiotherapy for benign disorders: current use in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:3440–3. doi:10.26355/eurrev_202105_25824.
19. Aksoy RA, Aksu MG, Korum AF, Genc M. Radiotherapy for vertebral hemangioma: the single-center experience of 80 patients. *Strahlentherapie Und Onkol Organ Der Dtsch Rontgengesellschaft*. [et Al] 2022;198:648–53. doi:10.1007/s00066-022-01915-4.
20. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:730–7. doi:10.1002/cncr.10252.
21. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* 2020;29–30:100587. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100587.
22. Murray CJL, Lopez AD, Organization WH, Bank W, of Public Health HS. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez 1996: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank.
23. Álvarez B, Montero Á, Aramburu F, Calvo E, Ángel de la Casa M, Valero J, et al. Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else works. *Osteoarthr Cartil Open* 2020;1:100016. doi:10.1016/j.oarto.2019.100016.
24. Vogrin M, Jakob N. Osteoartroza: epidemiologija, patogeneza in dejavniki tveganja. VI Mariborsko Ortop Srečanje 2010:9–21. <https://www.ortopedija-mb.si/veliki-sklepi> 2010.pdf (accessed March 16, 2024).
25. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schaefer U, Bueker R, et al. Radiotherapy for calcaneodinia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiat Oncol* 2018;13:71. doi:10.1186/s13014-018-1025-y.
26. Dove APH, Cmelak A, Darrow K, McComas KN, Chowdhary M, Beckta J, et al. The Use of Low-Dose Radiation Therapy in Osteoarthritis: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114:203–20. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.04.029.
27. Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM, Poortmans PMP, Leer JWH, Boks SS, et al. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:83–90. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214104.
28. Rogers S, Eberle B, Vogt DR, Meier E, Moser L, Gomez Ordoñez S, et al. Prospective Evaluation of Changes in Pain Levels, Quality of Life and Functionality After Low Dose Radiotherapy for Epicondylitis, Plantar Fasciitis, and Finger Osteoarthritis. *Front Med* 2020;7:195. doi:10.3389/fmed.2020.00195.
29. Hautmann MG, Beyer LP, Süß C, Neumaier U, Steger F, Putz FJ, et al. Radiotherapy of epicondylitis humeri : Analysis of 138 elbows treated with a linear accelerator. *Strahlenther Onkol*. 2019 Apr;195(4):343–351. doi: 10.1007/s00066-018-1397-9.
30. Rödel F, Keilholz L, Herrmann M, Sauer R, Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007;83:357–66. doi:10.1080/09553000701317358.
31. Torres Royo L, Antelo Redondo G, Áquez Pianetta M, Arenas Prat M. Low-Dose radiation therapy for benign pathologies. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol* 2020;25:250–4. doi:10.1016/j.rpor.2020.02.004.
32. Arenas M, Sabater S, Hernández V, Roviroso A, Lara PC, Biete A, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol*. 2012 Nov;188(11):975–81. doi: 10.1007/s00066-012-0170-8.
33. Alvarez B, Montero A, Hernando O, Ciervide R, Garcia J, Lopez M, et al. Radiotherapy CT-based contouring atlas for non-malignant skeletal and soft tissue disorders: a practical proposal from Spanish experience. *Br J Radiol* 2021;94:20200809. doi:10.1259/bjr.20200809.
34. Keus RB, Nout RA, Blay J-Y, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:2672–6. doi:10.1093/annonc/mdt254.
35. Sharma S, Kamal R, Rath AK. Vertebral hemangioma - the current radiation therapy perspective. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol* 2023;28:93–101. doi:10.5603/RPOR.a2023.0009.
36. Heyd R, Micke O, Berger B, Eich HT, Ackermann H, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for treatment of pigmented villonodular synovitis: results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:199–204. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1747.
37. Heyd R, Micke O, Surholt C, Berger B, Martini C, Füller J, et al. Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e179–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.006.
38. Nardone V, D'Ippolito E, Grassi R, Sangiovanni A, Gagliardi F, De Marco G, et al. Non-Oncological Radiotherapy: A Review of Modern Approaches. *J Pers Med* 2022;12. doi:10.3390/jpm12101677.

39. de Haan A, van Nes JGH, Kolff MW, van der Toorn P-P, Westenberg AH, van der Vegt AE, et al. Radiotherapy for Ledderhose disease: Results of the LedRad-study, a prospective multicentre randomised double-blind phase 3 trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2023;185:109718. doi:10.1016/j.radonc.2023.109718.
40. Pižem J, Cimerman M. Heterotopna osifikacija. *Med Razgl* 2001;40:83–94.
41. Galletta E, Gaiani L, Giannini C, Sambri A, Buwenge M, Macchia G, et al. Prophylactic Radiotherapy of Hip Heterotopic Ossification: A Narrative Mini Review. *In Vivo* 2022;36:533–42. doi:10.21873/invivo.12735.
42. The Royal College of Radiologists. Recommendations for using radiotherapy for benign disease in the UK [e-knjiga]. London: The Royal College of Radiologists; 2023. Dostopno na: <https://www.rcr.ac.uk/our-services/all-our-publications/clinical-oncology-publications/recommendations-for-using-radiotherapy-for-benign-disease-in-the-uk/>.
43. Vavken P, Castellani L, Sculco TP. Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3283–9. doi:10.1007/s11999-009-0924-5.
44. De La Peña NM, Singh R, Anderson ML, Koester SW, Sio TT, Ashman JB, et al. High-Dose Frameless Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Single-Institution Experience and Systematic Review. *World Neurosurg* 2022;167:e432–43. doi:10.1016/j.wneu.2022.08.038.
45. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg* 2018;130:733–57. doi:10.3171/2017.9.JNS17545.
46. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2008;65:177–83. doi:10.1001/archneurol.2007.40.
47. Grehn M, Mandija S, Miszczyk M, Krug D, Tomasik B, Stickney KE, et al. STereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR): the Standardized Treatment and Outcome Platform for Stereotactic Therapy Of Re-entrant tachycardia by a Multidisciplinary consortium (STOPSTORM.eu) and review of current patterns of STAR practice in Europe. *Europace* 2023;25:1284–95. doi:10.1093/europace/eaac238.
48. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, Hugo GD, Knutson N, Mutic S, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2019;139:313–21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261.
49. Viani GA, Gouveia AG, Pavoni JF, Louie A V., Detsky J, Spratt DE, et al. A Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Stereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR) in Patients with Refractory Ventricular Tachycardia. *Clin Oncol* 2023;35:611–20. doi:10.1016/j.clon.2023.04.004.
50. Stangerup S-E, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol* 2006;27:547–52. doi:10.1097/01.mao.00000217356.73463.e7.
51. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020;22:31–45. doi:10.1093/neuonc/noz153.
52. Powell C, Micallef C, Gonsalves A, Wharram B, Ashley S, Brada M. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): predicting the risk of hydrocephalus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1143–50. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.019.
53. Kalogeridi M-A, Kougioumtzopoulou A, Zygogianni A, Kouloulis V. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for acoustic neuromas. *Neurosurg Rev* 2020;43:941–9. doi:10.1007/s10143-019-01103-6.
54. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:347–55. doi:10.1016/j.ecl.2020.04.002.
55. Gittoes NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN, et al. Radiotherapy for non-function pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:331–7. doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00393.x.
56. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:263–75, xi. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.005.
57. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RPF, van den Bergh ACM, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:481–7. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03947.x.
58. Iannalfi A, Fragkandrea I, Brock J, Saran F. Radiotherapy in craniopharyngiomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:654–67. doi:10.1016/j.clon.2013.07.005.
59. Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S. Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiother Oncol* 1993;27:13–21. doi:https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90039-B.
60. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 2021;23:1821–34. doi:10.1093/neuonc/noab150.
61. Shen Y, Su L, Wang D, Fan X. Overview of peripheral arteriovenous malformations: From diagnosis to treatment methods. *J Interv Med* 2023;6:170–5. doi:https://doi.org/10.1016/j.jimmed.2023.10.006.
62. Zyck S, Davidson CL, Sampath R. Arteriovenous malformations[spletna stran na internetu]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [pridobljeno 4.4.2024]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531479/>.
63. de Miguel R, López-Gutierrez JC, Boixeda P. Arteriovenous malformations: a diagnostic and therapeutic challenge. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:347–58. doi:10.1016/j.ad.2013.04.013.
64. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer R von, Al-Shahi Salman R, Kim H, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:573–81. doi:10.1016/S1474-4422(20)30181-2.
65. Blinc A, Golli T, Vodnik AC, Zver S. Concurrent thalidomide and radiation therapy for extensive arteriovenous malformations. *Thromb Haemost* 2008;99:235–7. doi:10.1160/TH07-06-0396.

66. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010;174:865–9. doi:10.1667/RR1862.1.
67. Zwicker F, Kirchner C, Huber PE, Debus J, Zwicker H, Klepper R. Breast cancer occurrence after low dose radiotherapy of non-malignant disorders of the shoulder. *Sci Rep* 2019;9:5301. doi:10.1038/s41598-019-41725-w.
68. Niranjana A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 2017;32:769–77. doi:10.1002/mds.26925.
69. Khattab MH, Cmelak AJ, Sherry AD, Luo G, Wang L, Yu H, et al. Noninvasive Thalamotomy for Refractory Tremor by Frameless Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112:121–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.08.021.
70. Chung M, Rhee HY, Chung WK. Clinical Approach of Low-Dose Whole-Brain Ionizing Radiation Treatment in Alzheimer's Disease Dementia Patients. *J Alzheimers Dis* 2021;80:941–7. doi:10.3233/JAD-210042.
71. Cuttler JM, Abdellah E, Goldberg Y, Al-Shamaa S, Symons SP, Black SE, et al. Low Doses of Ionizing Radiation as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis* 2021;80:1119–28. doi:10.3233/JAD-200620.
72. Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Final results of the prospective randomized trial (WINCOVID trial). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2022;167:133–42. doi:10.1016/j.radonc.2021.12.024.
73. Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for Behavioral Disorders. *Prog Neurol Surg* 2019;34:289–97. doi:10.1159/000493076.
74. Franzini A, Rossini Z, Moosa S, Tropeano MP, Milani D, Attuati L, et al. Medial thalamotomy using stereotactic radiosurgery for intractable pain: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2022;45:71–80. doi:10.1007/s10143-021-01561-x.
75. Kamtam DN, Binkley MS, Kapula N, Sadeghi C, Nesbit S, Md HHG, et al. First in human Phase I Clinical Trial of Stereotactic Irradiation to Achieve Lung Volume Reduction (SILVR) in Severe Emphysema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.03.049.

© 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/>

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

ONA POTREBUJE VSE upanje tega sveta IN ŠE VEČ

Verzenios
abemaciclib

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** **Zgodnji rak dojke** Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina LHRH – luteinizirajočim hormonom–releasing hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom >2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejele abemaciclib, so poročali o nevropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri <1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti dajanje odmerka abemacicliba. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti*: okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. *Pogosti*: povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. *Občasni*: febrilna nevropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. **Datum zadnje revizije besedila**: 9.11.2023. **Režim izdaje**: Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

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

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-AL-SI-0268, 5.2.2024, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Onkološko zdravstveno svetovanje na daljavo

Oncology tele-health counselling

Grbič Aleksandra¹, Fon Glavan Dajana², Brodarič Sara³, Oblak Irena⁴

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za podporno zdravljenje in skupne zdravstvene dejavnosti, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za informatiko, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Urad strokovnega direktorja, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Grbič Aleksandra, dipl. m. s., uni. dipl. org.

E-mail: sgrbic@onko-i.si

Poslano / Received: 7.3.2024

Sprejeto / Accepted: 26.4.2024

doi:10.25670/oi2024-004on

IZVLEČEK

Izhodišče: V začetku leta 2023 smo v okviru klicnega centra vzpostavili zdravstveno svetovanje z namenom opolnomočenja in podpore bolnikov ter njihovih bližnjih. V raziskavi smo analizirali pogostost in stopnjo pojavljanja simptomov, povezanih z boleznijo in zdravljenjem, z uporabo ocenjevalnega protokola in nadaljnjih napotitev glede na izraženost težav.

Metode: Izvedena je bila retrospektivna analiza telefonskih klicev na linijo zdravstvenega svetovanja v klicnem centru od 1. 10. 2023 do 31. 1. 2024. Za zbiranje podatkov o klicateljih je bilo potrjeno in uporabljeno ocenjevalno orodje v podatkovni bazi Redcap. Za izračun odstotnih deležev smo uporabili program Microsoft® Excel® for Office 365 in opisno statistiko.

Rezultati: Vzorec je vključeval 144 telefonskih klicev, kar je predstavljalo 60 % telefonskih klicev bolnikov in 39 % klicev bolnikovih bližnjih. Vzrok telefonskih klicev je bil v 60,4 % posledica neželenih učinkov sistemskega zdravljenja, ki so bili najpogostejši do tedna dni od prejetja zadnjega zdravljenja. V analizi telefonskih klicev so bili najpogostejše izraženi simptomi bolečina (10 %), slabost (10 %), izguba apetita (7 %), driska (7 %). Na podlagi tega je bilo izvedenih 144 zdravstvenih svetovanj, 87 napotitev na osebnega zdravnika ali lečečega onkologa in 14 napotitev na nujno medicinsko pomoč.

Zaključek: Zdravstveno svetovanje na daljavo je treba uporabiti kot priložnost za zagotavljanje dostopnosti do informacij in pravočasne zdravstvene oskrbe prek informacijskih in telekomunikacijskih sistemov, saj vpliva na spodbujanje samooskrbe, zmanjšanje števila hospitalizacij, znižanje stroškov zdravstvene oskrbe in nenazadnje na kakovost življenja onkoloških bolnikov.

Ključne besede: zdravstveno svetovanje, oddaljen dostop, ocenjevalni triažni protokol, telefonska triaža, medicinska sestra, onkološki bolnik

ABSTRACT

Background: At the beginning of 2023, we established a tele-health counselling service in a call centre to empower and support patients and their relatives. In a study, we analyzed the frequency and severity of symptoms related to illness and treatment using an assessment protocol and further referrals according to the intensity of the problem.

Methods: A retrospective analysis of telephone calls to the tele-health counselling line in the call centre was performed from 1.10.2023 to 31.1.2024. An assessment tool in the REDcap database was validated and used to collect data from callers. We used Microsoft® Excel® for Office 365 to calculate the percentages and descriptive statistics.

Results: The sample included 144 phone calls, of which 60% were phone calls from patients and 39% from patients' relatives. The reason for 60.4% of the phone calls was due to side effects of systemic treatment, which were most common up to one week after the last treatment. In the analysis of telephone calls, the most frequently expressed symptoms were pain (10%), nausea (10%), loss of appetite (7%), and diarrhoea (7%). There were 144 tele-health consultations, 87 referrals to a general practitioner or specialist oncologist, and 14 referrals to emergency medical care.

Conclusion: Tele-health counselling should be used as an opportunity to provide access to information and timely healthcare through information and telecommunication systems, as it has a positive impact on promoting self-care, reducing hospitalizations, lowering healthcare costs, and ultimately the quality of life of cancer patients.

Keywords: health counselling, tele access, triage assessment protocol, telephone triage, nurse, oncology patient

UVOD

Pri zdravstveni oskrbi so nujne nenehne spremembe z namenom prilagoditve, da bi zadovoljili potrebe naših bolnikov, izboljšali dostop do storitev in zagotovili pravočasno zagotovitev visokokakovostne zdravstvene oskrbe (1). Onkološki bolniki se posledično zaradi bolezni in zdravljenja soočajo s številnimi neželenimi učinki in simptomi (2), ki lahko resno ogrozijo njihovo zdravstveno stanje, če niso pravočasno prepoznani in obvladovani ter vodijo do nenačrtovanih hospitalizacij (3).

Telemedicina omogoča zdravstvenim delavcem, bolnikom in njihovim bližnjim medsebojno komunikacijo, zdravstvenim delavcem pa omogoča tudi oceno kliničnega stanja bolnika na daljavo, sprejemanje diagnostičnih in terapevtskih odločitev, načrtovanje zdravljenja na podlagi poročanja bolnika o svojem počutju (*angl. Patient reported outcome measure PROM*), posredovanje različnega pisnega gradiva in zdravstveno svetovanje bolnikom (4, 5). Informacijska in telekomunikacijska tehnologija se vse pogostejše uporablja za zagotavljanje dodatne zdravstvene oskrbe, posvetovanje z bolniki ali drugimi strokovnjaki ter zagotavljanje izobraževanja ali prenosa informacij (6). American Academy of Ambulatory Care Nursing (AAACN) (7) opredeljuje zdravstveno svetovanje na daljavo kot zagotavljanje, upravljanje in usklajevanje zdravstvene oskrbe, ki združuje informacijsko in telekomunikacijsko tehnologijo za povečanje dostopa do zdravstvenih storitev, izboljšanje izidov zdravljenja in kakovosti življenja bolnika ter zmanjšanje stroškov zdravljenja (7, 8).

Neposredni stik z bolnikom, neposredni pogovor in klinični pregled bolnika so osnova uspešnega zdravljenja, ki temelji tudi na medsebojnem zaupanju. Ko je bolnik v domačem okolju tako med zdravljenjem ali tudi po njem, se lahko pri njem pojavijo različne težave in strahovi. Posledično bolniki iščejo informacije na spletu in družbenih omrežjih, ki jih lahko zavedejo, ali poiščejo pomoč po telefonu na različnih ravneh zdravstvenega sistema ali celo z obiski urgentnih centrov in v ambulantah osebnega zdravnika ali onkologa. Veliko njihovih strahov in težav lahko rešimo s strokovnim svetovanjem v obliki zdravstvenega svetovanja ustrezno izobraženih medicinskih sester, v primeru prepoznanih hujših težav, povezanih z zdravljenjem ali boleznijo samo, pa medicinska sestra te rešuje s pomočjo onkologa ali napotitve k osebnemu zdravniku ali v urgentni center. Metaanaliza Ream s sodelavci (9) povzema, da so telefonske intervencije uporaben način podpore samoobvladovanja simptomov, kar prispeva k preusmeritvi zdravstvene oskrbe bližje bolnikovemu domu in zmanjšanju stroškov oskrbe, čeprav nobena od pregledanih študij ni vključevala zdravstvenofinančne ocene. Izsledki raziskav podpirajo učinkovitost telefonskih intervencij predvsem pri zmanjševanju simptomov, povezanih s čustveno stisko, depresijo, tesnobo in utrudljivostjo. Nekatere telefonske intervencije so bile razširjene tako, da so jih združili z osebnimi srečanji in zagotavljanjem tiskanega ali digitalnega gradiva. Ni povsem jasno, ali so telefonske intervencije kot samostojna oblika ali telefonske intervencije v kombinaciji z osebnimi srečanji ali tiskanim in drugim gradivom najučinkovitejše za zmanjšanje številnih simptomov, ki jih doživljajo onkološki bolniki.

Medicinske sestre, vključene v zdravstveno svetovanje, so odgovorne za osveščanje in izobraževanje bolnikov, triažo njihovih težav, koordinacijo morebitnega ukrepanja ter povezovanje z drugimi strokovnjaki (7). Gre za stroškovno in časovno učinkovito inovativno metodo, ki se v zadnjih nekaj letih zelo hitro širi in predstavlja odličen izziv profesionalnega dela medicinskih sester 21. stoletja (8).

Telefonska triaža bolnikovih težav je prerasla v edinstveno posebnost in potrebo. Še posebej je pomembna za koordinacijo prehajanja bolnikov med različnimi strokovnjaki, saj zagotavlja

tekočo in čim prejšnjo obravnavo bolnika. V razvitih onkoloških centrih zagovarjajo potrebo po zagotavljanju 24-urnega zdravstvenega svetovanja na daljavo. Izkazalo se je namreč, da lahko neučinkovito upravljanje telefonskih klicev bolnikov ali njihovih bližnjih povzroči negativne izkušnje, zapozneno prepoznavanje pomembnih bolnikovih težav in nepotrebne ponovne sprejeme bolnikov. S pomočjo na dokazih podprtih orodij, ki pomagajo pri telefonskem triažiranju, lahko medicinska sestra oceni in načrtuje ukrepe za bolnika. Telefonski klici bolnikov in njihovih bližnjih se namreč razlikujejo glede na vzrok in resnost težav (10). Telefonska obravnava bolnikovih težav vključuje ocenjevanje stopnje nujnosti obravnave, svetovanje, usmerjanje bolnika k ustreznim strokovnjakom in koordinacijo njegove obravnave (11).

Smernice za izvajanje zdravstvenega svetovanja na daljavo

Telefonska svetovanja morajo biti strukturirana tako, da zagotavljajo optimalno, kakovostno in varno obravnavo bolnikov. Medicinska sestra pri sprejemanju odločitev uporablja svoje klinične sposobnosti in strokovno presojo ter z uporabo ustreznega protokola presodi, ali je zdravstveno svetovanje na daljavo v dani situaciji primerno ali ne. Standardni protokoli ji pomagajo pri usmeritvi in sprejemanju odločitev. Pri izvajanju zdravstvenega svetovanja na daljavo sta prvi korak prepoznavanje identitete bolnika in njegovo podano soglasje. Medicinska sestra glede na zbrane informacije (demografske podatke, zdravstveno zgodovino, vzrok klica) oceni bolnikovo zdravstveno stanje s pomočjo ocenjevalnega protokola. Na podlagi izvedene ocene zdravstvenega stanja bolnika lahko ukrepa z zdravstvenim svetovanjem ali napotitvijo k onkologu, osebnemu zdravniku ali celo na nujno medicinsko pomoč (12). Z uspešno triažo in takojšnjo oceno prepoznamo nujna stanja in hujše težave, ki zahtevajo takojšnje nadaljnje intervencije (6). Ocenjevalno orodje je razvito v obliki semaforja glede na stopnjo izraženega simptoma (13). V domeni medicinske sestre nista diagnosticiranje in zdravljenje, temveč le zdravstveno svetovanje in morebitna napotitev k ustreznim strokovnjakom. Pomembna je tudi usklajenost s klicateljem, da se ta strinja z navodili in jih razume. Če klicatelj vztraja pri obisku onkologa, se dogovorimo za termin v njegovi ambulanti. Zdravstveno svetovanje na daljavo ne sme omejevati dostopa bolnika do onkologa, ampak je namenjeno za izboljšanje dostopa do zdravstvene oskrbe in zdravstvenih storitev. Po zaključenem zdravstvenem svetovanju mora imeti klicatelj možnost, da dopolni morebitno nerazumevanje svetovanja, postavi morebitna dodatna vprašanja. Medicinska sestra uporabi metodo »povratnega preverjanja« (*angl. Teach Back*), da preveri razumevanje klicatelja, kar pomeni, da klicatelj z lastnimi besedami ponovi podana navodila. Tako preverimo, ali klicatelj pravilno razume navodila, in odpravimo morebitne nesporazume (14). Izpolnjen ocenjevalni protokol vnesemo v informacijski sistem in postane del bolnikove dokumentacije.

V klicnem centru Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) je bila vzpostavljena dodatna linija za zdravstveno svetovanje z namenom spodbujanja neprekinjene zdravstvene oskrbe in samooskrbe izven bolnišničnega okolja, obvladovanja neželenih učinkov in simptomov, povezanih z boleznijo in zdravljenjem, in posledično zmanjšanja števila nepotrebnih ter ponovnih hospitalizacij. V raziskavi smo ugotavljali pojavljanje in stopnjo težav, povezanih z zdravljenjem in boleznijo, ter število nadaljnjih napotitev glede na njihovo izraženost.

METODE

V retrospektivni opazovalni raziskavi smo analizirali podatke na podlagi izpolnjenih ocenjevalnih protokolov, vnesenih v podatkovno bazo Redcap. Zajeli smo časovno obdobje od 1. 10. 2023 do 31. 1. 2024, ko smo pričeli z vnašanjem podatkov v podatkovno bazo. Zdravstveno svetovanje se izvaja v času uradnih ur delovanja klicnega centra, od ponedeljka do petka, od 8. do 15. ure. V klicnem centru delujejo namreč tri linije: triaža – naročanje bolnikov za prvo obravnavo, zdravstveno svetovanje in splošne informacije. V času izven uradnih ur klicnega centra sprejemamo le klice ob nujnih onkoloških stanjih, kjer je klic preusmerjen na dežurno osebo za stik. Za upravljanje telefonskih klicev na liniji za zdravstveno svetovanje sta med običajnim delovnim časom zadolženi dve medicinski sestri. V raziskavo smo vključili telefonske klice, opravljene v štirimesečnem časovnem okviru, ki jih je medicinska sestra v klicnem centru dokumentirala v ocenjevalnem protokolu. Predhodno smo izvedli pilotno testiranje z beleženjem v papirnati obliki.

Ocenjevalni protokol in ocenjevalno orodje v podatkovni bazi Redcap sta bila deloma povzeta po smernicah UKONS Acute Oncology Initial Management Guidelines (13), ki vključujejo terminološka priporočila za neželene učinke (CTCAE Version 5.0), mednarodni standardni nabor kriterijev za opredelitev neželenih učinkov in njihovo razvrščanje v okviru kliničnih preskušanj in rutinskega zdravljenja onkoloških/hematoloških bolnikov. Aktivnosti zdravstvene nege in zdravstveno svetovanje sta bila povzeta po Standardih zdravstvene nege o zdravstveni vzgoji in svetovanju, dostopnih na spletnem mestu OIL, zbornikih predavanj, zloženkah, brošurah za bolnike. Vsebine se nanašajo na ocenjevanje in obravnavo akutnih težav, ki so posledica bolezni in specifičnega onkološkega zdravljenja. Ocenjevalni protokol zajema 48 simptomov ali težav: vročina, povezana s sistemskim zdravljenjem, bolečina v prsnem košu, palpitacije, težko dihanje, driska, zaprtje, motnje uriniranja, vročina (ne prejema sistemskega zdravljenja in ni nevarnosti za imunosupresijo), infekcija, infuzijska reakcija, slabost, bruhanje, stomatitis/mukozitis/faringitis/ezofagitis, anoreksija, spremembe okusa in vonja, izguba apetita, težave pri požiranju, bolečina, bolečina v mišicah/kosteh, nevrosenzorične/motorične motnje, periferna nevropatija, težave s pozornostjo in spominom, kronična utrudljivost, utrujenost – rentgenski maček, izpuščaj, krvavitev, ocesne

težave, palmarno-plantarni sindrom, otopelost/mravljinčenje, vrtoglavica/omotica, alopecija, ekzavazacija, rana, anemija, trombocitopenija, levkopenija, spremembe na koži, spremembe na nohtih, težave v spolnosti, radiodermatitis, radiomukozitis, nespečnost, kašelj, tesnoba, napetost, zgaga, oteklina okončin, arterijska tromembolija. V ocenjevalnem orodju so pri vsakem simptomu ali težavi navedena tudi vsebinska opredelitev posameznega simptoma ali težave ter usmerjena vprašanja glede na simptom ali težavo, kar medicinski sestri olajša usmeritev pri presoji in oceni bolnikovega zdravstvenega stanja. Za lažje izvajanje ocenjevanja je ocenjevalno orodje razvito v obliki semaforja glede na stopnje, kar omogoča hitro referenčno oceno. Semafor je razdeljen na stopnje 0–1 (ni težav ali blage – zelena barva), kjer gre za zdravstveno svetovanje, pri stopnji 2 (zmerne težave – rumena barva) gre za napotitev na osebnega zdravnika ali posvet z lečečim onkologom in pri stopnji 3–4 (hude težave – rdeča barva) gre za napotitev na nujno medicinsko pomoč. Vsaka stopnja zajema vsebinsko opredelitev in aktivnosti oziroma intervencije zdravstvene nege. Ocenjevalni protokol in ocenjevalno orodje zdravstvenega svetovanja na daljavo vsebujeta še bolnikove demografske podatke in podatke o njegovi bolezni in zdravljenju, podatke o klicatelju z datumom in uro ter vzroku klica. Pri obdelavi podatkov smo uporabili opisno statistiko in izračune odstotnih deležev posameznih odgovorov. Za izračun nekaterih podatkov in izdelavo tabel in grafov smo uporabili program Microsoft® Excel® for Office 365.

REZULTATI

V letu 2023 smo vzpostavili dodatno možnost za zdravstveno svetovanje v klicnem centru. V začetku smo na omenjeno linijo prejeli preko 900 klicev, pozneje ob boljšem ozaveščanju bolnikov pa v povprečju 600 klicev na mesec. Klici so se v začetku nanašali pretežno na splošne informacije, zato smo pozneje ponovno posneli vsebine z natančnejšo opredelitvijo za posamezne linije, da bi klicatelji izbrali ustrezno linijo. Poleg tega smo na spletnem mestu objavili najpogostejša vprašanja klicateljev, zaradi česar lahko rečemo, da je v poznejših mesecih sledil upad klicev. Posledično vidimo porast zdravstvenega svetovanja skozi leto, v povprečju gre za 35 izpolnjenih ocenjevalnih protokolov na mesec, kar je prikazano na grafu 1.

Graf 1: Število opravljenih klicev in ocenjevalnih protokolov na telefonski liniji 2 v letu 2023.



Število izpolnjenih ocenjevalnih protokolov v obdobju od 1. 10. 2023 do 31. 1. 2024 je znašalo 144, od tega je bilo 10 klicev ponavljajočih. V povprečju sta bila dnevno izpolnjena 2,15 ocenjevalna protokola. Šestdeset odstotkov klicateljev je bilo bolnikov samih, v 39 % so klicali bolnikovi bližnji, v 1 % so klici neopredeljeni. Glede na spol je klicalo 9 % več moških kot žensk, v povprečni starosti 63 let (razpon 22–93 let). Največkrat so potrebovali zdravstveno svetovanje zaradi neželenih učinkov sistemskega zdravljenja, in to kar v 60,4 %, zaradi zapletov zdravljenja z radioterapijo v 20,8 % in v 4,2 % zaradi zapletov kirurškega zdravljenja.

Po pričakovanju je bilo največ klicev z izraženimi neželenimi učinki, od katerih prevladujejo tisti zaradi sistemskega zdravljenja, in sicer v obdobju do 1 tedna po zdravljenju 48 %, 24 % v obdobju od 8 do 14 dni po zdravljenju, 16 % simptomov se je pojavilo v obdobju od 15 do 28 dni in 12 % po več kot štirih tednih po specifičnem onkološkem zdravljenju. Zadnji so bili po pričakovanju najpogostejše povezani z radioterapevtskim zdravljenjem (graf 2).

Opredelili smo tudi najpogostejše telefonske klice po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) glede na napotno diagnozo. Največ telefonskih klicev glede na pojav simptomov, povezanih z boleznijo in zdravljenjem, je bilo pri bolnikih z napotno diagnozo C50.9 rak dojke neopredeljen (13 %), C34.1 rak zgornjega režnja pljuč (9 %), C50.4 rak zgornjega zunanjega kvadranta dojke (6 %), C61 rak prostate (6 %), C20 rak danke (3 %), ostali so bili zastopani v nižjem deležu.

Pojav simptomov ali težav v opazovanem obdobju s strani klicateljev in nadaljnja obravnava glede na stopnjo izraženih težav so prikazani na grafu 3. V opazovalnem obdobju se je vzrok telefonskih klicev nanašal na 41 simptomov ali težav od 48 opredeljenih v ocenjevalnem protokolu. Simptomi ali težave, ki se v opazovalnem obdobju niso pojavljale, so palpitacije, spremembe okusa in vonja, utrujenost – rentgenski maček, ekstrapazacija, anemija, težave v spolnosti, arterijska tromboembolija. Ostale so se pojavljale v različnih deležih. Najpogostejši simptomi ali težave, izražene s strani klicateljev, so bile bolečina in slabost,

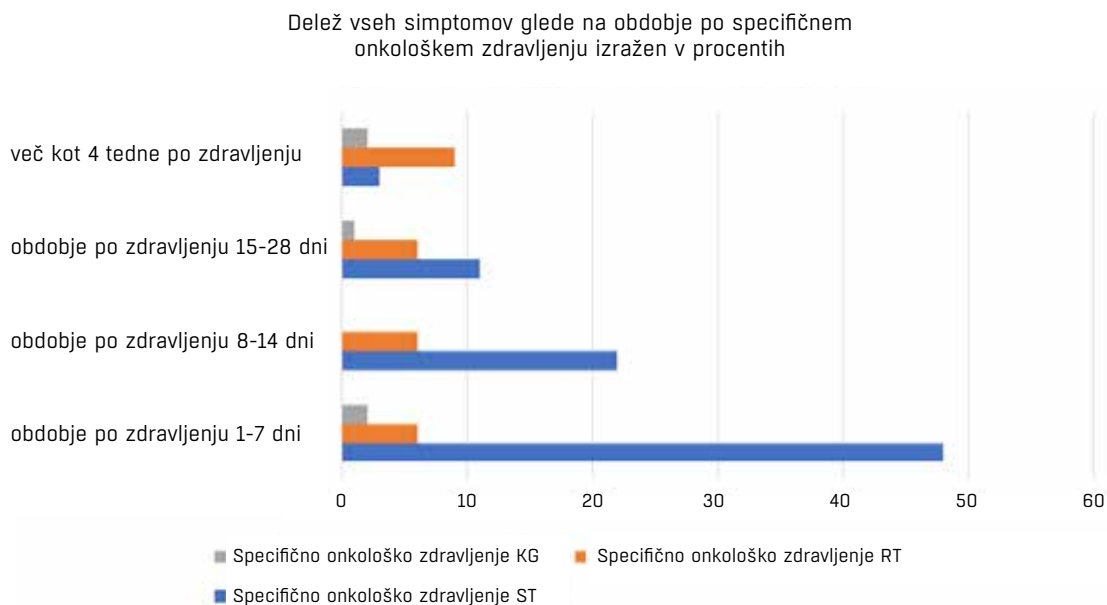
obe zastopani v 10 % (24), izguba apetita v 7 % (18), driska v 7 % (18), zaprtje in stomatitis, oba v 6 % (14), bruhanje v 5 % (13), radiodermatitis v 4 % (10), izpuščaj v 3 % (7). Ostale težave so bile zastopane v nižjih deležih (razpon 1–24). V opazovanem obdobju so klicatelji izrazili 245 simptomov ali težav, od tega je bilo izvedenih 144 zdravstvenih svetovanj pri stopnji 1 (razpon 1–22), največ pri simptomih ali težavah, povezanih s slabostjo, drisko, bruhanjem, izgubo apetita in stomatitisom. V 87 primerih smo bolnike napotili k osebnemu zdravniku ali lečečemu onkologu, in sicer pri stopnji 2 (razpon 1–19), najpogostejše zaradi bolečine, vročine, zaprtja. V 14 primerih so bile težave hude, zato smo bolnike napotili na nujno medicinsko pomoč, in sicer pri stopnji 3 (razpon 1–4), zaradi vročine, nevrosenzorične/motorične motnje, bolečin v prsnem košu, težkega dihanja, driske, prisotne okužbe, izpuščaja, krvavitve, trombocitopenije ali trdovratnega kašlja.

RAZPRAVA

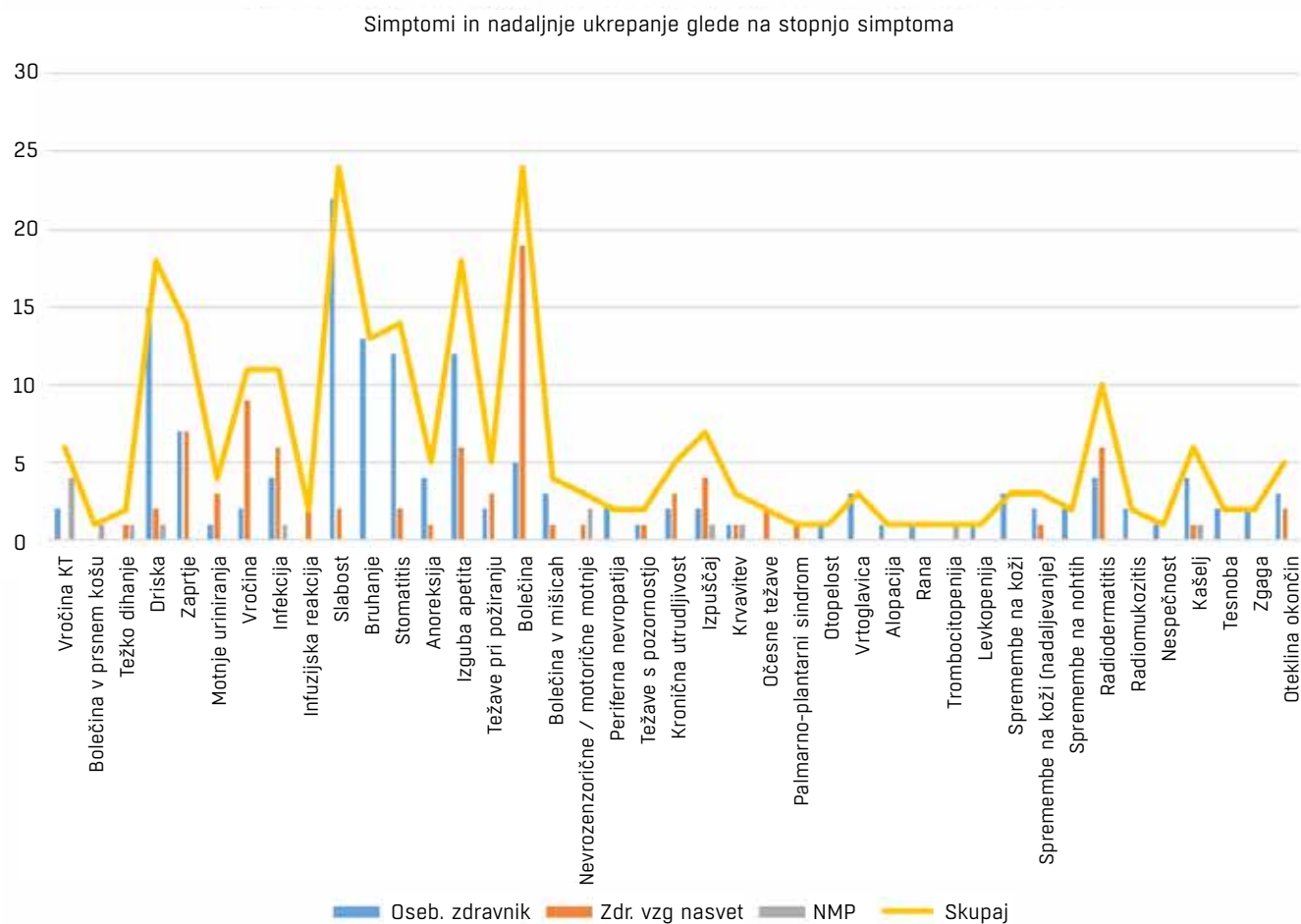
V zadnjih 20 letih se je pretežni del oskrbe bolnikov z rakom preusmeril iz bolnišničnega v ambulantno okolje, posledično se je pomen telefonske obravnave simptomov hitro stopnjeval in postal integralni del onkoloških storitev (11). V primerjavi z bolnišnično obravnavo predstavlja ambulantno zdravljenje za bolnike boljše kakovost življenja in nižje stroške zdravljenja. Zaradi velikega števila bolnikov, zdravljenih v ambulantni kemoterapiji, se ustvarjata časovni pritisk in nižja raven nadzora. Bolniki morajo prevzeti samo nadzor nad jemanjem in dajanjem zdravil, pogosto se neželeni učinki pojavijo v domačem okolju (15). V raziskavi je bilo v štirimesečnem opazovalnem obdobju opravljenih približno 600 telefonskih klicev na mesec na zdravstveno svetovanje. Klicatelji so pogosto želeli splošne informacije, informacije v smislu jemanja predpisane terapije, oskrbe in prebrizgavanja osrednjih venskih katetrov, oskrbe ran, stom, oskrbe in težav, povezanih s protibolečinskimi črpalkami, itd. ali zgolj samo pogovor o strahovih in stiskah, ki jih doživljajo zaradi bolezni ali zdravljenja.

Pri približno 35 telefonskih klicih na mesec pa so klicatelji resnično potrebovali zdravstveno svetovanje, kjer smo uporabili

Graf 2: Delež vseh simptomov glede na obdobje po specifičnem onkološkem zdravljenju, izražen v odstotkih.



Graf 3: Pojav simptomov ali težav in nadaljnje ukrepanje glede na stopnjo simptoma.



ocenjevalni protokol in ocenjevalno orodje ter tudi nadalje ukrepali glede na vrsto in izraženost težav. Najpogostejši neželeni učinki so bili povezani s sistemskim zdravljenjem teden dni po prejetju kemoterapije. Vzrok telefonskih klicev se je najpogosteje nanašal na bolečine, slabost, izgubo apetita, drisko, stomatitis, zaprtje itd., kar lahko primerjamo s študijo Kondo in sodelavcev (15), kjer so bolniki prav tako najpogosteje poročali o bolečini, vročini, slabosti/bruhanju. V naši raziskavi je bilo izvedenih 59 % (144) svetovanj pri stopnji 1, 36 % (87) napotitev na osebne zdravnike ali lečečega onkologa pri stopnji 2 in 6 % (14) napotitev na nujno medicinsko pomoč pri stopnji 3. V primerjavi z raziskavo Kondo in sodelavcev (15) so v enoletnem obdobju od leta 2011 do leta 2012 v študijo vključili 253 bolnikov in analizirali 344 telefonskih svetovanj neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo, glede na terminološka priporočila (CTCAE). Ocenjenih je bilo 65 % (223) izvedenih svetovanj pri stopnji 1, 26 % (90) svetovanj pri stopnji 2 in 9 % (31) svetovanj pri stopnji 3. Analiza je potrdila povezavo med pojavnostjo neželenih učinkov stopnje 2 ali hujših s spremembami načrtovanega zdravljenja sistemske terapije ($p < 0,001$) in pri bolnikih moškega spola ($p = 0,02$). Ugotovili so, da je ocena neželenih učinkov z uporabo CTCAE prek telefonskega svetovanja koristna tako za razvrščanje bolnikov kot za napovedovanje hudih neželenih učinkov, ki lahko spremeni bolnikovo načrtovano klinično obravnavo. V študiji Osorio-Calle s sodelavci (16) so izsledki opredelili potrebo oskrbe na domu, pravočasnega odkrivanja neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo, spodbujanja samooskrbe, kar zahteva svetovanje na daljavo, nadzor in spremljanje zdravstvenega stanja onkološkega bolnika.

Z raziskavo smo želeli pridobiti vpogled v obsežnost in vrsto zdravstvenega svetovanja, ki je bilo predhodno, pred vzpostavitev klicnega centra, pretežno del ambulantne obravnave. Pogosto so bili ti telefonski klici neorganizirani, razpršeni po celem OIL, kar je povzročalo večkratne, ponavljajoče se klice klicateljev in njihovo nezadovoljstvo zaradi slabe dosegljivosti zdravstvenega kadra. Posledično so klici povzročali tudi motnje delovnega procesa že tako podhranjenega zdravstvenega kadra. Število pritožb, povezanih z nedostopnostjo po telefonu, se je z leta 2022 na leto 2023 zmanjšalo. Velik obseg telefonskih klicev lahko pripišemo kompleksnejši obravnavi bolnikov na sistemskem zdravljenju, opolnomočenosti in pripravljenosti bolnikov, bližnjih glede poročanja težav, povezanih z zdravljenjem in boleznijo, ter na splošno večje potrebe bolnikov po informacijah in svetovanju ob vse kompleksnejšem zdravljenju. Stacey s sodelavci (17) so v svoji študiji z bolniki, zdravljenimi s kemoterapijo, ugotovili, da je uporaba protokolov učinkovit in trajnosten pristop, s katerim medicinske sestre na daljavo ocenjujejo bolnikove težave, omogoča jim triažiranje in ukrepanje pri obvladovanju težav. Pregled študij v literaturi, v katerih sta bila obravnavana telefonska triaža in telefonsko svetovanje, je pokazal, da uporaba telefonske triaže in svetovanja v skladu s protokoli pozitivno vpliva na samooskrbo bolnikov, saj jim omogoča, da prevzamejo odgovornost za svoje zdravstveno stanje in oskrbo (15, 18, 19). Obseg telefonskih klicev, prejetih od ponavljajočih se klicateljev v štirimesečnem obdobju, je znašal 7 %, kar kaže, da je upravljanje telefonskih klicev mehanizem za zagotavljanje neprekinjene oskrbe, ne pa le triažiranje nujnih potreb.

V naši raziskavi lahko potrdimo, da z vzpostavitvijo zdravstvenega svetovanja v klicnem centru omogočamo bolnikom in bližnjim obvladovanje simptomov, povezanih z boleznijo in zdravljenjem, zagotavljanje samooskrbe, pravočasnost in dostopnost do informacij in nadaljnjih zdravstvenih napotitev ne glede na geografsko oddaljenost. Na podlagi raziskave smo dokazali potencial telefonskega triažiranja s predhodno pripravljenim ocenjevalnim protokolom in ocenjevalnim orodjem, predvsem pri pojavu simptomov ali težav pri stopnji ≥ 2 , in njegovo korist pri ambulantnem zdravljenju raka.

Triažiranje je začetna interakcija med bolnikom in medicinsko sestro, kar zahteva dobre komunikacijske in ocenjevalne sposobnosti, da se izognemo morebitnemu podcenjevanju pomembnosti poročenih simptomov. Slabosti v raziskavi so, da medicinska sestra ne more fizično videti bolnika, saj nimamo omogočene video povezave. Uporabljati mora spretnosti pozornega poslušanja in ocenjevanja, zavedati se mora namigov celo v bolnikovem glasu, da lahko ugotovi resnost težave. Uspešnost triažiranja je odvisna tudi od aktivne udeležbe medicinskih sester v klicnem centru v poklicnem izobraževanju in strokovnem razvoju, ki jim omogoča znanje in smernice za učinkovito svetovanje. Med omejitve raziskave lahko uvrstimo tudi manjši vzorec, ki je bil časovno omejen le na obdobje vnašanja podatkov v podatkovno bazo Redcap. Čez čas bi bilo smiselno raziskavo ponoviti na večjem vzorcu tudi zaradi potreb posodabljanja vsebin, spremljanja nepotrebnih in ponovnih hospitalizacij, morebitnega zniževanja stroškov zdravstvenih storitev zaradi uspešnega in pravočasnega triažiranja ter zadovoljstva bolnikov in bližnjih s storitvami. V triažiranje bi bilo treba vključiti tudi povratni klic medicinske sestre ob napotitvi bolnika k osebnemu zdravniku ali na nujno medicinsko pomoč v roku 24 ur. Nadaljnja prizadevanja bodo usmerjena tudi v pridobitev novih obračunskih storitev s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje in nenazadnje ob rasti potreb možnost vzpostavitve zdravstvenega svetovanja 24 ur na dan, 7 dni v tednu.

ZAKLJUČEK

Informacijska in telekomunikacijska tehnologija je postala prodoren, vseprisoten del našega vsakdana. Čeprav je uveljavljanje digitalne tehnologije v zdravstvu zaostajalo, že postaja temelj razvitih zdravstvenih sistemov. Telemedicina in zdravstveno svetovanje na daljavo sta v svetu na voljo sicer že vrsto let, vendar je pri nas šele epidemija covid-19 povzročila prodoren premik na tem področju. Z zdravstvenim svetovanjem na daljavo lahko pomembno doprinesemo k varnejši in kakovostni obravnavi bolnikov med zdravljenjem in po njem, ki se nahajajo v domačem okolju s številnimi težavami in strahovi. S hitrim prenosom informacij, hitro prepoznavo težav in ustreznim ukrepanjem omogočamo bolnikom večjo varnost in morebitno čim prejšnje zdravljenje, nenazadnje pa lahko preprečimo tudi nemalo katero nepotrebno hospitalizacijo, posledično znižamo stroške zdravstvene blagajne in pomembno vplivamo na kakovostnejše življenje onkoloških bolnikov.

LITERATURA

1. Steingass SK, Maloney-Newton S. Telehealth Triage and Oncology Nursing Practice. *Semin Oncol Nurs*. 2020;36(3):151019.
2. Caterino JM, Adler D, Durham DD, Yeung SJ, Hudson MF, Bastani A, et al. Analysis of Diagnoses, Symptoms, Medications, and Admissions Among Patients With Cancer Presenting to Emergency Departments. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):2.
3. Piazza M, Drury A. An integrative review of adult cancer patients' experiences of nursing telephone and virtual triage systems for symptom management. *Eur J Oncol Nurs*. 2023;67:102428.
4. World medical association. 2020. WMA Statement on the Ethics of Telemedicine adopted by the 58th WMA General Assembly, Copenhagen, Denmark, October 2007 and amended by the 69th WMA General Assembly [spletna stran na internetu] [pridobljeno 17. 9. 2022]. Dostopno na: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-the-ethics-of-telemedicine/>.
5. American medical association, 2020. Digital Health Implementation Playbook Series [spletna stran na internetu] [pridobljeno 7. 9. 2022]. Dostopno na: <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital/digital-healthimplementation-playbook-series>.
6. Hanan M, Abeer E, Hassan E. Tele-Nursing: Opportunities for Nurses to Shape their Profession's Future. *Int J Novel Res Healthc Nurs*. 2020;7(3):660-676.
7. American Academy of Ambulatory Care Nursing [spletna stran na internetu] [pridobljeno 29.9. 2022]. Dostopno na: <https://www.aaacn.org>.
8. Kamei T. Telenursing and artificial intelligence for oncology nursing. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2022;9(12):100119.
9. Ream E, Hughes AE, Cox A, Skarparis K, Richardson A, Pedersen VH, Wiseman T, Forbes A, Bryant A. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):1-4.
10. Steingass SK, Maloney-Newton S. Telehealth Triage and Oncology Nursing Practice. *Semin Oncol Nurs*. 2020;36(3):151019.
11. Cetin AA, Bektas H, Coskun HS. The effect of telephone triage on symptom management in patients with cancer undergoing systemic chemotherapy: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;61:102221.
12. Vijayalakshmi P, Kathyayani BV, Hatti NM, Reddemma K, Manjunatha N, Kumar CN, et al. NIMHANS-Telenursing Practice Guidelines [e-knjiga]. Bengaluru: National Institute of Mental Health and Neuro Science:2020 [pridobljeno 20. 9. 2022]. Dostopno na: <https://nimhans.ac.in/wp-content/uploads/2020/12/TeleNursing-Practice-Guideline-2020.pdf>.
13. UKONS Acute Oncology Initial Management Guidelines. 2023. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 10. 9. 2023]. Dostopno na: <https://ukons.hosting.sundownsolutions.co.uk/>.
14. Schmitt Pediatric Guidelines LLC. Office-Hours Telephone Triage Protocols User's Guide 2023 [e-knjiga] [pridobljeno 15. 9. 2022]. Dostopno na: <https://www.cleartriage.com/wp-content/uploads/STCC-OH-Users-Guide.pdf>.

15. Kondo S, Shiba S, Udagawa R, Ryushima Y, Yano M, Uehara T, et al. Assessment of adverse events via a telephone consultation service for cancer patients receiving ambulatory chemotherapy. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):315.
16. Osorio-Calle YP, Sebastián-Aquino KJ, Meneses-La-Riva ME. Systematic Review: Tele-Nursing a Universal Access to Care for Oncology Patients. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*. 2021;8:393-400.
17. Stacey D, Carley M, Ballantyne B, Skrutkowski M, Whynot A; Pan-Canadian Oncology Symptom Triage and Remote Support COSTaRS Team. Perceived factors influencing nurses' use of evidence-informed protocols for remote cancer treatment-related symptom management: A mixed methods study. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(3):268-77.
18. Pimentel LE, Yennurajalingam S, Chisholm G, Edwards T, Guerra-Sanchez M, De La Cruz M, et al. The frequency and factors associated with the use of a dedicated Supportive Care Center Telephone Triage Program in patients with advanced cancer at a comprehensive cancer center. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(5):939-44.
19. Warrington L, Holch P, Kenyon L, Hector C, Kozłowska K, Kenny AM, Ziegler L, Velikova G. An audit of acute oncology services: patient experiences of admission procedures and staff utilisation of a new telephone triage system. *Support Care Cancer*. 2016;24(12):5041-5048.

© 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/>

Močan* začetek

ČAS JE V VAŠIH ROKAH

Začetek zdravljenja v 1L s kombinacijo Erbitux® + dvojček KT[†] podaljša preživetje v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + dvojček KT[†] pri bolnikih z LS RAS wt mKRR^{‡§¶11-4}

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

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

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

Viri in literatura: 1. Heinemann V, et al. Br J Rak. 2021; 124: 587-594; 2. Venook A, et al. ESMO 2016 (Abstract No. 3504 - oral presentation); 3. Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017; 70:87-98; 4. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017; 28: 1713-1729; 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1065-1075. 6. Venook A, et al. JAMA 2017; 317: 2392-2401; 7. Erbitux® EU SmPC, maj 2022.

MERCK

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

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** 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 ukinitvev 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 prejema 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 kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne 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 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

Ocena pridobljenih let življenja v populacijskih presejalnih programih za raka

Estimation of life years gained in population-based cancer screening programs

Zadnik Vesna¹, Pohar Perme Maja², Žagar Tina¹,
Vratanar Bor², Jarm Katja³, Lokar Katarina¹,
Jurtela Maja¹, Tomšič Sonja¹

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

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Onkološki inštitut Ljubljana, DORA, državni presejalni program za raka dojke, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Vesna Zadnik

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 10.4.2024

Sprejeto / Accepted: 25.4.2024

doi:10.25670/oi2024-005on

IZVLEČEK

Zaradi možnih negativnih zdravstvenih posledic presejalnih programov in velikih sredstev, vloženih vanje, je pomembno spremljati njihovo učinkovitost. Umrljivost v ciljni populaciji je eden od kazalnikov, ki služi za prikaz dolgoročne učinkovitosti organiziranih populacijskih presejalnih programov – po 10 do 20 letih se pričakuje padec umrljivosti v ciljni populaciji za 20 % do 30 %. Ena od glavnih omejitev kazalnika umrljivosti je, predvsem pri rakah z dobrim preživetjem, da pokaže učinkovitost presejanja šele v daljšem časovnem obdobju. Mnogokrat se zato za oceno učinkovitosti populacijskih presejalnih programov za raka uporablja analiza preživetja, pri kateri so rezultati dostopni prej. Tudi analiza preživetja ima svoje omejitve, saj se lahko v rezultate prikradejo številne pristranosti (npr. pristranost časa trajanja, prednosti in prediagnosticiranja).

Nedavno smo slovenski raziskovalci predlagali nov analitični pristop, ki omogoča primerjavo preživetja pri rakah, ki so oz. niso odkriti v presejalnem programu, z upoštevanjem vseh pomembnih pristranosti. Izračunana preživetja so osnova za izračun pridobljenih let življenja, to je mere, ki izraža dodatno število let življenja, ki bi jih osebe preživele zaradi vključitve v presejalni program.

V testnem primeru smo ocenili učinke uvedbe Državnega presejalnega programa za raka dojke DORA, ki smo ga prvim prebivalcem ponudili leta 2008, na celotno populacijo pa je bil razširjen leta 2018. Ženske, ki so bile povabljene v program DORA v obdobju 2008–2018, so do leta 2022 pridobile skupaj 90,6 leta

življenja, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske, pa bi pridobile 552,7 leta življenja. Z vsakim dodatnim letom opazovanja, ko posamezne ženske od vključitve v program DORA preživijo, se seštevek pridobljenih let življenja poveča.

Nova metoda bo v pomoč pri upravljanju obstoječih presejalnih programov za raka, njihovi promociji in vrednotenju učinkov pri spremembah presejalnih politik.

Ključne besede: organiziran presejalni program, ocenjevanje učinkovitosti, register raka, rak dojke, pridobljena leta življenja

ABSTRACT

Due to the potential negative consequences of cancer screening programmes and the substantial resources invested in them, it is important to monitor their effectiveness. Mortality in the target population is one indicator that can be used to demonstrate the long-term effectiveness of organized, population-based screening programmes—after 10 to 20 years, mortality in the target population is expected to decrease by 20–30%. One of the main limitations of the mortality indicator is that, particularly for cancers with good survival rates, it only shows the effectiveness of screening over a long period of time. Therefore, survival analysis, where results are available earlier, is often used to evaluate the effectiveness of population-based cancer screening programmes. It is recognized that a number of biases can creep into the results of survival analysis (e.g. lead, length and overdiagnosis bias).

Recently, Slovenian researchers have proposed a new analytical

approach that allows a comparison of survival rates for cancers detected and undetected in the screening programme, taking into account all relevant biases. The calculated survival rates form the basis for the calculation of life years gained, a measure that expresses the additional number of years of life that people live as a result of participating in the screening programme.

In the test case, we assessed the impact of the introduction of the National Breast Cancer Screening Programme DORA, which was first offered to residents in 2008 and expanded to the entire population in 2018. Women invited to the DORA programme in the period 2008–2022 gained a total of 90.6 life years. If all women had been included in the DORA programme since 2008, they would have gained 552.7 years of life. The total number of life years gained increases with each additional year of observation that individual women survive after enrolment in the DORA programme.

The new method will help in the management of existing cancer screening programmes, their promotion and the evaluation of the impact of changes in screening policy.

Keywords: *organized screening programme, performance evaluation, cancer registry, breast cancer, life years gained*

UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da bi lahko z ukrepi primarne in sekundarne preventive preprečili 30–50 % vseh rakov (1). Evropski kodeks proti raku vsebuje 12 enostavnih, z dokazi podprtih priporočil, ki jih lahko večina ljudi upošteva brez posebnih spretnosti ali znanja (2). Med najučinkovitejše metode preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka sodijo organizirani populacijski presejalni programi za raka, v okviru katerih z obdobjem pregledovanjem velikega števila navidezno zdravih ljudi s presejalnimi testi iščemo predrakave ali/in zgodnje rakave spremembe, ki jih nato zdravimo.

Prva priporočila Sveta Evropske Zveze o presejanju za raka so iz leta 2003, ko so državam članicam priporočili presejanje za tri lokacije – raka dojke (mamografija za ženske od 50. do 69. leta), materničnega vratu (bris materničnega vratu za ženske po 20. letu) in debelega črevesa ter danke (test na prikrito krvavitev v blatu za ženske in moške od 50. do 74. leta) (3). V Sloveniji imamo na populacijski ravni organizirane vse tri priporočene presejalne programe: kot prvi je bil leta 2003 uveden Program ZORA za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu, program DORA za presejanje za raka dojke se je začel leta 2008 na širšem območju Ljubljane ter se postopno širil in se od leta 2018 izvaja na ravni celotne države, program Sviti pa je bil na državni ravni ustanovljen leta 2009 in je namenjen zgodnjemu odkrivanju in zdravljenju predrakavih in rakavih sprememb debelega črevesa in danke. Prenovljena priporočila za presejanje raka v Evropski Zvezi so bila izdana decembra 2022 in glede na dokaze, predstavljene v novejših raziskavah, priporočajo določene prilagoditve obstoječih treh populacijskih presejalnih programov in uvajanje novih populacijskih presejanj za raka prostate ter pljučnega in želodčnega raka (4).

OČENJEVANJE UČINKOVITOSTI POPULACIJSKIH PRESEJALNIH PROGRAMOV ZA RAKA

Zaradi možnih neugodnih posledic presejalnih programov in velikih sredstev, vloženih vanje, je pomembno spremljati njihovo učinkovitost, za kar so v uporabi številni kazalniki. Kadar je možno s presejalno metodo odkriti tudi predrakave spremembe, se lahko učinek presejanja na populacijski ravni pokaže v zmanjšanju incidence (po prvotnem povečanju incidence, ki je posledica uvedbe presejanja). Umrljivost v ciljni populaciji pa je

kazalnik, ki služi za prikaz dolgoročne učinkovitosti organiziranih presejalnih programov – po 10 do 20 letih se pričakuje padec umrljivosti v ciljni populaciji za 20 % do 30 %. Ena od glavnih omejitev kazalnika umrljivosti je, predvsem pri rakah z dobrim preživetjem, da pokaže učinkovitost presejanja šele v daljšem časovnem obdobju, nekje 10 do 20 let po uvedbi organiziranega populacijskega presejanja (5). Hkrati ta mera ni osredotočena na paciente v programu in ob mnogih drugih spremembah v tako dolgem časovnem obdobju ne more prikazati učinka programa. V izogib dolgemu čakanju na učinek presejalnega programa na zmanjšanje umrljivosti se lotijo mnogi raziskovalci pri pripravi ocen učinkovitosti populacijskih presejalnih programov, poleg analize kratkoročnih kazalnikov kakovosti, analize preživetja, pri kateri so rezultati prej dostopni, saj se običajno poroča 5-oz. 10-letno preživetje od časa postavitve diagnoze. Hkrati analiza preživetja omogoča tudi neposrednejšo primerjavo med pacienti v programu in ostalimi. Čeprav se preživetje v onkološki epidemiologiji uporablja rutinsko kot ena izmed pomembnih mer bremena raka, je ta mera manj ustrezná za ocenjevanje učinkovitosti presejalnih programov zaradi naslednjih lastnosti (6):

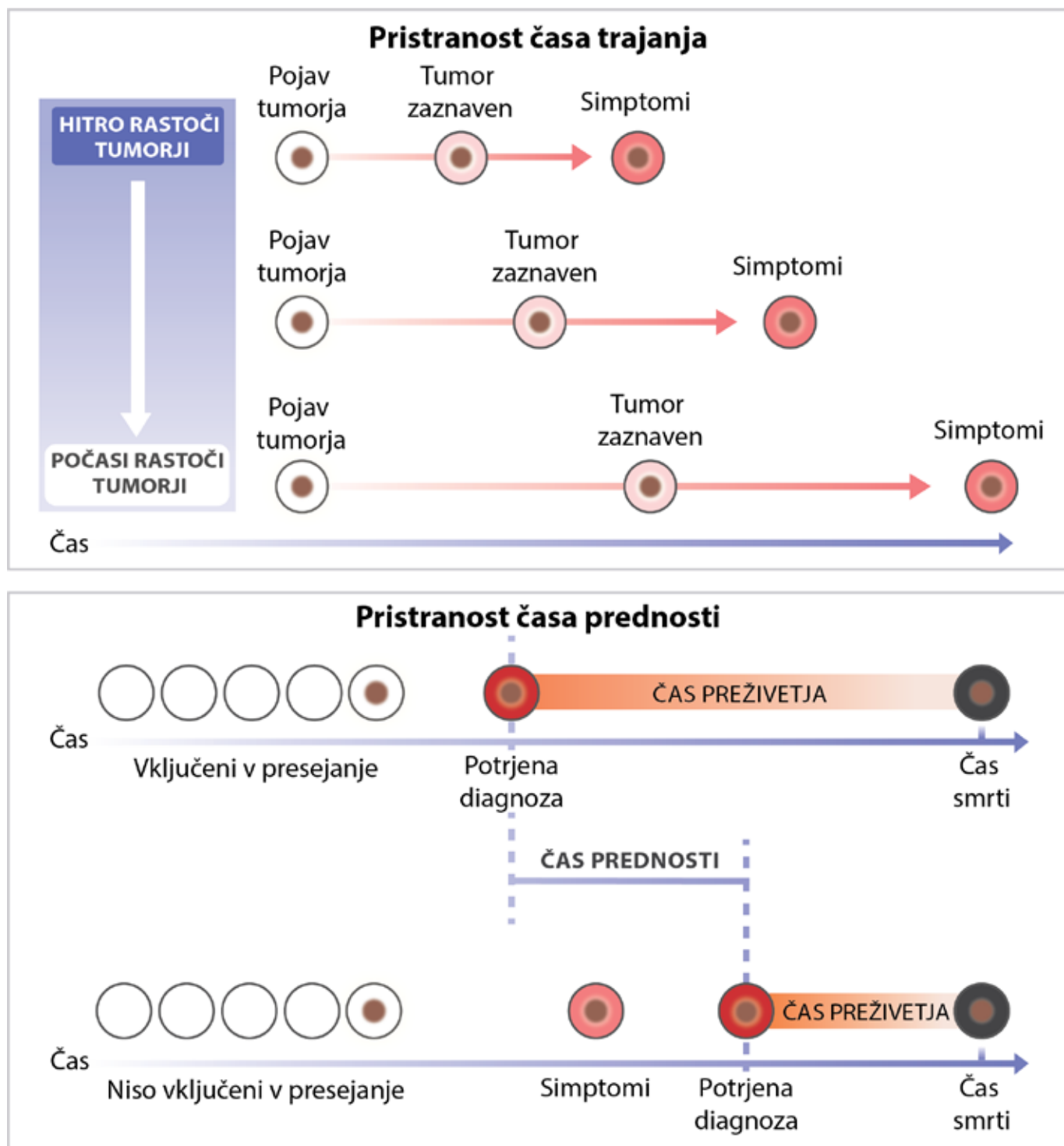
1. Preživetje ne upošteva oseb, ki zaradi presejanja in zgodnjega odkritja ter zdravljenja predrakavih sprememb niso zbolele za rakom, in zato samo preživetje oseb z diagnozo raka ne more v celoti ovrednotiti dobrobiti presejanja. Velikokrat je zaradi tega izračunano preživetje slabše.
2. V skupini presejanih vključimo v izračun preživetja tudi primere, pri katerih se simptomi bolezni sicer (v odsotnosti presejanja) ne bi pojavili (pristranost prediagnosticiranja). Zaradi te pristranosti je izračunano preživetje boljše, kot če presejalnega programa ne bi bilo, dobrobiti za ciljno populacijo pa so v resnici manjše ali pa jih ni.
3. Preživetje je podvrženo pristranosti časa prednosti in časa trajanja bolezni (slika 1).

a. Pristranost časa trajanja (*angl. length time bias*) nastane zaradi različne verjetnosti odkrivanja agresivnih (slabo preživetje) in neagresivnih (dobro preživetje) rakov s presejalnim programom. Pacienti s hitrorastočim (agresivnim) tumorjem imajo večjo verjetnost, da rak ni ugotovljen na presejalnem pregledu, čeprav se redno udeležujejo presejalnega programa (ti raki so nato opredeljeni kot intervalni raki). Hitrorastoči tumorji imajo praviloma kratek čas preživetja, ki pa ni vključen v izračun preživetja presejalno odkritih rakov. Pristranost nastane zato, ker je lahko v skrajnem primeru preživetje skupine oseb z v presejanju odkritimi raki boljše samo zato, ker smo izključili vse hitrorastoče rake s slabo prognozo (dobrobit za ciljno populacijo pa je nespremenjena).

b. Pristranost časa prednosti (*angl. lead time bias*) je posledica zgodnejše diagnoze, ki nastane zaradi določitve časa diagnoze na datum presejanja in s tem podaljšanja časa preživetja, tudi če je oseba živila enako dolgo, kot če ne bi bila vključena v presejalni program. To pomeni, da imajo presejalno odkriti navidezno daljši čas preživetja, tudi če jim zgodnejša postavitev diagnoze ni nič pomagala (dobrobiti za to ciljno skupino v resnici ni).

Predstavljenih pristranosti ne moremo enostavno odpraviti, saj ne vemo, katera oseba bi imela drugačen čas preživetja, če bi bila razvrščena v drugo skupino. Torej ne vemo, katere čase preživetja bi bilo treba prilagoditi in kako, da bi bila primerjava nepristrana.

Slika 1: Shematičen prikaz pristranosti zaradi časa trajanja bolezni in časa prednosti zgodnejše diagnoze.



OCENA PRIDOBLENIH LET ŽIVLJENJA

Nedavno smo slovenski raziskovalci predlagali nov analitični pristop, ki omogoča primerjavo preživetja pri raki, ki so oz. niso odkriti v presejalnem programu, z upoštevanjem vseh zgoraj opisanih pomembnih pristranosti (7). Ideja metode je, da lahko bolnike, ki niso bili povabljeni v program, razdelimo na tiste, ki bi bili v primeru vabila odkriti v presejanju, in tiste, ki bi bili odkriti ob simptomih bolezni. Informacija o tem, kaj bi se zgodilo z vsakim posameznim bolnikom, sicer ni na voljo,

lahko pa ocenimo delež vsake podskupine na podlagi podatkov skupine, ki je bila povabljena v presejalni program. S presejanjem namreč ne odkrijemo vseh rakov – vedno se v skupini presejanih oseb pojavijo tudi t. i. intervalni raki, to so raki pri osebah, ki so imele predhodno normalen presejalni test, še pred ponovnim presejanjem pa jim je bil diagnosticiran rak. Intervalni raki tako predstavljajo podskupino presejanih oseb, kjer je bila diagnoza postavljena zaradi simptomov.

Preživetje bolnikov, ki niso bili povabljeni v program, tako lahko

zapišemo kot uteženo povprečje obeh podskupin. Preživetje združenih podskupin lahko neposredno opazujemo, hkrati pa predpostavimo tudi, da bi bilo preživetje simptomatsko odkritih bolezni enako, kot je pri tistih, ki so bili vabljeni v program (intervalni raki), saj jim s presejalnim programom ne moremo pomagati. Ker lahko ocenimo vse preostale dele utežene vsote, lahko torej izračunamo tisti del, ki nas zanima: preživetje bolnikov, ki bi lahko bili odkriti v presejanju, v situaciji, ko jih pričnemo zdraviti šele ob simptomih.

Izračunana preživetja so osnova za izračun pridobljenih let življenja (*angl. life years gained; LYG*), to je mera, ki izraža dodatno število let življenja, ki jih osebe živijo zaradi vključitve v presejalni program. Število pridobljenih let življenja izračunamo tako, da od vsote let, ki jih živijo osebe po vključitvi v presejalni program, odštejemo vsoto let med potencialnim povabilom v program in smrtjo za skupino oseb, ki v presejalni program niso bile povabljene.

Predlagana metoda, ki smo jo poimenovali S-LYG (pridobljena leta življenja zaradi presejanja; *angl. screening life years gained*), zahteva podatke o zbolelih za rakom za dve skupini oseb: za tiste, ki so vključene v presejalni program, in za tiste, ki niso. V Sloveniji beležimo podatke o obeh skupinah oseb v populacijskem Registru raka Republike Slovenije ter v registrih organiziranih presejalnih programov za raka. Obstoječa zakonodaja omogoča tudi povezovanje teh zbirk podatkov v raziskovalne namene in za rutinsko spremljanje učinkovitosti programov. Z zgoraj predstavljeno novo analitično metodo je bilo tako mogoče prvič preveriti število pridobljenih let življenja kar na slovenskih podatkih – v naslednjem poglavju je predstavljena ocena pridobljenih let življenja zaradi vzpostavitve presejanja za raka dojk.

OCENA PRIDOBLENJENIH LET ŽIVLJENJA Z VZPOSTAVITVIJO PRESEJANJA ZA RAKA DOJK

Državni presejalni program za raka dojk DORA (Program DORA) smo v Sloveniji uvedli leta 2008. Uvajanje organiziranega presejanja je potekalo postopoma. Sprva je zajemalo le območje Ljubljane, do leta 2011 so bila vključena območja osrednje Slovenije. Do leta 2016 je bilo v program vključenih okoli 70 % vseh ustreznih žensk, aktivno povabljenih pa jih je bilo nekaj več kot polovica. Zadnja vključena območja, kjer živi manj kot 5 % ustreznih žensk, so bila priključena v začetku leta 2018 (8). V desetletnem obdobju postopnega uvajanja Programa DORA je imelo možnost za dostop do presejalne mamografije v organiziranem presejalnem programu različno število žensk z območij, kjer je program že deloval, ostale so imele možnost oportunističnega presejanja v Centrih za bolezni dojk (9).

Relativno dolgo obdobje širitve Programa DORA na območje cele Slovenije (2008–2018) (10) predstavlja neke vrste naravni eksperiment, kjer smo lahko v istem časovnem obdobju v isti populaciji primerjali breme raka dojk in prognostičnih dejavnikov pri ženskah, ki so bile vključene v presejalni program (skupina vabljenih), in pri tistih, ki niso bile (ker niso imele te možnosti; skupina ne-vabljenih), kar je izboljšalo primerljivost obeh skupin glede ostalih dejavnikov, ki lahko vplivajo na izide (moteči dejavniki). V izračun števila pridobljenih let življenja smo vključili 7.439 žensk, ki so zbolele za invazivnim rakom dojk med letoma 2008 in 2018 ter so bile ob diagnozi stare med 50 in 71 let. Med njimi so do konca leta 2022 zabeležili 1.482 smrti. Razdelitev bolnic glede na status vabljenosti v presejalni program in stadij bolezni je prikazan v tabeli 1.

Naivna primerjava preživetja med skupino odzivnic (vključuje rake dojk, odkrite v presejanju, in intervalne rake dojk) in neodzivnic je pokazala značilno boljše preživetje pri vabljenih (slika 2) in ni bila odvisna od stadija ob diagnozi (11).

Slika 2: Petletno čisto preživetje žensk z rakom dojk glede na status v programu DORA, Slovenija, 2008–2018 (11).

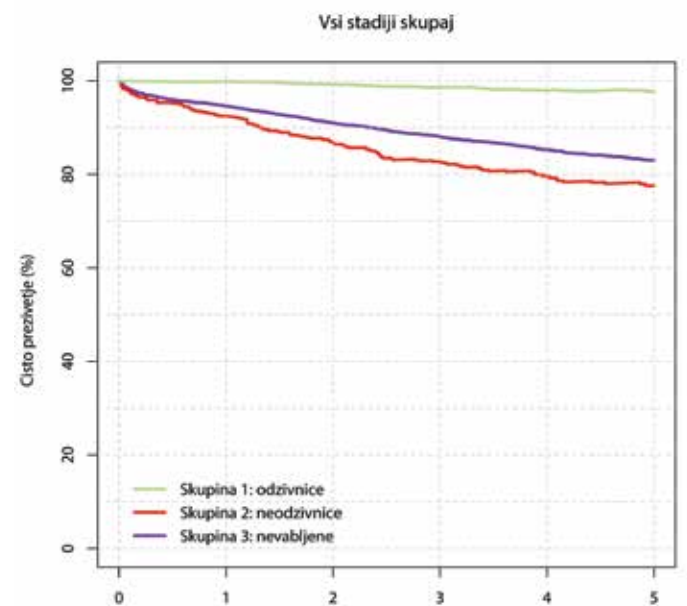


Tabela 1. Bolnice z rakom dojk glede na status vabljenosti v presejalni program in stadij bolezni, Slovenija, 2008–2018. n: število.

	Vabljenosti			Nevabljenosti
	Odzivnice: intervalni rak dojk	Odzivnice: rak dojk odkrit v presejanju	Neodzivnice v program	Rak dojk
Rak dojk: n	416	1768	487	4678
Smrti zaradi raka: n	72	107	135	1168
Stadij I: n (%)	134 (32)	1114 (63)	128 (26)	1720 (37)
Stadij II: n (%)	175 (42)	512 (29)	169 (35)	1761 (38)
Stadij III: n (%)	78 (19)	129 (7)	100 (21)	788 (17)
Stadij IV: n (%)	25 (6)	10 (1)	78 (16)	316 (7)
Neznan stadij: n (%)	4 (1)	3 (0)	12 (2)	93 (2)

Rezultati naivne primerjave (slika 2) vsebujejo številne pristranosti, kot je predstavljeno v drugem poglavju. Uporaba metode S-LYG nam poleg nepristrane primerjave preživetij med skupinama (nepristrana preživetja niso prikazana) omogoča tudi ovrednotenje deleža posameznih pristranosti (slika 3), ki nastanejo pri naivnem izračunu preživetij v presejanje vključenih oseb. Največja pristranost nastane zaradi pristranosti časa trajanja bolezni.

V nadaljevanju smo izračunali pridobljena leta življenja pri ženskah, ki so bile vključene v program DORA, ter koliko let življenja bi pridobili, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske. Ženske, ki so bile objavljene v program DORA, so v obdobju 2008–2018 pridobile skupaj 90,6 leta življenja, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske, pa bi pridobile 552,7 leta življenja. Z vsakim dodatnim letom opazovanja, ko bodo posamezne ženske od vključitve v program DORA še preživele, se bo seštevek pridobljenih let življenja povečeval. Preračunano drugače: na 1000 žensk bomo v 5 letih prihranili 53,7 leta (95 % IZ 10,7–96,7), v 10 letih pa 184,9 leta življenja (95 % IZ 36,6–332,9). Ta primerjava podpira prizadevanja za vpeljevanje tovrstnih na dokazih temelječih javnozdravstvenih ukrepov v populacijo v čim krajšem časovnem razmiku, saj s tem največ doprinesemo h kakovostni in bolj enaki obravnavi raka.

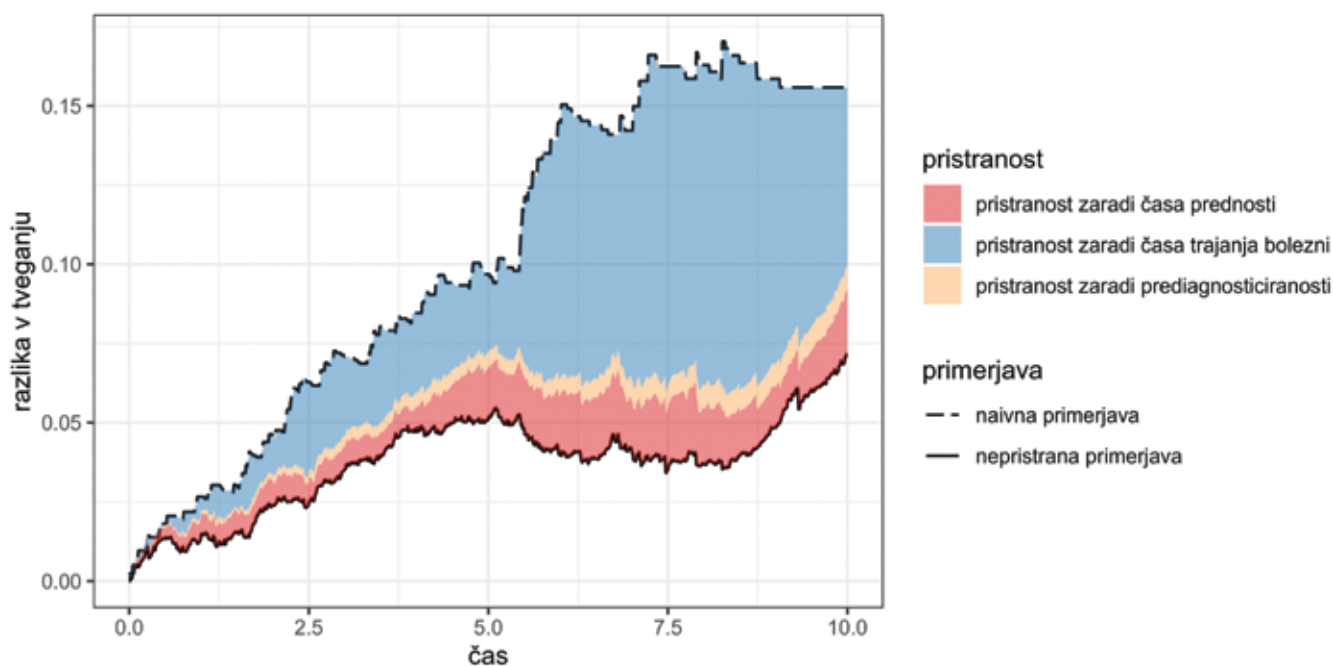
NADALJNI KORAKI

Nova metoda S-LYG omogoča bolj nepristran in sproten izračun pridobljenega števila let pri osebah, ki so se odzvale na povabilo na presejalni test. Metoda S-LYG bo v pomoč pri upravljanju obstoječih presejalnih programov za raka, njihovi promociji in vrednotenju učinkov pri spremembah presejalnih politik, možno pa jo bo uporabiti tudi pri odločanju o uvedbi novih presejalnih programov za raka.

Z namenom povečanja uporabnosti metode v državah, ki nimajo tako kakovostnih registrov podatkov, kot so na voljo v Sloveniji, imamo v načrtu zmanjšati kompleksnost izračuna novega kazalnika in določiti minimalno velikost opazovanega vzorca

ob danem času opazovanja ter minimalni nabor podatkov za določeno vrsto presejalnega programa. Novo metodo S-LYG bomo prilagodili tako, da bodo vhodni podatki uveljavljene definicije iz podatkovnih baz, ki so mednarodno poenotene. Prilagojena metoda S-LYG bo torej temeljila na rutinsko zbranih podatkih populacijskih registrov, tablicah umrljivosti, ki jih izračunava in redno objavlja državna statistika, ter že uveljavljenih obdobjih kazalnikov presejalnih programov, kot so število povabljenih in delež udeležbe po spolu, starosti ter koledarskem letu.

Slika 3: Deleži posameznih pristranosti pri naivnem izračunu preživetij v presejanje vključenih oseb (izračunano z metodo S-LYG).



LITERATURA

1. World health Organization. Cancer prevention [spletna stran na internetu]. Geneva: World Health Organization; 2024 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>.
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Evropski kodeks proti raku: 12 nasvetov proti raku [spletna stran na internetu]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/o-kodeksu>.
3. Commission of the European Communities. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening 2003/0093(CNS) [spletna stran na internetu]. Brussels: Commission of the European Communities; 2003 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf.
4. Council of the European Union. Interinstitutional File: 2022/0290(NLE). Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC [spletna stran na internetu]. Brussels: Council of the European Union; 2022 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf>.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer Screening in the European Union: Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening [spletna stran na internetu]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: https://health.ec.europa.eu/document/download/911ecf9b-0ae2-4879-93e6-b750420e9dc0_en.
6. Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
7. Vratinar B, Pohar Perme M. Evaluating cancer screening programs using survival analysis. *Biom J*. 2023 Oct;65(7):e2200344.
8. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic Žakelj M, Dean PB, et al. Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. *PLoS One*. 2021 Oct 8;16(10):e0258343.
9. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana: Uradni list 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18.
10. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir-Borovčič M, et al. Ten years of the National breast cancer screening programme DORA. *Onkologija*. 2020;24(2):12–22. doi:10.25670/oi2020-008on.
11. Tomšič S, Žagar T, Mihor A, Mlakar M, Lokar K, Jarm K, et al. Prognostic factors and outcomes in women with breast cancer in Slovenia in relation to step-wise implementation of organized screening. *PLoS One*. 2022 Nov 30;17(11):e0278384.

© 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/>

Citiranje strokovne literature v medicini: vancouverški način citiranja

Citing medical literature: Vancouver reference style

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: 20. 3. 2024

Sprejeto / Accepted: 5. 4. 2024

doi:10.25670/oi2024-006on

IZVLEČEK

Strokovno besedilo, ki temelji na znanstvenoraziskovalnem delu, se od drugih besedil loči z doslednim sklicevanjem na ustrezne vire. V pričujočem prispevku si bomo podrobneje ogledali vancouverški način citiranja, saj se ta slog sklicevanja najpogosteje uporablja v medicini in zdravstvenih vedah. Predstavljeni so najpogostejši primeri navajanja osnovnih bibliografskih podatkov prispevkov v strokovnih revijah, posamičnih prispevkov v zbornikih, navajanja monografij ter informacijskih virov na internetu. Podani so osnovni napotki za označevanje, reproduciranje in citiranje tabel in slik s primeri. Na kratko so predstavljena tudi sodobna orodja za urejanje referenc in citiranja z njihovimi funkcionalnostmi.

Ključne besede: citiranje literature, znanstvene revije, medicina, vancouverški način citiranja, orodja za organizacijo referenc in citiranja, navajanje in označevanje tabel in slik

ABSTRACT

A scientific text based on research is distinguished from other texts in that it consistently references the relevant sources. In this article, we take a closer look at the Vancouver reference style, as it is the one most commonly used in medicine and the health sciences. Presented are the most common examples of citing basic bibliographic information for papers in peer-reviewed journals, proceedings papers, monographs and information sources on the internet. Included are also basic guidelines for labelling, reproducing and citing tables and figures, along with examples. Modern tools for reference and citation editing are also briefly introduced as well as their functionalities.

Keywords: bibliographic references and citations, medical journals, Vancouver reference style, citation management tools, tables and figures

UVOD

Strokovno besedilo, ki temelji na znanstvenoraziskovalnem delu, se od drugih besedil loči z doslednim sklicevanjem na ustrezne vire, npr. na članek v strokovno-znanstveni reviji, na monografijo ali spletno mesto na internetu.

Navajanje referenc je sestavni del raziskave, ki mu je treba pripisati ustrezno pomembnost od zastavitve kliničnega/raziskovalnega vprašanja do njegove objave v obliki publikacije. Citiranje ima pomembno vlogo v strokovnem prispevku in se pojavlja v skoraj vseh njegovih delih: od postavitve temeljev študije v Uvodu prispevka, opisa metodologije raziskave v razdelku Metode, potrditve rezultatov v razdelku Rezultati in njihovih posledic

v razdelku Razprava. Seznam literature na koncu besedila je za strokovni prispevek enako pomemben kot ideja za njegov nastanek in vsebina z vsemi strukturnimi elementi. S citiranjem priznavamo avtorstvo raziskovalcem za dela, na katerih temelji naša raziskava, ne glede na to, ali smo njihova dela uporabili kot osnovo ali pa kot informacijo o neuspehu raziskovanja v določeni smeri.

Reference za svoje delo uporabljajo tudi uredniki, da določijo strokovnjake za strokovno oceno rokopisov (recenzije) ter preverijo morebitno plagiatorstvo, bralci, da pridobijo več virov o določeni temi, ki jih zanima, ter recenzenti, da kritično ocenijo rokopis glede na razpoložljive dokaze.¹

CITIRANJE IN CITATI

Obstaja več pomembnih razlogov, zakaj je treba vire pravilno citirati in navajati:

- to je naša zakonska, akademska in moralna odgovornost za priznanje avtorjev virov, ki jih navajamo,
- s tem pokažemo, kako poglobljeno smo raziskali vire določenega strokovnega področja, jih upoštevali in ovrednotili,
- hkrati pokažemo lastno izvirnost,
- omogočimo bralcu, da si ustvari lasten pogled na vrednost virov, ki smo jih v svoji raziskavi uporabili, na način, da jih sam poišče in prebere,
- razlikujemo med svojimi idejami in mnenji ter idejami in mnenji drugih bodisi da prikažemo stališče nekoga, ki mu želimo oporekati, bodisi da pokažemo vire, ki smo jih uporabili, da bi spodbudili ali podprli naše ideje,
- poudarimo pomembne trditve s citiranjem, parafraziranjem ali povzemanjem izvirnega besedila,
- s citiranjem se izognemo plagiatorstvu (kraji intelektualne lastnine),
- sporno je citiranje z namenom samopromocije avtorja (avtoci-tati), urednika ali recenzenta,
- izogibati se je treba navajanju prispevkov v spornih revijah (predatorskih ali plenilskih revijah).²

Citati in bibliografske navedbe se med seboj razlikujejo glede na:

- vrsto informacijskega vira, ki ga citiramo;
- način citiranja, ki ga zahtevajo akademske ustanove, organizacije in združenja, založniki ali uredništva znanstvenih monografij in revij, posamezna strokovna področja.

Vrste informacijskih virov: monografija, članek v serijski publikaciji (reviji), posamično poglavje v monografiji ali zborniku, zvočni in video posnetek, spletni vir itd.

Znanstvene revije imajo svoj predpisani stil citiranja. To uredniki v navodilih za avtorje tudi navedejo.

Prav tako vsaka akademska ustanova od svojih študentov zahteva, da se pri svojem pisnem raziskovalnem delu pravilno sklicujejo – natančno, jasno in jedrnat. Akademske ustanove za to navadno izdajo navodila za citiranje virov v besedilu ter njihove navedbe na seznamu citiranih virov, lahko pa se sklicujejo na navodila revij ali mednarodne standarde.

Poznamo neposredno (dobesedno) in posredno citiranje (navajanje besed nekoga ali delov besedila) v samem besedilu (*angl. citation in text*):

- Neposredno citiranje vira

Neposredno citiramo, ko izvirno besedilo navedemo dobesedno. Citati naj bodo čim krajši, smiselno vključeni v besedilo in se morajo povsem ujemati z izvirnikom. Če je citat predolg, ga skrajšamo tako, da nepomembno izpustimo in manjkajoči del nadomestimo s tremi pikami v oklepaju [...]. Izviren stavek zapišemo v narekovajih.

Izvirno besedilo lahko tudi parafraziramo (z lastnimi besedami razložimo že znano tematiko) ali ga povzamemo (izvirno besedilo strnemo v povzetku, v katerem na kratko povzamemo glavno misel).

- Posredno citiranje vira

Posredno citiramo, ko citiramo koga, ki je že pred nami citiral iz drugega dela. Citiranju sekundarnih virov se, če je le mogoče, izogibamo. Uporabimo ga le, kadar izvirno delo ni dosegljivo.³

Na seznam literature vključimo le bibliografske opise v našem besedilu citiranih virov. Na morebitne druge relevantne vire, ki smo jih odkrili, ne pa uporabili (citirali), lahko opozorimo v sprotnih opombah.

Obstaja več različnih načinov citiranja (stilov citiranja). Med njimi so najbolj znani harvardski citatni stil (Harvard University), čikaški stil (The University of Chicago), APA (American Psychological Association), ACS (American Chemical Society), IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers), MLA (Modern Language Association), AMA (American Medical Association) in vancouverški način citiranja (Vancouver system), ki se uporabljajo v različnih akademskih ustanovah ali na znanstvenih področjih. V našem prispevku si bomo natančneje ogledali slednjega, saj se pogosto uporablja v medicini, zdravstvenih in sorodnih vedah.

Kljub raznovrstnim stilom citiranja se ti med seboj navadno razlikujejo le po vrstnem redu posamičnih bibliografskih elementov in uporabi ločil in slogu pisave (narekovaji ali poševni tisk, velike ali male črke, pike ali vejice, uporaba oklepajev, dvopičij itd.), vsem stilom pa je skupno to, da navajajo vse osnovne bibliografske elemente, ki bralcu omogočajo enolično prepoznavanje uporabljene gradiva:

- Kdo je napisal, uredil ali prevedel besedilo? Z drugimi besedami: kdo ga je ustvaril?
- Kateri podatki identificirajo besedilo (naslov in podnaslov dela, številka zvezka, številka izdaje ali druge identifikacijske informacije, številke strani)?
- Kdo ga je objavil (ime založnika, naslov revije ali časopisa, naslov zbirke ali serije, v kateri se delo pojavlja)?
- Kdaj je bilo besedilo objavljeno (leto objave, mesec ali določen dan, številčenje revije)?
- Kje se ga da najti (spletni vir (v obliki URL-ja) ali ime zbirke podatkov)?

Mednarodni standard ISO 690 nam podaja smernice (splošna pravila) za pripravo bibliografskih navedb (ISO 690 za klasične in ISO 690-2 za elektronske vire).⁴

VANCOUVRSKI NAČIN CITIRANJA

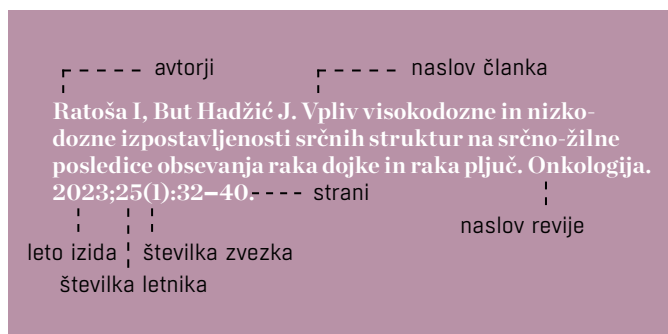
V pričujočem prispevku kot primer citiranja podrobneje predstavljamo vancouverški način citiranja. Ta slog sklicevanja se pogosto uporablja v medicini, zdravstvenih in sorodnih vedah.

Pravila vancouverskega stila je določil Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors) in jih povzel v ICMJE priporočilih Recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals (prej poznanih pod imenom Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals).⁵ Vancouverški stil je podrobno opisan v elektronski knjigi *Citing medicine: The NLM style guide for authors*.⁶

Vancouverški stil določa, da so reference v besedilu oštevilčene z arabskimi številkami znotraj oglednega oklepaja (x) ali kot nadpisane nad besedilom*. Na seznamu literature so reference navedene v numeričnem vrstnem redu, v katerem so bile citirane v besedilu, in ne po abecednem vrstnem redu. Za naslove strokovnih revij se uporabljajo mednarodno uveljavljene kratice.

Vancouverški način citiranja, z nekaj malenkostnimi spremembami, uporablja priznana revija *The British medical journal* – *BMJ* (založnik Springer Nature), v Sloveniji tudi revija *Onkologija*, ki jo izdaja Onkološki inštitut Ljubljana.

1. Članki



• Članek z enim avtorjem

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

Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12–16.

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

Navedba angleškega naslova članka – uporaba velikih/malih začetnic angleških naslovov virov naj bo kot v stavku, ne kot v naslovu.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases): www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals.

• Članek z dvema ali več (do šest) avtorji

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

Navedemo imena vseh avtorjev.

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(7):589–94.

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

Zdravec Zaletel L, Homar V. Celostna rehabilitacija po raku dojke: kaj vse bo dostopno vašim pacientkam. *Družinska medicina*. 2020;18(36):30–31.

• Članek z več kot šestimi avtorji

Če je avtorjev več kot šest, navedemo prvih šest avtorjev in dodamo kratico et al. Et al. je kratica latinskega izraza "et alia", ki se prevaja kot "in drugi".

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

Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benítez G, Salas B, et al. Combination of SABR with anti-PD-1 in oligoprogressive non-small cell lung cancer and melanoma: Results of a prospective multicenter observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(4):655–665.

Rotovnik-Kozjek N, Božič T, Kogovšek K, Štabuc B, Petrica L, Berlec K, et al. Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil. *Onkologija*. 2021;25(1):86–93.

• Članek, katerega avtor je raziskovalna skupina, uredniška skupina ali 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(7277):27–8.

• Članek iz suplementa revije z volumnom in številko

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Suppl 2):275–82.

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(Suppl 2):89–97.

• Članek, objavljen v elektronski obliki (e-članek)

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. [e-članek] (Skrajšani) naslov revije. Leto izida ali objave; številka letnika (številka zvezka): strani prispevka [Datum dostopa]. Dostopno na: DOI oz. URL.

Če navajamo članek v elektronski obliki, potem sta obvezna navedba datuma dostopa in DOI/URL. Članek citiramo v njegovi elektronski obliki le, kadar ne obstaja njegova tiskana verzija.

Vivod G, Omerzel M, Kovačević N, Serša G, Merlo S, Čemažar M. Safety and feasibility of vulvar cancer treatment with electrochemotherapy. *Cancers*. 2023;15(12):1–12 [pridobljeno 3. 3. 2023]. Dostopno na: <https://doi.org/10.3390/cancers15123079>.

• Članek, objavljen v elektronski obliki pred njegovo tiskano različico (angl. epub ahead of print)

Elektronska objava pred tiskom pomeni, da je članek objavljen v elektronski obliki, preden je na voljo v tiskani obliki. Članki v PubMedu so pogosto objavljeni v obliki elektronske objave pred tiskom. Obvezna je navedba DOI, če obstaja.

Panjan M, Boltezar L, Novakovic S, Kokovic I, Jezersek Novakovic B. Correlation of t(14;18) translocation breakpoint site with clinical characteristics in follicular lymphoma. *Radiol Oncol*. 2023 Jul 13. doi: 10.2478/raon-2023-0030. Elektronska objava pred tiskom.

Cen M, Li X, Guo B, Jonnagaddala J, Zhang H, Xu XS. DPSeq: A novel and efficient digital pathology classifier for predicting cancer biomarkers using sequencer architecture. *Am J Pathol*. 2023 Sep 27. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.09.006. Elektronska objava pred tiskom.

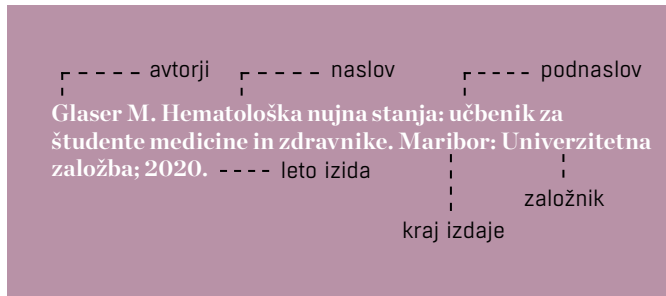
• Članek v tisku/v pripravi (angl. in press/forthcoming).

Sklicevanje na prispevke, sprejete (recenzirane), vendar še neobjavljene, mora biti označeno kot »v tisku/v pripravi«.

Če je že znano, navedemo tudi: številka letnika (številka zvezka): strani prispevka ter DOI.

Savinainen KJ, Helenius MA, Lehtonen HJ, Visakorpi T. Overexpression of EIF3S3 promotes cancer cell growth. *Prostate*. 2006. doi: 10.1002/pros.20452. V tisku.

2. Monografije



• Knjiga z enim avtorjem

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.

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

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

• Knjiga z dvema avtorjema

Priimek avtorja, začetnica imena in priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.

Strojan P, Zakotnik B. Timski pristop k zdravljenju raka glave in vratu: priročnik za bolnike z rakom glave in vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2010.

• Knjiga z več kot šestimi avtorji

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

Bourne AD, David P, Hason AJ, Price KN, Vaughan JT, Williams V et al. Health systems. London: Fuller Ltd; 2008.

• Knjiga z enim ali več uredniki

Priimek avtorja, začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.

Izdajo navedemo v jeziku publikacije s standardnimi okrajšavami.

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

Foster MJ, Jewell ST, ur. Assembling the pieces of a systematic review: guide for librarians. Lanham: Rowman & Littlefield; 2017.

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

• Knjiga, katere avtor je raziskovalna skupina, uredniška skupina ali organizacija

Ime skupine. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.

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

• Knjiga, objavljena v elektronski obliki (e-knjiga)

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.

Če citiramo e-knjigo, ki je dostopna na spletu (online), potem sta navedba datuma dostopa in navedba DOI/URL obvezni.

Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15. 1. 2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

Hočevnar M, Strojan P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15. 10. 2022]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/ucbenik-onkologija>.

• Prispevek ali poglavje v knjigi

Vir prispevka označimo z V.

Priimek avtorja poglavja, začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), začetnica imena, ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka ali številka poglavja (pogl.).

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

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

• Prispevek iz zbornika

Priimek avtorja prispevka, začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, začetnica imena, ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka.

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

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

• Konferenčni zbornik

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours 5: proceedings of the 5th germ cell tumour conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Kramar P, Miklavčič D, Mir LM, ur. Electroporation-based technologies and treatments: proceedings of the international scientific workshop and postgraduate course, November 11–17, 2018, Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Založba FE; 2018.

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

• Objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci (v konferenčnem zborniku)

Priimek avtorja prispevka, začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, začetnica imena, ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka.

Potrebno je navesti celoten naslov zbornika - naslov konference, kraj in datum (leto) srečanja.

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, University of Warwick, September 14–17 2002. Wa-

shington: International Association for Suicide Prevention; 2002. Str. 76.

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

• Diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: univerza, fakulteta; leto izida ali objave.

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

Serša G. Tumorski nekrozni faktor v radioterapiji eksperimentalnih malignih tumorjev: disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1988.

Če je delo izšlo izključno online, je obvezna tudi navedba URL.

Šušterič K. Strategije preprečevanja pojava debelilnega okolja v šoli in stališča učiteljev do zdravega načina življenja: magistrsko delo [e-knjiga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2024. [pridobljeno 3. 3. 2024]. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=155303>.

• Slovarji

Likar M. Medicinski slovar: slovensko-angleški, angleško-slovenski. Radovljica: Didakta; 2009.

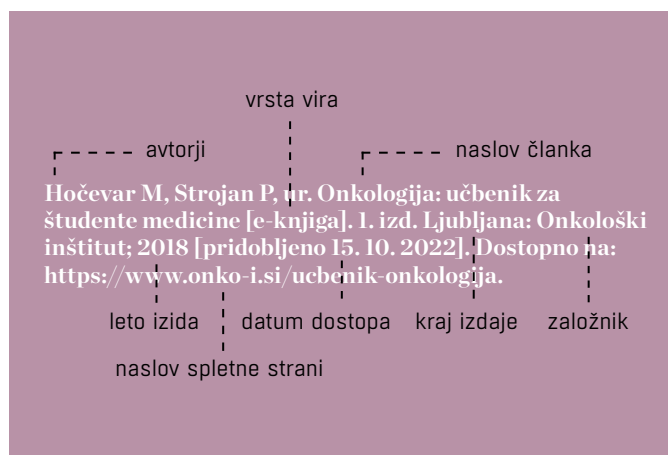
Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.

• Uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)

Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: izdajatelj/glasilo in številka; leto izida ali objave.

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

3. Informacijski viri na internetu



• Spletne strani

Avtorstvo ali vir, leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. [spletna stran na internetu] Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave [datum posodobitve, če je na voljo] [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.

Univerzitetni klinični center Ljubljana [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 2000-2023 [pridobljeno 13. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.kclj.si/>.

Nacionalni inštitut za javno zdravje [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS; 2022 [pridobljeno 13. 9. 2023]. Dostopno na: <https://nizj.si/>.

• Zbirka raziskovalnih podatkov

Zadnik V, Žagar T. SLOA: Slovenija in rak: slovenski podatki [datoteka podatkov]. Ljubljana: Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [pridobljeno 21. 12. 2023]. Dostopno na: <http://www.sloa.si/analizaso/>.

Primer vancouvrskega načina citiranja v besedilu - kot oštevilčene (numerične) reference:

Since its introduction by Morton in 1992, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is now becoming a standard of care for staging of patients with clinical stage I and II cutaneous melanoma or breast cancer.⁽¹⁻³⁾ Sentinel lymph node (SLN) predicts the status of regional nodal basin and its surgical recovery nears 100%.⁽⁴⁾ The standard of treatment for positive SLN is completion lymph node dissection (CLND).⁽⁵⁾ Specifically, in the inguinal region the extent of CLND is not yet clearly defined. Both inguinal and inguino-iliac/obturator lymph node dissection are being performed.

Primer vancouvrskega načina citiranja na seznamu literature.

Seznam literature je urejen po numeričnem vrstnem redu, kot si sledijo reference, citirane v besedilu. Numerični vrsti red je značilen stil navajanja v recenziranih medicinskih znanstvenih revijah.

References:

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr;127(4):392-9.
2. Momennezhad M, Zakavi SR, Kakhki VRD, Jangjoo A, Ghavamnasiri MR, Sadeghi R. Scatterogram: a method for outlining the body during lymphoscintigraphy without using external flood source. Radiol Oncol. 2011 Sep;45(3):184-8.
3. Polom K, Murawa D, Michalak M, Murawa P. Sentinel node biopsy in breast cancer using infrared laser system first experience with PDE camera. Rep Pract Oncol Radiother. 2011 Apr 8;16(3):82-6.
4. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. Cancer. 2000 Jul 15;89(2):236-41.
5. Pilko G, Zgajnar J, Music M, Hočevar M. Lower tumour burden and better overall survival in melanoma patients with regional lymph node metastases and negative preoperative ultrasound. Radiol Oncol. 2012;46(1):60-8.

OZNAČEVANJE, REPRODUCIRANJE, CITIRANJE TABEL IN SLIK

Tabele in slike (ilustracije, fotografije, grafi, zemljevidi ipd.) imajo kot grafični elementi veliko sporočilno moč, saj lahko pregledno in učinkovito prikažejo tudi večjo in bolj zapleteno količino podatkov. Bralec lahko podatke, ki so mu predstavljeni v tabeli ali na sliki, hitreje in lažje razume, kot če bi mu jih predstavili zgolj v besedilu. Tabele in slike so v strokovnem prispevku navadno predstavljene v razdelku Rezultati.

Strokovni prispevki pogosto vsebujejo tabele, grafe, zemljevide, fotografije ali drugo ilustrativno gradivo, reproducirano ali prirejeno z dovoljenjem izvirnega avtorja, organizacije ali založnika. Dovoljenje za reproduciranje/prirejanje se navaja pod tabelo/sliko.

Vire tabel/slik navajamo na seznamu literature po istih pravilih, kot veljajo za preostala navajanja virov.

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) naslov revije. Leto izida ali objave; številka letnika (številka zvezka): strani prispevka. Naslov Tabele/Slike: stran.

Smith J, Lipsitch M, Almond JW. Vaccine production, distribution, access, and uptake. *Lancet*. 2011 Jul 30;378(9789):428-38. Table 1, Examples of vaccine classes and associated industrial challenges; str. 429.

Tabele

Tabele vsebujejo pregledno razporejene podatke o čem, imajo strukturo z vrsticami in stolpci. Podatki v razpredelnicah so sestavljeni po določenih kriterijih.

Tabele morajo biti uvrščene na ustreznem mestu besedila prispevka. Tabele imajo zaporedno številko, naslov, lahko tudi legendo, opombe in vir. Številčimo po vrsti od prve do zadnje z arabskimi številkami. Tabele so opremljene s kratkim in jasnim naslovom, saj naslov nosi največjo pojasnjevalno vrednost.

V legendi so pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli. Morebitne manj znane kratice raje razvežemo. V legendi so lahko navedene opombe pod črto, ki dajejo dodatne informacije o določenih podatkih v tabeli. Vrstni red opomb sledi njihovemu pojavljanju v tabeli.

Če smo tabelo vzeli iz nekega vira in jo znova uporabili ali jo priredili (reproducirali), tudi navedemo vir. Vire navajamo po istih pravilih, ki veljajo za navajanje virov na seznamu literature. Navadno je treba pridobiti tudi dovoljenje avtorja ali založnika. Tabele, ki so označene z licencami Creative Commons, so res brezplačne, a vseeno moramo tudi tu avtorstvo ustrezno označiti in priznati.

Tabele navadno pripravimo v programu MS Excel ali MS Word (Tabela 1, Tabela 2).

Primer označevanja enostavne tabele.

Tabela 1: Delež prebivalcev v Sloveniji v obdobju 2008-2017 v posameznih razredih tveganja zaradi radona v bivalnem okolju glede na razporeditev po občinah in naseljih.

	Občine		Naselja	
Radon v bivalnem okolju	Število občin	Delež prebivalcev	Število naselij	Delež prebivalcev
nizko tveganje	161	77,5 %	4.186	84,1 %
zmerno tveganje	27	13,1 %	661	7,4 %
visoko tveganje	24	9,4 %	1.235	8,5 %

Primer označevanja tabele, ki vsebuje legendo, vir in navedbo dovoljenja reprodukcije.

Tabela 2: Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA) za nedrobnocelični pljučni rak.²³¹

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

Legenda: GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki
Reproducirano z dovoljenjem avtorja.
Prirejeno po Sperduto PW et al. (številka citata na seznamu Literature).

Ker smo tabelo vzeli iz nekega vira in jo znova uporabili (reproducirali), obvezno navedemo vir v Literaturi.

Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017; 3: 827–831. Table 2, Updated DS-GPA for NSCLC With Brain Metastases (Lung-molGPA) Scoring Chart and Worksheet to Estimate Survival; str. 829.

Slike

Med slike se uvrščajo vsa ilustrativna gradiva, ki niso tabele oz. nimajo strukture tabel (ilustracije, fotografije, grafi, zemljevidi ipd.).

Slike imajo podobno kot tabele zaporedno številko, naslov, lahko tudi legendo, opombe in vir. Slike številčimo po vrsti od prve do zadnje z arabskimi številkami, opremljene naj bodo s kratkim in jasnim naslovom.

Slike morajo biti profesionalno izdelane, v najvišji možni ločljivosti. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila.

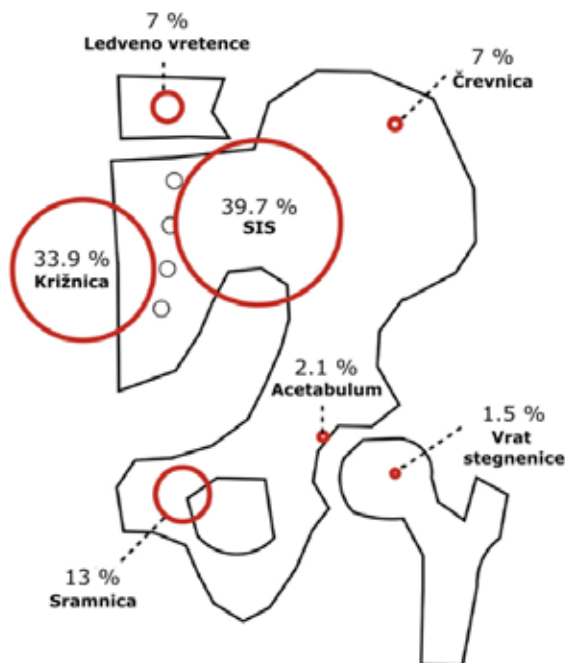
Za fotografije, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, je treba pridobiti pisno dovoljenje bolnika in to tudi navesti.

Če smo sliko vzeli iz nekega vira in jo znova uporabili ali jo priredili, prav tako navedemo vir. Vire navajamo po istih pravilih, ki veljajo za navajanje virov na seznamu literature. Navadno je treba pridobiti tudi dovoljenje avtorja ali založnika. Tudi za slike, ki so označene z licencami Creative Commons, moramo avtorstvo ustrezno označiti in priznati.

Slike navadno oblikujemo in pripravimo s programi Photoshop, Illustrator, PowerPoint, Excel (Slika 1).

Primer slike, ki vsebuje legendo, vir in navedbo dovoljenja reprodukcije.

Slika 1: Porazdelitev stresnih zlomov medenice glede na regijo.



Legenda: SIS = sakroiliakalni sklep.

Reproducirano z dovoljenjem avtorjev.

Prirejeno po Sapienza LG et al. (Številka citata na seznamu Literature).

Ker smo sliko vzeli iz nekega vira in jo znova uporabili (reproducirali), obvezno navedemo vir v Literaturi.

Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, Jhingran A, Klopp AH, Calsavara VF, et al. Pelvic insufficiency fractures after external beam radiation therapy for gynecologic cancers: a meta-analysis and meta-regression of 3929 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 1;106(3):475–84. Fig. 3, Distribution of the fracture sites; str. 483.

ORODJA ZA UREJANJE REFERENC IN CITIRANJA

Pisanje in objavlanje strokovnih prispevkov je sestavni del raziskovalnega procesa. V zadnjem obdobju se je s skokovitim napredkom znanosti hitrost objavljanja izsledkov raziskav v obliki recenziranih prispevkov v strokovno-znanstvenih revijah in monografijah, prispevkov v konferenčnih zbornikih bistveno povečala. Sočasno so z razvojem znanosti in tehnologije v osemdesetih letih prejšnjega stoletja bila uvedena orodja za urejanje referenc in citiranja (*angl. citation/reference management tools/software*). Orodja so se sprva uporabljala predvsem za urejanje referenc in izdelavo bibliografij. Z leti so se potrebe uporabnikov spremenile, tehnologija je napredovala in dodane so bile številne nove funkcije, vključno z možnostmi za družabna omrežja, integracijo z urejevalniki besedil in samodejno vnašanje citatov med pisanjem (*angl. cite while you write*) ter shranjevanje, upravljanje in označevanje datotek v prenosnem pdf formatu dokumentov (Slika 2).

Z uporabo orodij je danes delo s citati, kljub vedno večjemu publiciranju, mnogo lažje, manj zamudno in mukotrpno, kot je bilo nekoč. Izbiramo lahko med veliko ponudbo orodij za organizacijo referenc in citiranje. Najpogosteje se uporabljajo orodja EndNote, Mendeley, Zotero in RefWorks. Vsem štirim izdelkom je skupen osnovni nabor funkcij, ki uporabnikom omogočajo uvoz v t. i. knjižnice referenc, organizacijo in upravljanje citatov ter z njimi povezanih polnih besedil. Uporabniki lahko uvažajo reference iz različnih podatkovnih zbirk (v različnih formatih mdr. BibTeX, EndNote XML, RIS), ustvarjajo citate v besedilu in bibliografije ter uvažajo bibliografske podatke s spletnih strani. Vsa orodja ponujajo obsežen seznam slogov citiranja ter možnost urejanja obstoječih in ustvarjanja novih slogov.⁷⁻¹¹

Največja medicinska bibliografska zbirka Medline, ki je dostopna prek vmesnika PubMed, omogoča ob prikazu metapodatkov člankov tudi možnost generiranja citatov.

Z gumbom Navedi (*angl. Cite*) lahko preprosto pridobite oblikovane citate, ki jih kopirate in prilepite v dokument. S klikom na gumb Navedi se odpre pojavno okno, v katerem kopirate citat, oblikovan v štirih priljubljenih slogih: AMA (American Medical Association), MLA (Modern Language Association), APA (American Psychological Association) ali NLM (National Library of Medicine).

Citat lahko prenesete tudi kot datoteko .nbib (*angl. download a file for external citation management software*) in jo uvozite v orodje za upravljanje referenc.

Slika 2: Osnovne funkcionalnosti orodij za urejanje referenc in citiranja.



LITERATURA

1. Divecha CA, Tullu MS, Karande S. The art of referencing: well begun is half done! J Postgrad Med. 2023 Jan-Mar;69(1):1-6.
2. Pears R, Shields G, ur. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
3. Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
4. International standard ISO 690:2021: information and documentation: guidelines for bibliographic references and citations to information resources. Ljubljana: Slovenski inštitut za standardizacijo; 2021.
5. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [spletna stran na internetu]. Philadelphia: International Committee of Medical Journal Editors; 2023 [posodobljeno maj 2023; pridobljeno 3. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.icmje.org/recommendations/>.
6. Patrias K, ur. Citing Medicine: The NLM style guide for authors, editors, and publishers [e-knjiga]. 2nd ed. Bethesda: National Library of Medicine; 2007 [posodobljeno 5. 8. 2020; pridobljeno 3. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.
7. Klemenčič B. Raziskovalni vodič: orodja za citiranje in organizacijo citatov [spletna stran na internetu]. Maribor: Univerzitetna knjižnica Maribor; 2024. [posodobljeno dec 2022; pridobljeno 3. 9. 2023]. Dostopno na: <https://libguides.ukm.um.si/>.
8. Ivey C, Crum J. Choosing the right citation management tool: Endnote, Mendeley, Refworks, or Zotero. J Med Libr Assoc. 2018 Jul;106(3):399-403.
9. Tramullas J, Sánchez-Casabón AI, Garrido-Picazo P. Studies and analysis of reference management software: a literature review. Profesional de la Informacion. 2015 Sep;24(5):680-8.
10. Meade M, DiCiurcio W, Radack T, Michael M, Woods B. Reference Managers. Clin Spine Surg. 2024 Mar 1;37(2):77-78.
11. Francavilla ML. Learning, teaching and writing with reference managers. Pediatr Radiol. 2018 Sep;48(10):1393-1398.

© 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/>

Rak neznanega izvora: nas izvor bolezni še zanima?

Cancer of unknown primary:
does primary still matter?

Matos Erika^{1,2}, Đokić Snežana¹, Novaković Srdjan¹,
Čakš Marina³, Devjak Rok¹, Hribnik Nežka¹,
Cankar Kaja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

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

Korespondenca: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

E-mail: ematos@onko-i.si

Poslano / Received: 5.3.2024

Sprejeto / Accepted: 23.3.2024

doi:10.25670/oi2024-007on

IZVLEČEK

Rak neznanega izvora (RNI) je opredeljen kot karcinom ali nediferencirana neoplazma, pri kateri z naborom standardnih diagnostičnih postopkov ni mogoče odkriti izvirnega mesta bolezni. Tradicionalno RNI delimo v dve podskupini, pri čemer le približno 15 % primerov predstavlja prognostično ugodno skupino. Velika večina bolnikov spada v prognostično neugodno skupino in ima ob prvi prezentaciji obsežno breme bolezni. Možnosti zdravljenja so omejene, izidi bolnikov, zdravljenih z empirično kemoterapijo (KT) s platino ali taksani, pa so še vedno slabi, srednje celokupno preživetje je manj kot 10 mesecev. Za mnoge bolnike ostaja optimalna izbira najboljše možno podporno zdravljenje. Novi pristopi k obravnavi teh bolnikov se zdijo obetavni in so temeljit premik v paradigmi zdravljenja RNI; od zdravljenja, specifičnega za organ/tkivo, k zdravljenju, usmerjenemu na posameznega bolnika, ki temelji na genomskih spremembah njegovega tumorja. Prispevek povzema trenutne dokaze o uporabi vsakega od teh pristopov. Predstavljeno je tudi zdravljenje treh bolnikov z neugodnim RNI.

Ključne besede: rak neznanega izvora, molekularne značilnosti, prepoznavanje bioloških označevalcev, analiza genoma, zdravljenje.

ABSTRACT

Cancer of unknown primary (CUP) is defined as a carcinoma or undifferentiated neoplasm in which a standardized diagnostic workup fails to identify the primary tumour responsible for metastatic seeding. Survival after diagnosis of CUP remains poor and has not improved significantly over time. Traditionally, CUP has been divided into two subsets, with only about 15% of cases in the favourable subset. The vast majority of patients are in the unfavourable subset and present with a high metastatic burden at first presentation. Their treatment options are limited and outcomes for patients treated with empiric chemotherapy consisting of platinum- or taxane-based doublets remain poor, with median overall survival of less than 10 months. Best supportive care remains the best treatment option for many patients. Some novel approaches to the treatment of patients with CUP are promising and represent a fundamental shift in the paradigm of cancer treatment from organ/tissue-specific to individual patient-focused treatment based on tumour-specific genomic alterations. This paper summarizes the current evidence on the application of each of these approaches. The treatment of three clinical cases with unfavourable CUP using novel approaches is presented.

Keywords: cancer of unknown primary, molecular profiling, biomarker identification, genomic analysis, treatment.

UVOD

Rak neznanega izvora (RNI) je karcinom ali nediferencirana neoplazma, pri kateri z naborom standardnih diagnostičnih postopkov ni mogoče odkriti izvirnega mesta bolezni. Predstavlja približno 3–5 % vseh rakov. Incidenca RNI v zadnjih letih pada, kar je verjetno posledica boljših diagnostičnih možnosti, ki omogočajo pogostejše prepoznavanje primarnega tumorja. Pogostejše zbolevalo starejši, nekoliko pogostejše moški kot ženske. Približno 50 % primerov RNI predstavljajo dobro do zmerno diferencirani adenokarcinomi, 30 % slabo diferencirani adenokarcinomi ali nediferencirani karcinomi, 15 % ploščatocelični karcinomi in 5 % nediferencirane neoplazme (1).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Znani dejavniki tveganja za pojav RNI so kajenje, sladkorna bolezen tipa 2, avtoimune bolezni in obremenilna družinska anamneza. Najbolje opredeljen dejavnik tveganja je kajenje. Tveganje je povezano s stopnjo izpostavljenosti tobaku: tveganje je višje pri kadilcih kot nekadilcih, od 1,8-krat pri kadilcih, ki pokadijo 1–15 cigaret dnevno, do 4,1-krat pri kadilcih, ki pokadijo več kot 25 cigaret dnevno. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo 1,8-krat večje tveganje, bolniki z avtoimunimi boleznimi, kot je polimiozitis ali dermatomiozitis, 3,5-krat in bolniki s primarno biliarno cirozo 1,8-krat. Dodatni, čeprav slabše opredeljeni dejavniki tveganja so visok indeks telesne mase, trebušna debelost, nizek socialnoekonomski status, večjemu tveganju so izpostavljene tudi temnopolte osebe (1, 2).

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM

Diagnostični postopek se začne z izčrpno anamnezo, temeljitim kliničnim pregledom bolnika ter osnovnimi laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami. Med osnovne slikovne preiskave se uvrščajo CT vratu, prsnih in trebušnih organov z malo medenico in mamografija pri ženskah. Dodatne slikovne preiskave in diagnostični postopki naj bodo usmerjeni glede na anamnezo, klinične najdbe in rezultate osnovnih preiskav (MRI, različni endoskopski posegi). V preteklosti je bilo veliko dilem glede mesta 18F-FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z RNI. Izsledki opravljenih študij niso enoznačni. 18F-FDG PET/CT naj bi odkril lokacijo primarnega tumorja pri približno tretjini bolnikov z RNI. Preiskava je potrebna, kadar sumimo na izvor bolezni na področju glave in vratu in pri bolnikih z oligometastatskim

RNI, vse druge indikacije so slabše opredeljene in večinoma niso prispevale k boljšemu izidu bolnikov z RNI. Podobno velja za serumske tumorske markerje. Pri večini bolnikov z RNI so nespecifično povišani različni tumorski markerji. Izjema sta povišani vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) in beta-humanega horionskega gonadotropina (beta-HCG), ki sta povezana z germinalnoceličnimi tumorji (3).

Zelo pomembno vlogo v diagnostičnem postopku RNI ima patolog, ki za svoje delo potrebuje kakovosten vzorec tumorja; standard predstavlja histološki vzorec, pridobljen z debelo igelno biopsijo, citološki vzorec za diagnostiko praviloma ne zadostuje (3). Patolog mora najprej potrditi prisotnost malignoma v pridobljenem vzorcu. Na podlagi morfološke slike in z uporabo splošnih imunohistokemičnih (IHK) preiskav se diferencira med karcinomom, melanomom, limfomom in sarkomom (Tabela 1). Če je potrjen karcinom, je treba opredeliti podtip z bolj usmerjenimi biomarkerji IHK (Tabela 2). Najpogostejši podtipi karcinoma so adenokarcinom, ploščatocelični karcinom, nevroendokrini karcinom, nediferencirani karcinom in sarkomatoidni karcinom. Tumorji, ki so podobni karcinomu in se pogosto prezentirajo z metastazami, so germinalnocelični tumorji in mezoteliom. Za ploščatocelični in nevroendokrini karcinom ni specifičnih biomarkerjev, na podlagi katerih se lahko opredeli izvor karcinoma. Pri potrjenem adenokarcinomu poskusimo opredeliti izvor z dodatnimi biomarkerji IHK (Tabela 3). Pri opredelitvi najverjetnejšega izvora so zelo pomembni tudi klinični podatki, ki jih patologu posreduje klinika.

Težava, s katero se pri delu z RNI pogosto srečuje patolog, je pičel tkivni vzorec, zaradi česar ni mogoče opraviti potrebnih IHK-barvanj. Poleg tega večina biomarkerjev IHK ni povsem specifičnih za izvor karcinoma v določenem organu, pogosto je izražanje posameznih markerjev v zasevku nepričakovano, se izgublja ali je manj izrazito. Nekateri karcinomi, zlasti nediferencirani in sarkomatoidni, ne izražajo citokeratinov, po drugi strani pa so nekateri mezenhimski tumorji in limfomi pozitivni na citokeratine. V določenem odstotku izvora bolezni zato ni mogoče določiti kljub opravljenim številnim preiskavam IHK (1, 3).

Trenutne smernice ne priporočajo rutinske uporabe genotipizacije tumorjev kot metode za opredeljevanje najverjetnejšega tkivnega izvora. Če po začetni histopatološki opredelitvi tumorja izvor ostane nepojasnjen, nam je lahko v pomoč določitev molekularnih značilnosti tumorskega tkiva z uporabo sekvencioniranja naslednje generacije (*angl. next generation sequencing, NGS*) (3).

Tabela 1: Klasifikacija malignomov glede na celično linijo.

Malignom	Imunohistokemični biomarkerji
Karcinom	Epitelijski markerji (citokeratini, EMA, CD138)
Melanom	S-100, Sox10, Melan A, HMB 45, Melanoma cocktail, Mart 1, MITF
Limfom/levkemija	LCA, CD3, CD20, CD5, CD30, CD138 ...
Sarkom	SMA, desmin, CD34, CKAЕ1/AЕ3, S-100 ...

Tabela 2: Najpogostejši podtipi karcinoma.

Podtipi karcinoma	Imunohistokemični biomarkerji
Adenokarcinom	CK7, CK20, PSA, Gata3 ...
Ploščatocelični karcinom	CK5, p63, Desmoglein, p40
Nevroendokrini karcinom	Chromogranin, Synaptophysin, CD56
Nediferencirani karcinom	CKAЕ1/AЕ3, CD138, melanomski markerji, markerji za izključitev sarkoma
Sarkomatoidni karcinom	CKAЕ1/AЕ3, CD138, melanomski markerji, markerji za izključitev sarkoma

PROGNOZA RNI

Preživetje bolnikov z RNI je kratko in se v zadnjih 20 letih ni pomembno izboljšalo. Eno leto po postavitvi diagnoze je živih le še približno 20 % bolnikov, polovica bolnikov umre v prvih treh mesecih po postavitvi diagnoze. Pričakovano preživetje je slabše pri bolnikih z adenokarcinomi in nediferenciranimi karcinomi v primerjavi z bolniki s ploščatoceličnimi karcinomi (enoletno preživetje manj kot 20 % proti 36 %). Višja starost bolnika, spremljajoče bolezni in večje breme maligne bolezni predvsem v visceralnih organih so dejavniki, ki napovedujejo slabši izid (4). Tradicionalno RNI delimo v dve skupini. Manjšo, okoli 15 %

bolnikov z RNI, uvrščamo v t. i. prognostično ugodno skupino (Tabela 1). To so RNI, pri katerih na podlagi kliničnih podatkov in histopatološkega izvida sklepamo na možen izvor bolezni. Nova klasifikacija v to skupino uvršča tudi bolnike z eno metastatsko lokalizacijo in oligometastatskim RNI, kar pomeni, da je prisotnih do pet metastaz, ki jih je mogoče zdraviti lokalno. Prognoza teh bolnikov je dobra, srednje preživetje po zaključnem lokalnem zdravljenju vseh lezij presega štiri leta (3). Bolnike iz prognostično ugodne skupine zdravimo po protokolih, ki veljajo za bolnike z razsejanim rakom znanega izvora. Preživetje teh bolnikov je primerljivo s preživetjem bolnikov z metastatskim rakom najverjetnejšega izvora (1, 3, 4).

Tabela 3: Imunohistokemični biomarkerji glede na najverjetnejši izvor karcinoma.

Najverjetnejši izvor	Imunohistokemični biomarkerji
Pljuča	CK7, CK20, TTF1, Napsin A
Dojka	CK7, GATA3, ER
Želodec	CK7, CEA, CK20, CDX2
Pankreas	CK7, CK20, CDX2
Jetra	Hepatocitni antigen, AFP
Ledvica	PAX8, CD10, RCC
Urinarni trakt	CK7, CK20, GATA3, P63, CK5
Nadledvična žleza	Melan A, Inhibin
Prostata	PSA, NKX3.1
Ovarij	CK7, PAX8, WT1, ER
Endometrij	CK7, PAX8, ER
Timus	CK7, CD5, P63, PAX8, CD117
Kolon	CK20, CDX2, SATB2
Ščitnica: Papilarni in folikularni karcinom Medularni karcinom	TTF1, Tiroglobulin, HBME1 TTF1, Tiroglobulin, Kalcitonin
Karcinom NUT	CK7, CK20, P40, NUT
Germinalnocelični tumorji	SALL4, OCT4, Plap, AFP, Hcg, CD117
Mezoteliom	CK5, Kalretinin, Podoplanin, WT1, HBME1

Tabela 4: Prognostično ugodna skupina bolnikov z RNI (2).

Skupina bolnikov	Zdravljenje
Moški s slabo diferenciranim karcinomom v osrednji liniji	Zdravljenje po protokolu germinalnoceličnih rakov, KT na osnovi platine
Ženske s papilarnim adenokarcinomom po peritoneju	Zdravimo kot stadij III, IV ovarijskega karcinoma
SCC na področju glave in vratu	Kot pri rakah SCC glave in vratu
Ženska z adenokarcinomom samo na področju pazdušnih bezgavk	Disekcija aksile z/brez mastektomije in/ali radioterapija in sistemsko zdravljenje kot za raka dojk
Moški z blastnimi zasevki v kosteh in visokim PSA	Antiandrogeni, kot pri raku prostate
NE karcinom neznanega izvora	Diagnostika in zdravljenje kot pri nevroendokrinih malignomih z znanim izvorom
Izolirane ingvinalne bezgavke	Operacija in radioterapija
Majhna, resektabilna solitarna lezija	Operacija in radioterapija
Karcinom s profilom IHK karcinoma kolona (CK 20+, CK 7, CDX2+)	Zdravimo kot karcinom kolona

Legenda: KT, kemoterapija; NE, nevroendokrini; PSA, prostata specifični antigen; SCC, ploščatocelični karcinom.

85 % bolnikov z RNI uvrščamo v prognostično neugodno skupino. Večina bolnikov ima veliko breme bolezni z obsežno metastatsko prizadetostjo visceralnih organov. Pri obravnavi teh bolnikov smo pogosto postavljeni pred težko dilemo. Odločiti se moramo med najboljšim podpornim zdravljenjem ali empiričnim citostatskim zdravljenjem. Standardno empirično citostatsko zdravljenje so kemoterapevtski dvojčki na osnovi platine ali taksanov. Proučevali so tudi kemoterapevtske trojčke, vendar so glede na rezultate raziskav pomembno bolj toksični, niso pa pokazali pomembnega izboljšanja preživetja, zato se ne priporočajo. Srednje celokupno preživetje (mOS) bolnikov s prognostično neugodnim RNI, zdravljenih z empirično KT na osnovi platine, je slabo, manj kot 10 mesecev (1, 3).

ZDRAVLJENJE RNI

Lokalno zdravljenje RNI

RNI je razsejana bolezen. V redkih primerih odkrijemo solitarno lezijo ali je bolezen oligometastatska. V takšnih primerih se je izkazalo, da je lokalno kirurško in/ali radioterapevtsko zdravljenje smiselno in vodi v podaljšano preživetje. Lokalno zdravljenje se na splošno priporoča kot standardno zdravljenje pri solitarnih možganskih zasevkih ali zasevkih ploščatoceličnega karcinoma v bezgavkah na vratu, ingvinalno in iliakalno, če pa je tehnično izvedljivo, se takšen pristop priporoča tudi pri drugih histoloških podtipih oligometastatskega RNI, neodvisno od prizadetega organa. Preden se odločimo za tak pristop k zdravljenju, je treba opraviti preiskavo PET-CT in MRI glave – za izključitev dodatnih metastatskih lokalizacij (3). V večini primerov RNI gre za razširjeno bolezen, ki zahteva sistemsko zdravljenje, ki je lahko dopolnjeno z lokalnim zdravljenjem.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Pristop k zdravljenju na podlagi tkivnega izvora

Logično se zdi, da bomo bolnika z RNI lahko zdravili ustrezneje, če bomo našli izvor bolezni ali vsaj poznali čim več značilnosti tumorja, na podlagi katerih bomo bolnika lahko zdravili bolj usmerjeno. Glede na to, da je RNI po definiciji razsejan rak, razkrije anatomskega izvora morda niti ni ključnega pomena. Morda je dovolj, da opredelimo najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Sodobne molekularne diagnostične metode omogočajo, da iz profila genskega izražanja sklepamo na najverjetnejši tkivni izvor (2, 3).

Razmišljanje temelji na predpostavki, da je izražanje genov v tumorju do neke mere podobno vzorcu genskega izražanja izvornega tkiva oz. vzorcu genskega izražanja primarnega tumorja, za katerega je izvor znan.

Ta pristop k obravnavi bolnikov z RNI so najprej preizkusili v raziskavi GEFCAPI 04. To je bila klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 243 bolnikov z RNI iz prognostično neugodne skupine. Bolniki so bili naključno uvrščeni v skupino, ki je bila zdravljena z empirično KT (kombinacija gemcitabina in cisplatina; kontrolna skupina), ali skupino, ki je bila zdravljena glede na rezultat genskega izražanja. Eksperimentalna skupina je tako prejela zdravljenje glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Ključni opazovani dogodek je bil čas do napredovanja bolezni. Od 123 bolnikov, ki so bili uvrščeni v eksperimentalno skupino, so na podlagi rezultata genskega izražanja najverjetnejši tkivni izvor lahko opredelili pri 91 bolnikih. Najpogostejše prepoznane tkivne izvorne skupine so bila zgornja prebavila (pankreatiko-biliarni trakt; 19 %), ploščatocelični tumor (11 %), ledvica (8 %) in pljuča (8 %). Srednji čas brez napredovanja bolezni je bil 5,3 meseca za kontrolno in 4,6 meseca za eksperimentalno skupino, razlika ni bila statistično pomembna (5).

Negativen rezultat raziskave je raziskovalce presenetil. Ena od razlag, zakaj je bil rezultat raziskave negativen, je, da je bil v eksperimentalni skupini velik delež rakov, za katere ne poznamo učinkovitega zdravljenja in bi jih ne glede na rezultat genskega izražanja zdravili s kombinacijo na osnovi platine ali pa se celo odločili za najboljše podporno zdravljenje. Končni zaključek raziskave je bil, da je prepoznava najverjetnejšega tkivnega izvora verjetno za nekatere bolnike kljub negativnemu rezultatu raziskave smiselna. To so bolniki, pri katerih analiza genske ekspresije tumorja pokaže najverjetnejši izvor v ledvici, pljučih, širokem črevesu (5).

Rezultati podobno zasnovane raziskave faze III, Fudan CUP001, so nasprotujoči. V raziskavo je bilo vključenih 182 bolnikov, ki so bili naključno uvrščeni v skupino z empirično terapijo in skupino, ki je prejela KT glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Usmerjeno zdravljenje, ki je bilo izbrano na podlagi rezultatov testiranja z molekularnim testom izražanja 90 genov, je ponudilo več terapevtskih možnosti. Bolnikom z na novo ugotovljenim RNI je glede na rezultat testiranja izbrano zdravljenje statistično pomembno podaljšalo srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) (9,6 proti 6,6 meseca) ter numerično podaljšalo OS v primerjavi s skupino, zdravljeno z empirično terapijo. Varnostni profil se med skupinama ni pomembno razlikoval (6).

Pristop k zdravljenju na podlagi tarčnih mutacij

Druga možnost usmerjenega zdravljenja bolnikov z RNI je iskanje terapevtskih tarč s pomočjo molekularnih diagnostičnih metod, ne glede na izvor bolezni. Retrospektivna analiza, pri kateri so pri bolnikih z RNI opravili sekvencioniranje naslednje generacije (angl. next generation sequencing, NGS) tumorske DNK, je pokazala, da bi bilo približno 30 % bolnikov primernih za tarčno zdravljenje. Uporaba molekularnih diagnostičnih metod z namenom iskanja terapevtske tarče se preizkuša v večji klinični raziskavi CUPISCO (NCT03498521), katere prvi rezultati so bili predstavljeni v oktobru 2023. V raziskavo je bilo od julija 2018 do decembra 2022 vključenih 436 bolnikov, ki so bili po treh ciklih KT na osnovi preparatov platine randomizirani v eksperimentalno skupino, ki je prejela tarčno zdravljenje na osnovi rezultatov molekularnega testiranja, in kontrolno skupino, ki je nadaljevala s KT. Srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) je znašal 6,1 meseca v skupini, zdravljeni s tarčno terapijo na osnovi molekularnega testiranja, in 4,4 meseca v skupini, zdravljeni s KT na osnovi platine, razlika je bila statistično značilna. Nakazuje se tudi razlika v OS, vendar ti podatki še niso zreli. Raziskovalci ugotavljajo, da sta pri bolnikih z novoodkritim, neploščatoceličnim, prognostično neugodnim RNI, ki so se odzvali na indukcijsko KT s platino, celovito genomsko profiliranje in nato usmerjeno tarčno zdravljenje izboljšala PFS. Svetujejo, da zgodnje genomsko profiliranje in tarčno zdravljenje postaneta standard obravnave in zdravljenja te skupine bolnikov (7–9).

IMUNOTERAPIJA PRI RNI

Zdravljenje z imunoterapijo (ZIKT, zaviralci imunskih kontrolnih točk) (še) ni del standardnega zdravljenja vseh bolnikov z RNI.

Pembrolizumab je bil prvi ZIKT, odobren za t. i. tumor agnostično zdravljenje. Raziskave so pokazale učinkovitost zdravljenja pri bolnikih z okvaro v proteinih za popravljanje neujemanja baznih parov (dMMR) in tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H), z doseženim objektivnim odgovorom na zdravljenje (angl. objective response rate, ORR) okoli 40 %. Učinkovitost pembrolizumaba so nadalje preizkušali v dodatni analizi klinične raziskave Keynote 158, ki je vključevala bolnike z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H). Na osnovi rezultatov raziskav je

ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) odobrila zdravljenje s pembrolizumabom kot agnostično zdravljenje za solidne rake dMMR/MSI-H ali TMB-H, neodvisno od izvora bolezni (10, 11).

NivoCUP je edina objavljena klinična raziskava, ki je preizkušala učinkovitost ZIKT pri bolnikih z RNI. Gre za nerandomizirano klinično raziskavo faze 2. Vključenih je bilo 56 bolnikov, 45 predhodno že zdravljenih s standardno KT. Primarni cilj raziskave je bil ORR pri predhodno zdravljenih bolnikih. Po 8,4 meseca srednjega časa spremljanja je bil ORR pri predhodno zdravljenih 22,2 %, mOS 15,9 meseca. Večjo dobrobit zaradi zdravljenja so imeli bolniki z izraženimi znanimi biomarkerji odgovora na zdravljenje z ZIKT (višja izraženost liganda 1 programirane celične smrti (PD-L1), dMMR/MSI-H, TMB-H) (12). Zdravljenje z ZIKT pri RNI prihaja v poštev v drugi liniji pri bolnikih z dokazano dMMR/MSI-H, TMB-H ali visoko izraženostjo PD-L1, prav tako pa, če opravljene preiskave sugerirajo izvor bolezni, pri katerem je zdravljenje z imunoterapijo del standardnega zdravljenja (10–12).

PRIKAZ PRIMEROV

V nadaljevanju bodo predstavljeni primeri treh bolnikov z RNI. Vse bi glede na tradicionalno razdelitev lahko uvrstili v prognostično neugodno skupino, v kateri je pričakovano preživetje manj kot leto dni. S predstavljenimi primeri želimo prikazati, kako v vsakodnevni obravnavi novi pristopi k diagnostiki in zdravljenju pripomorejo k izboljššanemu izidu bolezni. Poudariti želimo, da smo z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami in sodobnimi zdravili učinkoviti le pri manjšem deležu bolnikov z RNI, prognoza je za večino še vedno slaba. So pa ti pristopi morda temelj za nadaljnji razvoj in upanje, da se bo takšno izboljšanje nekoč preneslo tudi na širšo skupino bolnikov.

Objavo primerov je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta v Ljubljani (OIL) po predhodni privolitvi bolnikov (številka: ERIDNPVO-0089/2023).

Prikaz bolnika 1

Dokumentacija 68-letne nekdane kadilke, stanje zmogljivosti (PS) po WHO 1, brez pomembnih kroničnih bolezni, je bila aprila 2018 predstavljena na konziliju za RNI na OIL. Zaradi pozitivnega hematesta (SVIT) je bila opravljena kolonoskopija, ki je pokazala ekzulcerirano formacijo na področju transversalnega kolona velikosti 20 x 20 mm. Histopatološki izvid je kazal na slabo diferenciran karcinom, CK 7+, PAX8+, TTF1+, S 100 in kromogranin negativno, CK 20 negativno, GATA 3 negativno, SATB2 delno pozitivno, delno negativno. Diferencialno diagnostično bi lahko šlo za zasevek karcinoma ščitnice ali ginekološkega trakta, lahko tudi za karcinom pljuč, kar je bilo glede na pozitivno reakcijo na PAX8 manj verjetno. Dodatna barvanja so z visoko verjetnostjo izključila rak dojke, ploščatocelični karcinom, melanom in karcinom gastrointestinalnega trakta.

Razširjeni laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji in vrednostmi ščitničnih hormonov, so bili v mejah normale. Na CT-slikah so bili v CŽS vidni hiperdenzna lezija velikosti 2 cm – zasevek, potrjena tudi z MRI glave, povečan levi lobus ščitnice heterogene strukture, diskretno zadebeljena stena distalnega požiralnika, povečana bezgavka retromandibularno desno, najverjetneje dve patološki bezgavki ob levi spodnji pljučni veni velikosti do 2,5 cm, več drobnih patoloških bezgavk v hilusih ter mediastinumu, sklerotično področje korpusa Th10 in nakazano spremenjen mezenterij, verjetno mezenterialni panikulitis. PET/CT je potrdil že znane metastatske lokalizacije in fokalno intenzivno metabolno aktivnost v levem transverzalnem kolonu, sumljivo za primarni tumor ali zasevek. Gastroskopija je bila brez posebnosti, ginekolog je ugotavljal polip endometrija. V

ambulantni za bolezni ščitnice niso ugotavljali malignega obolenja ščitnice. Opravljena je bila tudi igelna aspiracijska biopsija (EBUS) mediastinalnih bezgavk, citološki izvid je kazal na zasevek slabo diferenciranega karcinoma. Glede na citološko sliko in rezultate preiskav IHK (CK7 +, TTF1 +) so diferencialno diagnostične možnosti ostale enake. Primerjava biopsije transversalnega kolona, histomorfološka in citomorfološka slika zasevka v mediastinalni bezgavki sta si bili podobni, prav tako so se ujemale rezultati IHK in imunocitokemičnih preiskav. Izvid molekularnega testiranja (NGS za pogosto spremenjene tarčne regije – Oncomine Focus Assay) (Thermo Fisher Scientific) je pokazal, da gre za K-RAS pozitiven, EGFR, ALK, ROS-1, B-RAF negativen karcinom, PD-L1 pozitiven v 60 %.

Glede na visoke vrednosti PD-L1 je bolnica v maju 2018 začela zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji. Od neželenih učinkov ZIKT smo beležili kožno toksičnost stopnje 3 (G3), ki se je kazala s srbečimi kožnimi eflorescencami, visoko telesno temperaturo, periorbitalnim edemom. Histološke spremembe biopsije kože so ustrezale vaskularnemu interface dermatitisu, ki je najbolj pogosta histopatološka oblika medikamentoznega dermatitisa. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo ukinjeno, uvedena je bila terapija z glukokortikoidi, ob kateri so kožne spremembe izzvenele. Opravljene kontrolne slikovne preiskave so pokazale delen regres bolezni tako v CŽS (zmanjšanje zasevka z 8 mm na 4 mm) kot zmanjšanje patoloških bezgavk v mediastinu. Bolnica je bila v nadaljevanju brez specifičnega onkološkega zdravljenja, opravljala je redne slikovne kontrolne preiskave, ob katerih smo ugotavljali nadaljnje zmanjšanje tako zasevka v CŽS kot patoloških bezgavk.

Zadnje CT in MR slikanje, opravljeno v marcu 2023, je pokazalo popoln odgovor na zdravljenje z ZIKT. Bolnica nadaljuje z rednim spremljanjem in brez specifičnega zdravljenja je od julija 2018, je v dobrem stanju zmogljivosti.

Prikaz bolnika 2

Dvainsedemdesetletni bolnik, PS po WHO 1, dolgoletni kadilec brez pomembnih kroničnih bolezni, je bil v aprilu 2021 prvič predstavljen na konziliju za RNI na OIL. V preteklosti sta bili opravljeni delna gastrektomija zaradi želodčne razjede in nizka sprednja resekcija zaradi adenokarcinoma rektosigme (stadij T2 N0 M0 – Dukes A).

Pred prihodom na OIL (od maja 2020) so ga zaradi bolečin po skeletu obravnavali urologi, opravljena slikovna diagnostika (vključno s PET/CT v oktobru 2020) je pokazala razširjeno maligno bolezen. V začetku leta 2021 je imel v področni zdravstveni ustanovi opravljeno stabilizacijo zloma desne stegnenice. Ob operaciji so ob patološki frakturi ugotavljali tumorsko formacijo, odvzet je bil histološki vzorec, ki je potrdil zasevek slabo diferenciranega karcinoma. IHK so bile tumorske celice pozitivne na CK AE1/AE3, CK7 in PAX-8 ter negativne na LCA, CD138, S-100, CK20, p40, GATA3, TTF1, Hepat, ERG in PSA. Glede na rezultate izvora ni bilo mogoče zanesljivo opredeliti, možen izvor je bila ledvica, diferencialno diagnostično tudi ščitnica ali zgornja prebavila. Naknadno opravljena IHK-barvanja tumorskih celic so bila pozitivna na CD10 in negativna na RCC.

Slikovne preiskave (CT in PET/CT) v predelu ledvic obojestransko niso pokazale patoloških sprememb, prav tako ni bilo vidnih patoloških sprememb na področju ščitnice. Vidni so bili številni mineralizirani zasevki v celotnem aksialnem skeletu, mehko tkivo ni infiltrat na področju desne stegnenice in patološke bezgavke desno iliako-ingvinalno. UZ ščitnice ni pokazal posebnosti.

Endoskopske preiskave (gastroskopija in cistoskopija) so bile negativne. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna normocitna anemija (G1), tumorski markerji (CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP,

bHCG, PSA, s-100, kalcitonin) so bili v mejah normale, prav tako vrednosti ščitničnih hormonov.

Opravljen je bilo večgensko testiranje s TSO500-DNA ter TST-170-RNA (Illumina) zaradi iskanja terapevtskih mutacij ali fuzij, vendar klinično pomembne različice niso bile identificirane. Najdena je bila različica razreda II v genu BAP1. TMB je bilo ocenjeno na pet različic na mega bazo. IHK-določanje izražanja beljakovin za popravljanje neujemanja je pokazalo ohranjeno jedrno izražanje.

Zdravljenje je začel s paliativnim obsevanjem zasevka na področju desne stegenice ($5 \times 4 \text{ Gy} = \text{TD } 20 \text{ Gy}$) in nato nadaljeval s prvim redom sistemskega zdravljenja. Glede na najverjetnejši izvor v ledvici in uvrstitvi v prognostično srednje slabo skupino (glede na IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium) (13) smo začeli zdravljenje z ZIKT v kombinaciji nivolumab in ipilimumab v standardnih odmerkih in podpornim zdravljenjem z denosumabom 120 mg enkrat mesečno. Že po prvi aplikaciji ZIKT je bil obravnavan zaradi imunsko pogojenega neželenega učinka (ipNU), kolitisa G2, ki je bil histopatološko potrjen. Nadaljeval je z nivolumabom v monoterapiji, ki ga je prejemal od julija 2021 do maja 2022. Radiološko je bila dosežena popolna remisija zasevka v stegnu in delni odgovor v bezgavkah iliako-ingvinalno ter skeletu. Zdravljenje je bilo ukinjeno zaradi pojava ipNU G3, poliartritisa in vilitiga, ki sta zahtevala revmatološko obravnavo, uvedena sta bila kortikosteroidno zdravljenje in metotreksat. V decembru 2022 so slikovne preiskave pokazale oligoprogres na področju desnega stegna in pojav nove patološke bezgavke desno ilialno. Področji je obseval v januarju 2023 ($5 \times 4 \text{ Gy} = \text{TD } 20 \text{ Gy}$), v maju 2023 pa je dodatno obseval še nov oligoprogres na področju desne iliako-ingvinalne regije ($10 \times 3 \text{ Gy} = \text{TD } 30 \text{ Gy}$). Ob zadnjem pregledu v septembru 2023 je bil gospod še vedno v dobrem stanju zmogljivosti (PS WHO 1), klinično in radiološko pa smo ugotavljali progres bolezni v desni stegenici in ilialnih bezgavkah. Glede na učinkovitost ZIKT je predvidena ponovna uvedba zdravljenja z nivolumabom.

Prikaz bolnika 3

Oktobra 2022 je bila dokumentacija takrat 61-letnega bolnika, nekdanjega kadilca brez pomembnih kroničnih bolezni, predstavljena na konziliju za tumorje prebavil na OIL. Zaradi bolečin na področju zgornjega abdomna je opravil slikovno diagnostiko (UZ trebuha, CT trebuha in prsnega koša), ki je pokazala $6 \times 5 \text{ cm}$ veliko solidno hipoehogeno maso na zgornjem delu retroperitoneja desno ter manjšo ovalno hipoehogeno lezijo premera 15 mm v levem jetrnem režnju. Laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji, so bili v mejah normale. Histopatološki izvid debeloigelnje biopsije zasevka v jetrih je kazal na zasevek slabo diferenciranega karcinoma z možnim izvorom v zgornjih prebavilih. IHK so bile tumorske celice pozitivne za CK7, šibo pozitivne za SATB2, GATA3 in CDX2 ter negativne za CK20, PAX5, TTF1, Hepat. IHK-določanje izražanja beljakovin za popravljanje neujemanja v karcinomu je pokazalo ohranjeno jedrno izražanje za vse gene, glede na to je verjetnost za MSI majhna. TMB je bilo nizko (2 različici/Mb). Zaradi najverjetnejšega izvora v zgornjih prebavilih je bolnik začel zdravljenje s KT po shemi FOLFIRINOX. Naknadno opravljeno molekularno testiranje je pokazalo, da je v tumorju pomnožen gen ERBB2, kar je bilo potrjeno tudi z metodo IHK in FISH. Ker so bolniki s pomnožitvijo omenjenega gena primerni za zdravljenje z zaviralci HER2, je bil ob drugem ciklu KT dodan trastuzumab, KT je bila deeskalirana na shemo FOLFOX, ki je standard zdravljenja karcinomov želodca. Bolnik je skupno prejel šest ciklov omenjene kombinacije. Dosežen je bil delen odgovor na zdravljenje. Junija 2023 je bil ugotovljen progres tumorske mase v predelu porte hepatis. Glede na

aktivirajočo mutacijo HER-2 je bil bolnik kandidat za specifično sistemsko zdravljenje s trastuzumab derukstekom (T-DXd), ki se je v kliničnih raziskavah izkazal za učinkovit z dokazanim podaljšanjem preživetja bolnikov. Julija 2023 je začel zdravljenje s T-DXd, do zdaj je prejel pet ciklov, zdravljenje dobro prenaša, je v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, PS WHO 1. Prve kontrolne slikovne preiskave so predvidene v oktobru 2023.

S pomočjo molekularnih diagnostičnih metod smo pri bolniku dokazali prisotnost genske aberacije, pomnožitev gena ERBB2, za katero imamo na voljo usmerjeno zdravljenje. Na podlagi te posredno lahko sklepamo tudi na najverjetnejši izvor bolezni, najverjetneje gre za adenokarcinom želodca.

RAZPRAVA

Nov pristop k obravnavi RNI lahko bolnikom omogoči pomembno podaljšanje preživetja. Izbira sistemskega zdravljenja je pri prvem bolniku temeljila na visokem izražanju PD-L1, kar je glede na literaturo potencialni biomarker odgovora na ZIKT, pri drugem bolniku na najverjetnejšem tkivnem izvoru, pri tretjem pa je bila s pomočjo molekularnih diagnostičnih metod opredeljena tarča, za katero imamo tarčno zdravilo. Vsi opisani bolniki glede na klinična in histopatološka merila IHK spadajo v prognostično neugodno skupino. Pričakovani mOS bolnikov s prognostično neugodnim RNI znaša 13,6 meseca (3), v primeru bolnika 1 OS znaša pribl. 67 mesecev, bolnika 2 pribl. 44 mesecev, bolnika 3 pa pribl. 12 mesecev. Nove diagnostične metode in nova zdravila so jim omogočili dobro kakovost življenja in podaljšanje preživetja. S predstavljenimi primeri smo želeli prikazati, kako v vsakodnevni obravnavi novi pristopi k diagnostiki in zdravljenju pripomorejo k izboljššanemu izidu bolezni. Poudariti smo želeli, da smo z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami in sodobnimi zdravili učinkovite le pri manjšem deležu bolnikov z RNI, prognoza je za večino še vedno slaba. So pa ti pristopi morda temelj za nadaljnji razvoj in upanje, da se bo takšno izboljšanje nekoč preneslo tudi na širšo skupino bolnikov.

V skupini bolnikov z RNI, vodenih na OIL, nismo našli bolnika, pri katerem bi ZIKT uvedli na osnovi TMB-H ali MMRd/MSI. Tudi po podatkih iz literature je pojavnost teh stanj pri RNI redka, ocenjena na 1–2 %. Glede na to, da gre v večini primerov za slabo diferencirane karcinome in klinično agresivne poteke bolezni, bi pričakovali višji odstotek.

ZAKLJUČEK

RNI je za zdravnika še vedno velika diagnostična in terapevtska uganka, za bolnika pa neprepoznan izvor bolezni pomeni dodatno psihično breme. Novi diagnostični in terapevtski pristopi so obetavni in prinašajo popolnoma drugačen pristop k zdravljenju teh bolnikov. V prihodnje morda ne bo več pomembno iskanje anatomskega oz. tkivnega izvora bolezni, saj postaja zdravljenje vse bolj osredotočeno na posameznega bolnika, predvsem na specifične genomske spremembe v tumorskih celicah, ki so lahko tarče sodobnih zdravil. Pri obravnavi bolnikov z RNI moramo biti posebno pozorni, da prepoznamo vse tiste bolnike, ki jih lahko uvrstimo v prognostično ugodno skupino. Pri njih lahko z ustreznim zdravljenjem dosežemo dolgoročno preživetje. Diagnostični algoritem mora slediti mednarodnim priporočilom. Pomembno je, da diagnostičnih postopkov ne ponavljamo, saj je malo verjetno, da bodo dodatne in ponovljene preiskave pomagale pri prepoznavi izvornega mesta bolezni. Bolnike, ki jih uvrstimo v prognostično neugodno skupino, je treba seznaniti s prednostmi in slabostmi empiričnega sistemskega zdravljenja. Za številne bolnike z razširjeno boleznijo in v slabem stanju zmogljivosti je verjetno dobro podporno zdravljenje najboljša izbira zdravljenja. Zato je ključnega pomena odkrit pogovor z bolnikom in svojci.

LITERATURA

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl6):64-8.
2. Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich PY, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev* 2021;97:102204.
3. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:228-246.
4. Riihimäki M, Thomsen H, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Comparison of survival of patients with metastases from known versus unknown primaries: survival in metastatic cancer. *BMC Cancer* 2013;13:36.
5. Fizazi K, Maillard A, Penel N, Baciarello G, Allouache D, Daugaard G, Van de Wouw A et al. LBA15_PR - A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol* 2019; 30(suppl 5):851.
6. Luo Z, Liu X, Zhang X, Jiang S, Mo M, Wang Q et al. A randomized phase III trial of site-specific therapy guided by the 90-gene expression assay versus empiric chemotherapy in patients with cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 2023;34(suppl 2):711-731
7. Ross JS, Sokol ES, Moch H, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Origin: Retrospective Molecular Classification Considering the CUPISCO Study Design. *Oncologist* 2021;26:394-402.
8. Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F, Ross JS et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. *Oncologist* 2021;26:769-779.
9. Mileschkin L, Bochtler T, Pauli C, Durán-Pacheco G, Arslan C, Bigot F et al. Primary analysis of efficacy and safety in the CUPISCO trial: A randomised, global study of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by comprehensive genomic profiling (CGP) vs platinum-based chemotherapy (CTX) in newly diagnosed, unfavourable cancer of unknown primary (CUP). *Ann Oncol* 2023;34(suppl2):1254-1335.
10. 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 KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
11. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
12. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 2022;33:216-226.
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-148.

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

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

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

Zdravilo Columvi▼ je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, ki so prejeli vsaj dve predhodni liniji systemskega zdravljenja.¹



Reference: 1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila Columvi, dostopano decembra 2023 na https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/columvi-epar-product-information_sl.pdf

▼
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 poglejte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

Ime zdravila: Columvi 2,5 mg in 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala z 2,5 ml/10 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg/10 mg glofitamaba v koncentraciji 1 mg/ml. Glofitamab je humanizirano bispecifično monoklonsko protiteleso, usmerjeno proti CD20/proti CD3. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Columvi je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DLCLB), ki so prejeli vsaj dve predhodni liniji systemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Columvi se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju diagnosticiranja in zdravljenja onkoloških bolnikov, ki lahko zagotavlja ustrezno zdravstveno obravnavo za obvladovanje hudih reakcij, povezanih s sindromom sproščanja citokinov (cytokine release syndrome CRS). **Odmerjanje:** Zdravilo Columvi je treba dajati v intravenski infuziji po shemi za postopno povečevanje odmerka do doseženega priporočenega odmerka 30 mg (opisano v SmPC v preglednici 2), po končanem predhodnem zdravljenju z obinituzumabom. Vsak cikel traja 21 dni. Vse bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav CRS, jih seznaniti z njegovimi znaki in simptomi ter jim naročiti, naj se v primeru pojava teh znakov in simptomov nemudoma posvetujejo z lečečim zdravnikom. **Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje z zdravilom Columvi je priporočljivo izvajati največ 12 ciklov ali do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditev odmerka:** Zmanjšanja odmerka zdravila Columvi niso priporočena. **Način uporabe:** Zdravilo Columvi je namenjeno le za intravensko uporabo. Zdravilo Columvi mora pred intravensko uporabo razredčiti zdravstveni delavec ob upoštevanju aseptičnega postopka. Zdravilo je treba dati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji. Za navodila o redčenju zdravila Columvi pred uporabo glejte SmPC. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, obinituzumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **CD20-negativna bolezen:** Na voljo je malo podatkov o bolnikih s CD20-negativnim DLCLB, ki so se zdravili z zdravilom Columvi. **Sindrom sproščanja citokinov:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o pojavu CRS, vključno z življenjsko ogrožajočimi reakcijami. Večina primerov CRS se je pojavila po prvem odmerku zdravila Columvi. Pred infundiranjem zdravila Columvi v 1. in 2. ciklu mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru pojava CRS. Bolnike je treba spremljati ob vsakem infundiranju zdravila Columvi in še vsaj 10 ur po koncu prvega infundiranja. Pri bolnikih je treba izključiti druge morebitne vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije, na primer okužbe ali sepsa. CRS je treba obravnavati glede na bolnikovo klinično sliko in v skladu s priporočili za vodenje CRS. **Kartica za bolnika:** Bolniku je treba izročiti kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje s substrati CYP450:** Začetno sproščanje citokinov na začetku zdravljenja z zdravilom Columvi lahko zavira encime CYP450 in vodi v njihovo koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil. Bolnike, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba po uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi spremljati, saj lahko njihova koncentracija sočasno uporabljenih zdravil vodi v toksičnost, izgubo učinkovitosti ali neželene dogodke. **Resne okužbe:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so se pojavile resne okužbe. Zdravila Columvi ne smejo prejeti bolniki z aktivno okužbo. Zdravilo Columvi je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi ali ponavljajočimi se okužbami, bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam, in bolnikih z intenzivnim predhodnim imunosupresivnim zdravljenjem. Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Columvi obravnavati glede morebitnih okužb ter jih ustrezno zdraviti. Bolniku je treba naročiti, naj poišče zdravniško pomoč, če se pri njem pojavijo znaki ali simptomi okužbe. Bolnike s febrilno nevtropenijo je treba obravnavati glede okužbe in jih takoj zdraviti. **Zagon tumorja:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o zagonu tumorja. Med znaki in simptomi sta bila navedena lokalna bolečina in oteklina. Zagon tumorja ne pomeni neuspeha zdravljenja ali napredovanja tumorja. Vendar pa obstaja tveganje za prizadetost in smrt bolnika zaradi učinka mase tumorja ob zagonu tumorja pri bolnikih z obsežnimi tumorji, ki se nahajajo v neposredni bližini dihalnih poti in/ali vitalnih organov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Columvi, je priporočljivo spremljati in ocenjevati kritična anatomska mesta glede pojava zagona tumorja in jih zdraviti, kot je klinično indicirano. Za zdravljenje zagona tumorja pridejo v poštev kortikosteroidi in analgetiki. **Sindrom razpada tumorja:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o sindromu razpada tumorja. Bolniki z velikim tumorskim bremenom, hitro rastočimi tumorji, motenim delovanjem ledvic ali dehidracijo imajo večje tveganje za pojav sindroma razpada tumorja. Bolnike s tveganjem je treba natančno spremljati z ustreznimi preiskavami elektrolitskega stanja, hidracije in delovanja ledvic. Pred predhodnim zdravljenjem z obinituzumabom in pred infundiranjem zdravila Columvi presodite o uporabi ustreznih preventivnih ukrepov. Med ukrepe v primeru sindroma razpada tumorja spadajo agresivna hidracija, korekcija elektrolitskih motenj, antihiperurikemi in podporno zdravljenje. **Cepljenje:** Cepljenje z živimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Columvi ni priporočljivo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Začetno sproščanje citokinov ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi lahko zavira delovanje encimov CYP450. Tveganje za medsebojno delovanje zdravil je največje znotraj enega tedna po vsakem od prvih 2 odmerkov zdravila Columvi pri bolnikih, ki sočasno prejema substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom. Bolnike, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba po uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi spremljati. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (> 20 %) so bili sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, anemija, trombocitopenija in izpuščaj. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov, sepsa, COVID-19, zagon tumorja, pljučnica COVID-19, febrilna nevtropenija, nevtropenija in plevralni izliv. **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:** 1.0/23



Samo za strokovno javnost
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 136, 1000 Ljubljana

Datum priprave informacije: december 2023
M-SI-00001083(v1.0)

Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom kože

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

Reberšek Martina^{1,2}, Ocvirk Janja^{1,2}, Strojjan Primož^{1,2}, Perić Barbara^{1,2}, Hočevar Marko^{1,2}, Šmuc Berger Katarina³, Zadnik Vesna^{1,2}, Blatnik Olga^{1,2}, Zevnik Katarina^{1,2}, Boc Nina^{1,2}, Hribnik Nežka^{1,2}, Mesti Tanja^{1,2}, Berlec Karla^{1,2}, Kozjek Rotovnik Nada^{1,2}, Ebert Moltara Maja^{1,2}, Benedik Jernej^{1,2}, Luzar Boštjan⁴, Pižem Jože⁴, Boc Marko^{1,2}, Ignjatović Marija^{1,2}, Karner Katarina^{1,2}, Plavc Gaber^{1,2}, Kokalj Marko^{1,2}, Snoj Marko^{1,2}, Trčko Katarina^{5,6}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

³Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

⁴Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patologijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁵Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za dermatovenerologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁶Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

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

E-mail: mrebersek@onko-i.si

Poslano / Received: 10.2.2024

Sprejeto / Accepted: 29.2.2024

doi:10.25670/oi2024-008on

IZVLEČEK

Incidenca melanoma v svetu in Sloveniji še vedno narašča, se je pa preživetje v zadnjih 20 letih izboljšalo, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja melanoma in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju. Posodobljena Priporočila v letu 2024 prinašajo precej novosti, predvsem v diagnostičnih postopkih odkrivanja in zamejitve zgodnjih stadijev melanoma, kot tudi natančnih priporočil sledenja po primarnem zdravljenju, na področju kirurškega zdravljenja in pa predvsem sistemskega zdravljenja, tako metastatske bolezni, predvsem pa v adjuvantnem sistemskega zdravljenju v visoko rizičnem stadiju II, in neoadjuvantnem sistemskega zdravljenju operabilnega melanoma. V tokratna Priporočila smo vključili tudi poglavji prehranskega in paliativnega tima.

Glavne besede: kožni melanom, bolniki, priporočila

ABSTRACT

The incidence of cutaneous melanoma in the world and in Slovenia is still increasing, but survival has improved in the last 20 years, mainly due to earlier detection of melanoma and uniform approaches in primary treatment. The updated Recommendations in 2024 bring a lot of novelties, especially in diagnostic procedures for detecting the early stages of melanoma, as well as precise follow-up recommendations after primary treatment, in the field of surgical treatment, and especially in the field of systemic treatment, both, of metastatic disease, and in adjuvant systemic treatment in high-risk stage II, also neoadjuvant systemic treatment of operable cutaneous melanoma. We have also included chapters on the nutrition and palliative care in this Recommendations.

Keywords: cutaneous melanoma, diagnosis, treatment, patients, recommendations

UVOD

Incidenca melanoma kože v svetu in Sloveniji še vedno narašča, skupaj z njo pa tudi umrljivost. V zadnjem desetletju se je incidenca podvojila. Preživetje se je v zadnjih 20-ih letih izboljšalo, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju.

Ker je nastanek melanoma kože povezan z delovanjem UV žarkov (predvsem pri intermitentnem sončenju in sončnih opeklinah), je pomembna fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba zaščitnih krem.

Samo-pregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlo lasih in pegastih rdečelasih. Ljudje s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi potrebujejo redne dermatološke kontrole, saj je pri njih doživljenjsko tveganje za nastanek melanoma 2-30 %.

Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi sistema ABCDE (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, elevacija) za opazanje nepravilnosti pigmentirane kožne lezije.

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po klasifikaciji TNM, pri kateri sta najpomembnejša prognozična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s tumorji T1a (debeline < 0.8 mm, brez ulceracije) je zelo dobra (odstotek 5-letnega preživetja je 92.7 %).

Pri sumljivih pigmentnih lezijah opravimo za potrditev diagnoze ekscizijsko biopsijo z varnostnim robom 2-5 mm. Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško - ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Standardiziran patološki izvid je obvezen, saj s tem določimo najpomembnejše prognozične dejavnike.

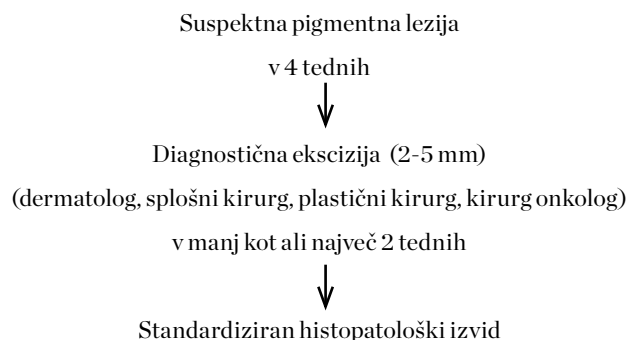
Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 0.8 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože; ekscizija posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri ingvinalnih, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih bezgavkah).

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja v primerih, ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, nevrotropni melanom). Področja bezgavnih lož pooperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, pre-raščanje ovojnice). Paliativno obsevanje zasevkov je prav tako pomembno, saj zmanjša simptome.

Sistemsko zdravljenje melanoma z zdravili poteka kot adjuvantno zdravljenje in zdravljenje metastatske bolezni. Adjuvantno zdravljenje je pooperativno zdravljenje z namenom zmanjšanja verjetnosti ponovitve bolezni in podaljšanja celokupnega preživetja. O vrsti adjuvantnega sistemskega zdravljenja se odločamo glede na patohistološki stadij bolezni in biološke označevalce, upoštevati moramo tudi splošno stanje bolnika, njegove sočasne bolezni in zdravila, ki jih že jemlje. Sistemske zdravljenje metastatske bolezni je paliativno, z namenom podaljšanja preživetja ob dobri kakovosti življenja. Ob tem upoštevamo pod-stadij metastatske bolezni, biomarkerje, simptome bolezni, splošno stanje bolnika in njegove sočasne bolezni.

Bolnike z melanomom zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi večje verjetnosti pojava novega primarnega melanoma spremljamo do 10 let.

Slika 1: Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo.



V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:

Kategorija 1 - splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni

Kategorija 2A - splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključuje klinične izkušnje

Kategorija 2B - delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključuje klinične izkušnje

Kategorija 3 - visoko nesoglasje o primernosti priporočila

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

Melanom je maligni tumor, ki vznikne iz melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). Nastala priporočila se nanašajo predvsem na odkrivanje in zdravljenje kožnega melanoma, razen v poglavjih, kjer je specifično navedena katera izmed drugih znanih oblik melanoma.

V času, ko se incidenca številnih malignomov zmanjšuje, pojavnost kožnega melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %. Kožni melanom predstavlja približno 5 % vseh kožnih rakov, odgovoren je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Predstavlja pomembno zdravstveno, družbeno in ekonomsko breme.

Po navedbah nekaterih avtorjev imajo moški 1,5-krat večje tveganje za nastanek melanoma kot ženske, medtem ko druge raziskave upoštevajo razlike v prevalenci pri obeh spolih v povezavi s starostjo. Incidenca pojavljanja kožnega melanoma do 40. leta je pri ženskah večja kot pri moških, do starosti 75 let pa je incidenca melanoma pri moških skoraj trikrat večja kot pri ženskah. Mediana starost za nastanek melanoma je 57 let.

Predilekcijska mesta za nastanek melanoma se razlikujejo glede na spol. Pri moških se melanom najpogosteje pojavlja na hrbtu in ramenih, pri ženskah na spodnjih okončinah.

Stopnja incidence melanoma se razlikuje glede na rasno pripadnost. Belci imajo približno 10-20-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma kot temnopolti.

Leta 2019 je bilo v Sloveniji potrjenih 636 novih primerov invazivnega melanoma kože.

PREVENTIVNI UKREPI

Za preprečevanje nastanka kožnega melanoma sta pomembna dva vidika: zmanjševanje vpliva zunanjih vzročnih dejavnikov

ter prepoznavanje in spremljanje oseb z večjim tveganjem za razvoj melanoma.

Tveganje za nastanek kožnega melanoma in drugih kožnih rakov znižamo ob upoštevanju pravil varne izpostavljenosti UV sevanju: izogibanje izpostavljanju sončni svetlobi v času med 10. in 16. uro, spremljanje UV indeksa, zaščiti kože z oblačili, pokrivalom, sončnimi očali, nanos širokospektralnih zaščitnih krem z zaščitnim faktorjem 50 (ne pa manj kot 30) vsaki 2 uri na izpostavljeno kožo, popolna opustitev rabe umetnih virov UV sevanja (solarij). Zelo pomembna je UV zaščita kože v otroški dobi.

Ljudem z večjim tveganjem za nastanek melanoma (več kot 50 melanocitnih nevusov, sindrom atipičnih nevusov, osebna anamneza malignomov kože, huda aktinična okvara kože) svetujemo redne letne preglede pri dermatologu.

Celotni populaciji priporočamo samopregledovanje kože, saj 50-75 % melanomov lahko odkrijejo bolniki sami ali njihovi svojci.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA KOŽE

Na nastanek kožnega melanoma vpliva več dejavnikov. Delimo jih na genetske in okoljske, pomembna pa je njihova medsebojna interakcija.

Ultravijolični sevanje

Najpomembnejši dejavnik okolja pri nastanku kožnega melanoma je UV sevanje, s katerim povezujemo kar 60-70 % kožnih melanomov. UVA žarki povzročijo okvaro DNK z mehanizmi oksidativnega stresa. UVB poškodba DNK pa se izrazi z nastankom pirimidinskih dimerov, sa UVB žarki stimulirajo migracijo vnetnih celic (makrofagov, nevtrofilcev) v kožo. Obe vrsti UV žarkov delujeta tudi imunosupresivno.

Tveganje za nastanek melanoma se poveča s številnostjo sončnih opeklin, opeklin v otroški dobi in opeklin z mehurji. Oseba, ki je utrpela sončne opekline, ima 2 x večje tveganje kot oseba, ki jih ni imela. Intermitentna intenzivna izpostavljenost UV žarkom poveča tveganje za nastanek melanoma na koži trupa in okončin. Kronična intenzivna izpostavljenost pa povečuje tveganje za melanom na glavi, vratu in zgornjih okončinah.

Povečano tveganje za nastanek melanoma najdemo tudi pri uporabnikih solarijev (do 20 x večje tveganje) in bolnikih, ki so bili zdravljeni s fototerapijo (UVA, PUVA).

Fototip kože

Osebe s svetleje pigmentirano poltjo, pegami, svetlimi očmi in lasmi (Fitzpatrick I in II) so ob nezaščiteni izpostavljenosti UV žarkom pogostejše opečene in imajo večje tveganje za nastanek kožnega melanoma. Osebe fototipa I imajo več kot 2 x povečano tveganje glede na fototip IV, fototip II ima 80 % večje tveganje, fototip III pa 70 % večje tveganje za nastanek melanoma.

Melanocitni nevusi

Ljudje z velikim številom melanocitnih nevusov imajo povečano tveganje za nastanek kožnega melanoma. Osebe z 81-100 nevusi naj bi imele pribl. 4.7-krat večjo verjetnost za nastanek melanoma, tisti z več kot 100 znamenji pa skoraj 7-krat večjo verjetnost.

Večina kožnih melanomov nastane de-novo, le pribl. 25 % jih nastane iz prej obstoječega melanocitnega nevusa.

Prisotnost atipičnih melanocitnih nevusov poveča verjetnost nastanka melanoma. O klinično atipičnem melanocitnem nevusu govorimo, kadar je nevus neenakomerno pigmentiran, večji od 6 mm, nepravilno oz. asimetrično oblikovan, zabrisanih robov. Osebe z dvema atipičnima nevusoma imajo tveganje večje za približno 2-krat. V primeru prisotnosti 5 atipičnih nevusov pa je tveganje 6-krat povečano glede na osebe brez atipičnih nevusov.

Osebe s sindromom atipičnih nevusov (veliko število nevusov, več atipičnih nevusov, neobičajno locirani nevusi – zadnjica, stopala, lasišče, dojke) imajo do 20-krat večje tveganje za razvoj kožnega melanoma.

Gigantski kongenitalni melanocitni nevusi (premer > 20 cm) pomenijo povečano tveganje za nastanek kožnega melanoma (3-18 %).

Osebe iz družin s povečanim tveganjem

Približno 7-15 % primerov melanoma se pojavlja v družinah. Deloma to pripisujemo podobnim vzorcem izpostavljanja UV žarkom in sorodnim fototipom kože v družini. Pomembno tveganje pa predstavlja tudi prisotnost določenih patogenih oblik zarodnih in/ali genov. Posameznika s tovrstno obremenitvijo pogosto prepoznamo po značilni družinski anamnezi.

Bolniki z genetsko nagnjenostjo za kožni melanom običajno zbolijo mlajši (pred 40 letom starosti), v družini je več posameznikov s kožnim melanomom in/ali rakom trebušne slinavke, bolniki s kožnim melanomom zbolijo večkrat (sinhrono ali metahrono).

V družinah s kožnim melanomom je najpogostejše prisotna patogene oblika visoko penetrantnega gena CDKN2A, redkeje pa BAP1 ali CDK4. Poleg tega predstavljajo večje tveganje tudi patogene oblike nekaterih nizko penetrantnih genov, kot so MC1R, TERT, MITF, PTEN.

Posamezniki iz družin z visokim tveganjem za kožni melanom lahko zbolijo tudi za rakom trebušne slinavke, rakom ledvic, dojk, astrocitomom, uvealnim melanomom, mezoteliomom.

Ob sumu na družinsko obliko kožnega melanoma bolnike napotimo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Somatske mutacije nekaterih navedenih genov so tudi del sodobne klasifikacije različnih vrst melanoma.

Nemelanomski rak kože

Najpogostejši obliki nemelanomskega raka kože sta bazalno-celični in ploščatocelični karcinom, ostale vrste kožnih rakov v tej skupini so redke. Predhodni nemelanomski rak kože pomeni pribl. 3-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma. Med obema naštetima vrstama glede velikosti tveganja ni pomembnejše razlike.

Imunosupresija

Večje tveganje za nastanek kožnega melanoma imajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli imunosupresivno zdravljenje, ter bolniki, ki imajo zaradi bolezni moteno delovanje imunskega sistema.

Genodermatoze

Genodermatoze so skupina prirojenih bolezni z značilno prizadetostjo kože, kjer gre praviloma za spremembo enega gena, okoljski dejavniki pa dodatno vplivajo na izraženost klinične slike. V primerjavi z zdravto populacijo se kožni melanom v sklopu nekaterih genodermatoz pojavlja veliko pogostejše (xeroderma pigmentosum, okulokutani albinizem).

IZRAČUN TVEGANJA ZA BOLNIKE Z MELANOMOM

ZA NASTANEK PRVEGA MELANOMA:

<https://www.melanomrisk.org.au/FirstMelLand>

ZA NASTANEK NASLEDNJIH MELANOMOV:

<https://www.melanomrisk.org.au/SubMelForm>

KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE

Zgodnje prepoznavanje melanoma je ključni dejavnik za boljši izid zdravljenja in znižanje umrljivosti zaradi kožnega melanoma. V primerjavi z drugimi raki lahko melanom na koži prepoznamo oz. nanj posumimo s povsem neinvazivnim pristopom. Diagnozo melanoma postavimo na osnovi anamneze, kliničnega ter dermatoskopskega pregleda in histopatološke preiskave.

Pri kliničnem pregledu iskanja sumljivih lezij si pomagamo s pregledom kože celega telesa in medsebojno primerjavo različnih lezij. Pri tem sta nam v pomoč 2 preprosti pravili:

- **ABCDE:** A (*angl. Asymmetry*), B (*angl. Border*), C (*angl. Colour*), D (*angl. Diameter*), E (*angl. Evolving*). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in/ali se spreminja. Omenjeno pravilo nam je v pomoč pri odkrivanju najpogostejših tipov melanoma – površinsko rastočega melanoma in lentigo maligna melanoma.
- Znak »grdega račka«, ki pomeni pigmentno lezijo, ki se bistveno razlikuje od drugih.

DERMATOSKOPIJA (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija kože)

Dermatoskopija je nujni del klinične obravnave bolnika s pigmentnimi lezijami na koži in/ali vidnih sluznicah. Gre za neinvazivno diagnostično metodo opazovanja pigmentnih in nepigmentnih kožnih lezij.

Dermatoskop sestavlja leča z vsaj desetkratno povečavo in sistem za osvetlitev. Pri klasični (kontaktni) dermatoskopiji moramo na opazovani predel nanesti tanko plast kontaktne tekočine (mineralno olje, alkohol, voda, ultrazvočni gel), ki prepreči odboj svetlobe s površine kože.

Novejši dermatoskopi z uporabo polarizirane svetlobe odstranijo odboj svetlobe s površine kože, zato uporaba kontaktne tekočine ni potrebna. Digitalna dermatoskopija omogoča računalniško shranjevanje dermatoskopskih slik in njihovo primerjavo ter z uporabo novejših tehnologij tudi njihovo analizo.

S pomočjo dermatoskopa prikažemo strukture v epidermisu, na dermoepidermalni meji in v zgornjem delu dermisa. Ocenjujemo simetričnost lezije, rob, barvo, pigmentno mrežo in številne

druge morfološke strukture. Obstajajo številni algoritmi za dermatoskopsko prepoznavanje melanoma, vendar so večinoma primerni za bolj izkušene dermoskopiste. Najpreprostejši algoritem je t. i. tritočkovni seznam (*angl. three point checklist*), kjer se upoštevajo tri merila: asimetričnost lezije, nepravilna pigmentna mreža in strukture modro-bele barve. V primeru, da ugotovimo vsaj dve od naštetih treh meril, je potrebno lezijo izrezati in histopatološko pregledati. Dermoskopija pomembno poveča diagnostično natančnost pri klinični oceni sumljivih lezij - izkušeni dermoskopisti dosegajo 89 % senzitivnost in 79 % specifičnost. Ne glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermatoskopija, ne smemo mimo dejstva, da približno 10 % melanomov nima tipičnih dermatoskopskih značilnosti. Posledično dermatoskopija ne sme in ne more spremeniti klinične odločitve o biopsiji ali eksciziji sumljive kožne lezije, zlasti v primeru, ko obstajajo anamnestični podatki o hitri spremembi lezije kljub odsotnosti specifičnih dermatoskopskih meril. Nodularne lezije, ki jih dermatoskopsko ne uspemo opredeliti, je potrebno izrezati in poslati na histopatološko preiskavo, ki je sicer potrebna tudi pri vseh ekscidiranih sumljivih kožnih tumorjih.

SPECIFIČNA MESTA

Melanom in-situ: proliferacija malignih celic je omejena na epidermis. Zanj je značilna le radialna faza rasti. Lahko ga najdemo kot predstopnjo površinsko rastočega, akralnega ali lentigo melanoma.

Glede na klinične in histološke značilnosti delimo **invazivni melanom** na štiri podtipе:

- **Površinsko rastoči melanom** (*angl. superficial spreading melanoma, SSM*) je najpogostejši podtip in predstavlja približno 70 % vseh melanomov. Povezan je z intermitentno izpostavljenostjo UV sevanju. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na nogah, pri moških na hrbtu. Vrh pojavljanja je med 40. in 60. letom. Lahko se pojavi de novo ali iz preeksistentnega melanocitnega nevusa.
- **Lentigo maligna melanom** (LMM) predstavlja 4-10 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV sevanju. Najpogosteje se pojavlja na aktinično okvarjeni koži glave in vratu in trupa pri starejših od 65 let. Do prehoda lentigo maligna (melanom in situ) v melanom lentigo maligna (invazivni melanom) lahko preteče 10-15 let.
- **Nodularni melanom** predstavlja približno 15 % vseh melanomov in je povezan z intermitentno izpostavljenostjo UV sevanju. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom, predvsem na trupu in okončinah, pogosteje pri moških. Zanj je značilna vertikalna rast, pogosto je ulceriran in v približno polovici primerov amelanotičen.
- **Akralni lentiginozni melanom** (ALM) predstavlja približno 5 % vseh melanomov pri belcih. Najpogosteje ga odkrijemo po 60. letu starosti. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog. Pri temnopoltih ljudeh je to predominantna lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki iz iste lokacije drugega uda.

REDKEJŠI PODTIPI MELANOMA

Mukozni melanom je redek (< 1 %). Pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici. Običajno je brez posebnih simptomov, zato ga odkrijemo pozno in je njegova prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato ob takih znakih vedno pomislimo na melanom, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

Subungualni melanom je pogosto težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji s področja nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematomi in glivična infekcija nohta. Posebni problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najpogosteje sta prizadeta nohta palcev rok in nog

Dezmoplastični melanom je redka varianta melanoma (1-4 %), ki jo klinično lahko zamenjamo za brazgotino, fibrom ali bazalnocelični karcinom. Zanj je tipičen blede rožnat vozlič na koži. Največkrat se pojavlja na soncu izpostavljeni koži glave, vratu in zgornjega dela hrbta. Histopatološko so karakteristične vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastičnih in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjemu varnostnemu robu glede na debelino tumorja.

Nevroidni melanom je težko prepoznavna oblika melanoma, saj klinično in histološko spominja na benigni dermalni nevus. Klinično gre za verukozne ali kupolasto oblikovane tumorje na trupu in proksimalnih delih okončin mlajših odraslih.

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni vznik dveh ali več primarnih tumorjev je sicer bolj izjema, metahrono pa vzniknejo novi primarni tumorji pri 5 % bolnikov. Multipli (metahroni) melanomi so sicer pogostejši pri bolnikih s številnimi atipičnimi nevusi, vendar lahko nastanejo pri kateremkoli bolniku z melanomom. Zdravljenje je odvisno od debeline vsakega posameznega melanoma. Nobeno sistemsko zdravljenje do sedaj ni vplivalo na nastanek drugega (ali naslednjega) melanoma.

Melanom v otroštvu je redek pri otrocih, mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično je možen pigmentirani Spitzov nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. V primeru diagnoze melanoma pri otroku je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Po potrditvi diagnoze se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

Melanom v nosečnosti - raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo, čeprav so nekateri avtorji navajali večjo debelino po Breslowu v nosečnosti odkritih kožnih melanomov. Nosečnost sama ne poslabša prognoze, ki je odvisna predvsem od globine invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je potrebno le-to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. V primeru zasevkov posteljice je potrebno novorojenčka vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki Ljubljana. Ker o varnosti sistemskega zdravljenja ob morebitni ponovitvi bolezni v času nosečnosti ni zanesljivih podatkov, ženskam po zaključenem zdravljenju kožnega melanoma debeline več kot 1.5 mm odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50 %). Zdravljenje primarnega melanoma in regionalnih zasevkov se sicer pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja.

Vsako bolnico obravnavamo individualno in multidisciplinarno. Vsi kirurški posegi so varni po zaključku prvega tromesečja nosečnosti, v zadnjem tromesečju pa jih tudi odložimo do predvidenega poroda. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

STADIJI MELANOMA KOŽE

Leta 1977 je izšla prva publikacija organizacije American Joint Committee on Cancer (AJCC), v kateri so skušali različne rake opredeliti glede na njihove anatomske lastnosti, kot so: obseg bolezni primarnega tumorja (T), prizadetost regionalnih bezgavk (N) ter prisotnost oddaljenih zasevkov (M). Skozi desetletja so klasifikacijo večkrat prenovili. Poleg anatomske so vključili tudi druge prognostične dejavnike (npr. število mitoz, LDH), saj so odkritja s področja zdravljenja raka pokazala, da zgolj anatomske opis bolezni ni vedno primerno orodje za primerjavo različnih zdravljenj ali opredelitev prognoze bolezni.

Še vedno je v veljavi leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual, ki je sledil že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma. Skupina tumorjev debeline < 1 mm po Breslowu je v 8. izdaji razdeljena na tumorje T1a, debeline < 0.8 mm brez ulceracije, ter tumorje T1b, debeline < 0.8 mm z ulceracijo, ali debeline 0.8–1.0 mm ne glede na prisotnost ulceracije. Število mitoz v tokratni izdaji ni vključeno v klasifikacijo tumorjev T1, a ostaja pomemben dejavnik razlikovanja prognostičnega pomena tumorjev T1–T4 in mora biti vedno navedeno v patohistološkem izvidu. Prav tako mora biti vedno opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, tj. odsotnost intaktnega epidermisa nad primarnim tumorjem s spremljajočimi reaktivnimi spremembami, ki ostaja eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov bolezni. Tudi tokratna izdaja ne vključuje globine invazije po Clarku, ki pa mora biti navedena v patohistološkem izvidu.

Zasevki regionalnih bezgavk, odkriti z biopsijo varovalne bezgavke, predhodno poimenovani kot mikrozasveki, so v 8. izdaji označeni z izrazom klinično okultni zasevki ter glede na število prizadetih bezgavk razvrščeni v kategorije N1a, N2a, N3a. Če bolniki po biopsiji varovalne bezgavke ne nadaljuje zdravljenja z limfadenektomijo, lahko odkrito bezgavko z zasevkom označimo kot pN1 (sn). Oznaka pN1 pa pomeni, da je bila opravljena tudi limfadenektomija, oznako (sn) tako opustimo.

Odkritje mikrosatelitov ob primarnem tumorju pomeni slabšo prognozo bolezni, primerljivo tisti ob klinično očitnih satelitih ali in-transit zasevkih kožnega melanoma. Če je katera od teh sprememb odkrita, bolezen opredelimo kot N1c, N2c, N3c glede na število sočasno obolelih bezgavk. Da poudarimo pomen vpliva lastnosti primarnega tumorja na prognozo bolezni, so avtorji tokrat uvedli še četrto podskupino III stadija, stadij IIID.

Ena pomembnejših novosti 8. izdaje je tudi uvedba dodatne skupine za uvrstitev bolnikov z zasevki centralnega živčnega sistema (CŽS), saj imajo ti bolniki primerjalno slabšo prognozo kot bolniki z oddaljenimi zasevki na drugih mestih. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d.

Raven serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, zvišano vrednost označimo kot podskupino posameznih opredelitev oddaljenih zasevkov. Normalne vrednosti LDH označimo z "0", povišano vrednost serumskega LDH pa z "1". Vse bolnike z oddaljenimi zasevki lahko zdaj razvrstimo glede na anatomsko lokacijo zasevkov in vrednost LDH. Tabela 1 prikazuje opredelitev TNM kožnega melanoma.

Tabela 2 prikazuje klinične in patološke stadije kožnega melanoma, opredeljene po 8. izdaji AJCC Cancer Staging Manual.

Tabela 1: Klasifikacija TNM kožnega melanoma.

PRIMARNI TUMOR		
T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
Tx (primarnega tumorja ni mogoče oceniti)		
T0 primarnega tumorja ni (origo ignota)		
T1	≤ 1.0 mm	neopredeljena ali neznana
T1a	< 0.8 mm	ne
B	< 0.8 0.8 – 1.0 mm	da z ali brez ulceracije
T2	> 1.0 – 2.0 mm	neopredeljena ali neznana
T2	>1.0 – 2.0 mm	ne
B	>1.0 – 2.0 mm	da
T3	>2.0 – 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T3a	>2.0 – 4.0 mm	ne
B	> 2.0 – 4.0 mm	da
T4	> 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T4a	> 4.0 mm	ne
B		da

REGIONALNE BEZGAVKE IN LIMFATIČNI RAZSOJ		
N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	In-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti
Nx (regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti)		
N0 zasevki regionalnih bezgavk niso odkriti		ne
N1	1 bezgavka ali neg bezgavke in prisotni mikrosateliti	da, brez prizadete bezgavke
N1a	klinično okulten zasevek 1 bezgavke (po SNB)	ne
N1b	klinično odkrit zasevek 1 bezgavke	ne
N1c	ni zasevka bezgavke	da
N2	2-3 bezgavke ali 1 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N2a	klinično okultni zasevki v 2-3 bezgavkah	ne
N2b	klinično odkrit zasevek 2-3 bezgavk	ne
N2c	klinično okulten ali klinični odkrit zasevek 1 bezgavke	da
N3	≥ 4 bezgavke ali ≥ 2 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti, ali konglomerat zraščениh bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N3a	klinično okultni zasevki v ≥ 4 bezgavkah	ne
N3b	klinično odkriti zasevki v ≥ 4 ali konglomerat zraščениh bezgavk	ne
N3c	klinično okultni ali klinično odkriti zasevki v ≥ 2 ali konglomerat zraščениh bezgavk	da

ODDALJENI ZASEVKI		
M klasifikacija	Mesto zasevkov	Serumska LDH
M0 ni zasevkov		
M1 oddaljeni zasevki		
M1a	koža, podkožje, bezgavke	ni določena
M1a (0)		ni zvišana
M1a (1)		zvišana
M1b	pljuča	ni določena
M1b (0)		ni zvišana
M1b (1)		zvišana
M1c	visceralni organi	ni določena
M1c (0)		ni zvišana
M1c (1)		zvišana
M1d	CŽS	ni določena
M1d (0)		ni zvišana
M1d (1)		zvišana

Tabela 2: Stadiji melanoma kože.

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
O	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
	-	-	-	T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	-	-	-
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	katerikoli T, Tis	≥N1	M0	-	-	-
IIB				T0	N1b, N1c	M0
IIIC				T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIIA				T1a/b-T2a	N1a ali N2a	M0
IIIB				T1a/b-T2a	N1b/c ali N2b	M0
				T2b ali T3a	N1a-N2b	M0
IIIC				T1a-T3a	N2c ali N3a/b/c	M0
				T3b ali T4a	katerikoli N≥N1	M0
				T4b	N1a-N2c	M0
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	katerikoli T			katerikoli T, Tis	katerikoli N	M1

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom se s časom izboljšuje; petletno preživetje bolnikov, zbolelih v zadnjih letih, že presega 90 %. Izboljšanje preživetja lahko razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, ki je povezano predvsem z večjo osveščenostjo prebivalstva, ter dobro dostopnostjo do diagnostike in zdravljenja. Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 kažejo, da je čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov s kožnim melanomom nekoliko pod evropskim povprečjem.

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na starost bolnika in na razširjenost tumorja ob diagnozi, ki ga merimo z debelino po Breslowu, ulceracijo ter številom mitoz/mm². Ženske preživijo nekoliko dlje, vendar v zadnjih letih ta razlika ni več značilna. Najkrajše preživetje je pri osebah, ki so ob diagnozi starejše od 75 let, značilno boljše pa pri tistih, ki so ob diagnozi mlajši od 50 let. Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže Tabela 3. Petletno čisto preživetje bolnikov, zbolelih z omejenim stadijem, je skoraj 100-odstotno, tistih z razširjenim stadijem je 61-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 31-odstotno.

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisni (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben standardiziran (popoln in naveden v dogovorjenih kategorijah) histopatološki izvid. Standardiziran izvid v sinoptični obliki je obvezen za vse ustanove, ki sodelujejo pri diagnostiki in zdravljenju bolnikov z melanomom kože, in je predstavljen v tabeli 4.

PROTOKOL ZA BIOPSIJO VAROVALNE BEZGAVKE

Fiksirano bezgavko izmerimo v treh dimenzijah. Narežemo jo pravokotno na najdaljšo os na 2 mm debele rezine. Opišemo rezno ploskev (barva, zamaščenost, morebitna obarvanost z barvilom, prisotnost suspektnih sprememb ...).

Vsako rezino bezgavke, obrnjeno na rezno ploskev, položimo v kaseto (do tri rezine v kaseto).

V laboratoriju naslednji dan iz vsakega parafinskega bloka odrežejo tri rezine, med katerimi je 50 µm globine. Prvo pobarvajo s hematoksilinom in eozinom (H&E), drugo s S-100 in tretjo s HMB-45 (S-100 in HMB-45 sta imunohistokemični (IHK) barvanji). Na IHK stekelci odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog po pregledu vseh rezin, pobarvanih po protokolu, ne najde zasevka, pri čemer morajo biti preparati tehnično ustrezni, zaključí, da v bezgavki ni zasevka. Opiše morebitne druge spremembe, npr. nevusne in ostale inkluzije.

Če preparati tehnično niso ustrezni, jih je potrebno ponovno odrezati, pobarvati in pregledati.

Kadar v pregledanih bezgavkah ni prepričljivega zasevka, so pa za zasevek suspektne celice, vidne v HE ali IHK preparatih, patolog naroči dodatne globine in/ali IHK barvanja. Molekularno-genetske metode v analizi varovalne bezgavke pri melanomu zaenkrat ne uporabljamo.

Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu mora vsebovati podatke o številu odvzetih varovalnih bezgavk, lokaciji (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna), velikosti in morebitnem ekstrapodalnem širjenju zasevka.

Tabela 3: Eno, tri in petletno opazovano preživetje s 95 % intervalom zaupanja (IZ) glede na stadij melanoma, Slovenija, 2017–2021.

Stadij UICC	Število bolnikov	1-letno preživetje 95% IZ	3-letno preživetje 95% IZ	5-letno preživetje 95% IZ
Vsi stadiji	4763	95,4 (94,8–96,0)	87,4 (86,4–88,4)	81,3 (80,0–82,7)
0 (In situ)	1610	98,9 (98,4–99,4)	95,7 (94,6–96,7)	92,0 (90,3–93,7)
IA	1537	99,0 (98,5–99,5)	95,4 (94,3–96,5)	92,1 (90,4–93,8)
IB	385	99,2 (98,3–100,0)	94,2 (91,7–96,7)	89,4 (85,7–93,3)
IIA	237	95,8 (93,3–98,4)	86,7 (82,3–91,4)	71,6 (63,8–80,4)
IIB	187	95,7 (92,9–98,7)	80,7 (75,1–86,8)	64,2 (56,3–73,3)
IIC	183	85,2 (80,3–90,5)	58,2 (51,3–66,0)	43,4 (35,4–53,1)
IIIA	49	100,0 (100,0–100,0)	81,8 (70,4–95,1)	74,6 (61,2–91,0)
IIIB	103	95,1 (91,1–99,4)	73,9 (65,3–83,6)	66,9 (57,0–78,4)
IIIC	262	86,6 (82,6–90,9)	57,8 (51,8–64,6)	43,8 (37,1–51,7)
IIID	40	65,0 (51,8–81,6)	27,2 (15,5–47,7)	19,4 (9,3–40,4)
IV	84	51,2 (41,5–63,1)	24,5 (16,5–36,2)	20,3 (12,7–32,5)
Neznano	86	50,0 (40,5–61,8)	37,2 (28,2–48,9)	26,8 (17,3–41,4)

Tabela 4: Standardizirani patološki izvid za melanom kože.

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Koža, lokacija	Šifrant lokacij	Navedi čim bolj natančno lokacijo (ta mora biti navedena na napotnici za histopatološko preiskavo).
Način odvzema:	Ekscizija	
	Shave	
	Punch biopsija	
	Incizijska biopsija	
	Drugo	Navedi
Tip melanoma:	Površinsko rastoči	
	Lentigo maligna (invazivni melanom)	
	Nodularni	
	Akralni	
	Dezmoplastični, čisti	Več kot 90% dezmoplastične komponente.
	Dezmoplastični, mešani	Manj kot 90% dezmoplastične komponente, ostali epitelioidni in/ ali vretenasti.
	Dezmoplastični, nevrotropni	
	Nevoidni	
	Spitz melanom (maligni Spitz tumor)	Zahtevana molekularna potrditev. Odsvetovana uporaba izraza »spitzoidni«.
	Vzniknil v blue melanocitnem nevusu (>blue< melanom)	Zahtevana molekularna potrditev ali dokaz preeksistentnega blue melanocitnega nevusa.
	Melanom z aktivacijo poti WNT* (vzniknil v globoko penetrirajočem melanocitnem nevusu, »DPN<< melanom)	Zahtevana molekularna potrditev.
	Drugo	Navedi npr. rabdoidni, miksoidni, drobnocelični ...
Nivo invazije (Clark):	2	
	3.	
	4.	
	5.	
	Ni mogoče določiti	Pojasni, zakaj.
Globina invazije -Breslow [mm]:	0,1-x na 0,1	Na 0,1 mm natančno (zaokrožitev 0,56=0,6 mm; 0,54=0,5 mm). Če meritev ni zanesljiva, izberi čim bolj natančno vrednost in v opombo navedi omejitve izmerjene debeline. Npr. najmanj 1,2 mm. Ker sega melanom fokalno v globoki rob, je izmerjena globina invazije verjetno podcenjena.
	Ni mogoče določiti	Navedi, zakaj.
Radialna rast:	Odsotna	
	Prisotna, površinsko rastočega tipa	
	Prisotna, tipa lentigo maligna	
	Prisotna, akralnega tipa	
	risotna, neopredeljenega tipa	Navedi, zakaj.
	Ni mogoče opredeliti	Navedi, zakaj radialne rasti ni mogoče opredeliti.
Vertikalna rast:	Odsotna	
	Prisotna, epitelioidnoceličnega tipa	
	Prisotna, vretenastoceličnega tipa	
	Prisotna, mešanega (epitelioidnoceličnega in vretenastega tipa)	
	Ni mogoče opredeliti	Navedi, zakaj vertikalne rasti ni mogoče opredeliti.
Ulceracija:	Odsotna	
	Prisotna	
	Ni mogoče opredeliti	Navedi, zakaj prisotnosti ulceracije ni mogoče opredeliti.
Največji premer ulceracije [mm]:	0,1-100 na 0,1	
Število mitoz na 1 mm²:	0-100, na 1	Izrazi s celo številko, preštej število mitoz na 1 mm² velikem področju z največjo gostoto mitoz.
	Ni mogoče določiti	Pojasni, zakaj.

Pigmentacija tumorja:	Odsotna	
	Blaga do zmerna	
	Močna	
Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju:	Odsoten	
	Znaten (>>brisk<<)	'brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija celotnega tumorja
	Blag (>>non-brisk<<)	'non brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju, fokalno ali multifokalno.
Regresija:	Odsotna	
	Prisotna	Če sega v rob, to navedi v izvidu; na tem mestu ali pri oceni kirurških robov.
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	Navedi, zakaj regresije ni mogoče oceniti.
Limfovaskularna invazija:	Odsotna	Se nanaša na oboje, tumorsko limfangiozo in invazijo v krvne žile.
	Prisotna v tumorju	
	Prisotna izven tumorja	
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	Pojasni, zakaj.
Perinevralna invazija:	Odsotna	
	Prisotna	Če je smiselno, navedi obseg.
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	Pojasni, zakaj.
Satelitski infiltrati:	Odsotni	
	Prisotni	Navedi število infiltratov, mesto infiltratov, velikost infiltratov, debelino melanoma skupaj z najglobljim infiltratom.
	Ni mogoče oceniti	Navedi, zakaj.
Spremljajoči melanocitni nevus:	Odsoten	
	Prisoten	
	Ni mogoče oceniti	Navedi, zakaj.
Vrsta spremljajočega melanocitnega nevusa:		
	Mešani (compound) običajni	
	Dermalni običajni	
	Junkcijski displastični	
	Mešani (compound) displastični	
	Mešani (compound) kongenitalni	
	Dermalni kongenitalni	
	Kombinirani	Navedi posamezne komponente v kombiniranem nevusu.
	Drugo	Navedi.
Oddaljenost melanoma in situ od stranskega kirurškega roba [mm]:	Melanom in situ sega v stranski rob	
	0,1-100 na 0,1	Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm; če melanom in situ ne sega lateralneje od invazivnega melanoma, navedi enako oddaljenost kot za invazivni melanom.
	Ocena ni relevantna	Navedi zakaj, če je to smiselno.
	Ni mogoče določiti	Navedi, zakaj.
Oddaljenost invazivnega melanoma od stranskega kirurškega roba [mm]:	Invazivni melanom sega v stranski rob	
	0,1-100 na 0,1	Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.
	Ni mogoče določiti	Navedi, zakaj.

Oddaljenost melanocitnega nevusa od stranskega kirurškega roba [mm]:	Melanocitni nevus sega v stranski rob.	
	0,1-100 na 0,1	Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.
	Ni mogoče določiti	Navedi, zakaj.
Oddaljenost invazivnega melanoma od globokega kirurškega roba [mm]:	Invazivni melanom sega globoki rob.	
	0,1-50 na 0,1	Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.
	Ni mogoče določiti	Navedi, zakaj.
Kategorija T tumorskega stadija:	pT1.	
	pT1a.	
	pT1b.	
	pT2.	
	pT2a.	
	pT2b.	
	pT3.	
	pT3a.	
	pT3b.	
	pT4.	
	pT4a.	
	pT4b.	
	pTx.	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.
	pT0.	Primarnega tumorja ni (origo ignota).
Druge spremembe:	Odsotne	
	Prisotne	Navedi druge spremembe, npr. predeli aktinične keratoze in solarnega lentiga.
Imunohistokemična preiskava na mutirano beljakovino BRAFV600E:	Mutacija prisotna	
	Mutacija odsotna	
	Analiza ni bila opravljena.	
	Analiza ni bila uspešna	
	Ni možna zanesljiva interpretacija imunohistokemične reakcije	Navedi, zakaj.
Opravljene druge imunohistokemične preiskave:	Ne	
	Da	
Imunofenotip melanoma:	Tekst	Navedi (le) relevantne rezultate na čim bolj jedrnat način, npr: PRAME + (90%), p16 mozaični vzorec izražanja.
Rezultati molekularnogenetske analize*:	Analiza ni bila opravljena/ni indicirana	*Opcijsko, kadar je molekularnogenetska analiza indicirana klinično/terapevtsko ali diagnostično (indicira patolog) zaradi zanesljive potrditve melanoma ali opredelitve njegovega tipa.
	Analiza ni možna	Navedi razlog, npr. v vzorcu je premalo melanomskih celic za zanesljivo analizo.
	Navedi ugotovljene spremembe	Navedi natančne podatke analize

PROTOKOL ZA DISEKCIJO BEZGAVK PRI MELANOMU

Vzorec stehtamo, izmerimo in opišemo. Opišemo morebiten ekscizat kože in spremembe na njem (npr. brazgotina, pigmentne in druge lezije ...).

Disekcije bezgavk praviloma režemo nefiksirane. Iz maščevja izoliramo vse vozliče, ki bi lahko bili bezgavke. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo površino in morebitno režno ploskev.

Vse izolirane vozliče položimo v tkivne kasete. Vozliče, večje od 0.5 cm v najmanjšem premeru, prerežemo na polovico oz. na ustrezno število rezin in jih položimo v primerno število kaset.

Jasno vidne metastatske bezgavke in pakete metastatskih bezgavk prečno narežemo in odvzamemo reprezentativne vzorce. Odvzamemo vzorce z mest, suspektnih za ekстранodalno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekстранodalnega širjenja, odvzamemo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk oz. sploh ne identificiramo bezgavk, odvzamemo ustrezno število naključnih vzorcev maščevja.

Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka in morebitnem ekстранodalnem širjenju zasevka.

PROTOKOL ZA DISEKCIJO BEZGAVK PRI MELANOMU PO NEOADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

Vsi resektati bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju morajo biti opremljeni s spremno dokumentacijo, iz katere je razviden tip in trajanje neoadjuvantnega zdravljenja. Patologu morajo biti dostopni podatki o izhodiščnem kliničnem stadiju bezgavk, velikosti metastatskih/suspektnih bezgavk ter kliničnem in radiološkem odgovoru na zdravljenje. Vzorec mora biti orientiran, na mesto predhodne biopsije označevalca/markerja mora biti vstavljena markacijska žička.

Makroskopski pregled:

Vzorec stehtamo, izmerimo in opišemo. Upoštevamo orientacijo. Opišemo ekscizat kože in spremembe na njem (npr. brazgotina, pigmentne in druge lezije ...) ter prisotnost in lego markacijske žičke, ki označuje mesto biopsije pred neoadjuvantnim zdravljenjem. Opišemo makroskopsko vidne reaktivne spremembe po neoadjuvantnem zdravljenju in jih izmerimo.

Disekcije bezgavk praviloma narezujemo nefiksirane. Iz maščevja izoliramo vse vozliče, ki bi lahko bili bezgavke, vse tumorske vozliče in vse pakete metastatskih bezgavk. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo njihovo površino in režno ploskev.

Tabela 5: Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu.

Parameter	Vrednost parametra	Opombe/navodila
Število odvzetih varovalnih bezgavk:		
Število metastatskih varovalnih bezgavk:	__mm.	
Lokacija metastaz:	Subkapsularna	
	Parenhimska	
	Multifokalna	
	Kombinirana	
	Ekstenzivna	
Velikost največje metastaze:		
Ekстранodalno širjenje metastaze:	Prisotno	
	Odsotno	
	Ni možno oceniti	

Tabela 6: Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk pri melanomu.

Parameter	Vrednost parametra	Opombe/navodila
Število izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk:		
Število metastatskih bezgavk:		
Velikost največjega zasevka:	__mm.	
Ekстранodalno širjenje zasevka:	Prisotno	
	Odsotno	
	Ni mogoče oceniti	

Odvzem vzorcev

Patolog se na podlagi števila izoliranih vozličev, njihove velikosti, velikosti resektata, prisotnosti in obsežnosti regresivnih sprememb, kliničnih in radioloških podatkov odloči, koliko vzorcev iz posamezne bezgavke ali tumorskega nodusa bo odvzel.

Zaželeno je, da bezgavke, manjše od 5 cm v najdaljšem premeru, narežemo na 3–4 mm debele rezine in jih vzorčimo v celoti.

Iz bezgavk, večjih od 5 cm v najdaljšem premeru, odvajamo reprezentativne vzorce. Število vzorcev je odvisno od velikosti bezgavk ter prisotnosti in obsežnosti viabilnega tumorja, regresivnih sprememb in/ali nekroze. Priporočeno je vzorčiti eno celo rezo ploskev na 1 cm najdaljšega premera bezgavke ali vsaj eno do dve reprezentativni celi rezni ploskvi, odvisno od velikosti bezgavke/paketa bezgavk.

Odvzamemo vzorce z mest, suspektnih za ekstrakapsularno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektne ekstrakapsularnega širjenja, odvajamo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk, oz. identificiramo zgolj nekroze in/ali regresivne spremembe, odvajamo ustrezno število reprezentativnih vzorcev teh sprememb in maščevja.

Histopatološke spremembe v metastatskih bezgavkah po neoadjuvantnem zdravljenju melanoma

Histološke spremembe se nekoliko razlikujejo glede na tip zdravljenja.

Zdravljenje z BRAF/MEK inhibitorji:

Pri popolnem patološkem odgovoru prevladujeta hialinizirana fibroza in tumorska melanoza ali mešanica obeh. Hialinizirano fibrozo predstavlja homogen, blede eozinofilni kolagen, ki zabriše strukturo bezgavke in s katerim se nadomesti tkivo zasevka. Tumorska melanoza pomeni nadomeščanje tkiva bezgavke s plažami melanofagov, ki zabrišejo tkivo bezgavke. Običajno jo spremljata koagulacijska nekroza in fibroza.

Pri delnem patološkem odgovoru je opisanim spremembam pridruženo različno obsežno tumorsko tkivo.

Zdravljenje z zaviralci nadzornih imunskih točk:

Prevladuje vnetna infiltracija z zmernim do izrazitim infiltratom, ki ga sestavljajo tumor infiltrirajoči limfociti, plazmatke, limfoidni agregati in makrofagi. Prisotne so tudi spremembe, značilne za procese celjenja, tj. celularna fibroza in neovaskularizacija. Spremembe so najizrazitejše na periferiji rezidualnega tumorja, zato je ključnega pomena vzorčenje celotne rezne ploskve rezidualnega tumorja!

Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju:

Izvid mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka oz. regresivnih sprememb, morebitnem ekstrakapsularnem širjenju zasevka oz. regresivnih sprememb ter oceno učinka neoadjuvantnega zdravljenja.

Patolog mora oceniti delež ležišča tumorja, ki ga zajema viabilen tumor, ter deleže tumorske nekroze, melanoze, vnetnega infiltrata in fibroze. Na osnovi teh podatkov izračuna delež rezidualnega viabilnega tumorja kot razmerje med površino rezidualnega via-

bilnega tumorja in celotno pregledano površino ležišča tumorja.

Ležišče tumorja je definirano kot področje tkiva, ki ga zajema viabilen tumor ali regresivne spremembe (nekroza, melanofagi, fibroza, vnetje). Če je (bil) tumor v več bezgavkah, seštejemo površino vseh viabilnih tumorskih depozitov in rezultat delimo z vsoto površine ležišč tumorja iz vseh prizadetih bezgavk.

Rutinska uporaba IHK barvanj za odkrivanje zasevkov ni potrebna. Uporabimo jih le v primeru suma na zasevek. Priporočljiva je uporaba protitelesa proti antigenu SOX10.

Popoln patološki odgovor (pathologic complete response, pCR) je definiran kot popolna odsotnost rezidualnega viabilnega tumorja.

Če je prisoten rezidualen viabilen tumor, navedemo njegov delež (glej zgoraj!).

Skoraj popoln patološki odgovor (near pCR) je definiran kot prisotnost < 10 % rezidualnega viabilnega tumorja v ležišču tumorja.

Delen patološki odgovor (partial pathologic response, pPR) je definiran kot < 50 % rezidualnega viabilnega tumorja v ležišču tumorja.

Tabela 7: Standardizirani patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju, kadar je rezidualni viabilni tumor prisoten.

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Število vseh izoliranih bezgavk:		
Število metastatskih bezgavk:		
Velikost največjega tumorskega depozita:	___x___ mm.	Priporočena mikroskopska izmera največjega kontinuiranega skupka tumorskih celic.
Lokacija največjega tumorskega depozita:	Subkapsularna	
	Intraparenhimska	
Ekstrakapsularno širjenje tumorskih depozitov:	Prisotno	
	Odsotno	
Viabilnost melanoma:	V vzorcih je viabilen melanoma.	
	V vzorcih je delno viabilen melanoma.	
Delež viabilnega melanoma:	___%	
Tumorska melanoza:	Prisotna	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema tumorska melanoza in/ali pigmentirani makrofagi.
	Odsotna	
Delež tumorske melanoze:	___%	
Tumorska nekroza:	Prisotna	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema tumorska nekroza.
	Odsotna	
Delež tumorske nekroze:	___%	
Prisotnost fibroze:	Prisotna	
	Odsotna	
Delež fibroze:	___%	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema fibroza.
Prisotnost fibroinflamatorne strome:	Prisotna	
	Odsotna	
Delež fibroinflamatorne strome:		Delež ležišča tumorja, ki ga zajema fibroinflamatorna stroma.

Tabela 8: Standardizirani patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju, kadar ni viabilnega rezidualnega tumorja.

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Število vseh izoliranih bezgavk:		
Število bezgavk z regresivnimi spremembami:		Število bezgavk s fibrozo in/ali noduliranimi agregati pigmentiranih makrofagov in/ali popolnoma nekrotičnimi zasevki povsem regrediranega melanoma
Velikost največjega fokusa regresivnih sprememb:	___x___ mm.	Največji premer regrediranega/ nekrotičnega melanoma, priporočen makroskopski premer.
Lokacija regresivnih sprememb:	Subkapsularna	
	Intraparenhimska	
Ekstrakapsularno širjenje regresivnih sprememb:	Prisotno	
	Odsotno	
Komentar:	V vzorcih ni viabilnega melanoma.	

Tabela 9: Razdelitev melanomov glede na epidemiološke, klinične, patološke in najpogostejše genetske značilnosti (povzeto po Garbe et al. in Elder et al.).

Tip izpostavljenosti UV-sevanju oz. KSO	Podtip melanoma	Geni, v katerih so patogene različice (PV)
Nizka	Površinsko rastoči tip	BRAF ^a (V600E, V600K) ali NRAS ^a , CDKN2A ^b , TP53 ^b , PTEN ^b , promotor TERT, komponente SWI/SNF kompleksa
Visoka	Lentigo maligna melanom	NRAS ^a , BRAF ^a (ne V600E), KIT ^a , NF1 ^b , CDKN2A ^b , TP53 ^b , PTEN ^b , RAC1 ^a , promotor TERT
	Dezmoplastični melanom	NF1 ^b , ERBB2 ^c , MAP2K1 ^c , MAP3K1 ^c , BRAF ^c , EGFR ^c , MET ^c , NRAS ^a , PIK3CA ^a , PTPN11 ^a , promotor TERT, komponente SWI/SNF kompleksa
Nizka ali brez izpostavljenosti UV-sevanju ali variabilna/incidentalna izpostavljenost	Spitz melanom	HRAS ^a , ROS1 ^d , NTRK1 ^d , NTRK3 ^d , ALK ^d , RET ^d , MET ^d , BRAF ^d , CDKN2A ^b
	Akralni melanom	NRAS ^a , KIT ^a , NF1 ^b , NTRK3 ^d , ALK ^d
	Mukozni melanom	KIT ^a , NRAS ^a , KRAS ^a , BRAF ^a , NF1 ^a , SPRED1 ^b , CDKN2A ^b , CCND1 ^c , CDK4 ^c , MDM2 ^c
	Melanom uvee	GNAQ ^a , GNA11 ^a , CYSLTR2 ^a , PLCB4 ^a , BAP1 ^b
	Melanom, vzniknil v kongenitalnem melanocitnem nevusu	NRAS ^a , BRAF ^a (V600E), BRAF ^d
	Melanom, vzniknil v blue nevusu	GNAQ ^a , GNA11 ^a , CYSLTR2 ^a , BAP1 ^b , SF3B1 ^e , EIF1AX ^e

KSO – kumulativna solarna okvara, SWI/SNF – SWItch/Sucrose Non Fermentable kompleks za remodelacijo kromatina

- ^a – aktivirajoče PV (patogene različice)
- ^b – inaktivirajoče PV
- ^c – amplifikacije
- ^d – preureditve
- ^e – PV, ki povzroči spremembo funkcije proteina

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih z melanomom kože zaradi tveganja za sočasno prisotne zasevke v regionalnih bezgavkah ali sistemski razsoj bolezni in pred multidisciplinarnim načrtovanjem zdravljenja svetujemo slikovne zamejitvene preiskave v skladu z navedenimi opredelitvami:

a) Stadij IA - dodatne zamejitvene preiskave niso potrebne.

b) Stadij IB

Pri bolnikih s stadijem IB je priporočljivo opraviti ultrazvok lokoregionalnih bezgavčnih lož s citološko punkcijo v primeru sumljivih bezgavk.

V primeru klinično in ultrazvočno negativnih patoloških bezgavk se opravi biopsija varovalne bezgavke (SNB).

Druga slikovna diagnostika v tej fazi ni potrebna.

Citološka punkcija pozitivne bezgavke lahko prepreči bolj invazivno operacijo SNB in omogoča, da se bolnika vključi v klinične raziskave, namenjene neoadjuvantnemu zdravljenju.

c) Stadij II (pT2b - pT4)

Pri bolnikih stadija II je število pozitivnih izvidov (prisotni oddaljeni zasevki), ugotovljenih s pomočjo slikovne diagnostike, dokaj nizko. V primeru sumljivih bezgavk je potrebno opraviti ultrazvok lokoregionalnih bezgavčnih lož s citološko punkcijo.

Poročajo o nizki in variabilni senzitivnosti preiskave PET/CT v razponu od 0 do 67 %, z nekoliko boljšo specifičnostjo od 77 % do 100 %; tem bolnikom tako PET/CT ne svetujemo. Več študij je namreč potrdilo, da PET/CT pri bolnikih stadija II ne prinaša dodane vrednosti.

Dodatna slikovna diagnostika prihaja v poštev le pri bolnikih stadija IIC (pT4b), pri katerih je prognoza nekoliko slabša.

PET-CT celega telesa lahko nadomestimo s CT s KS prsnega koša in trebuha z medenico. Pri bolnikih s primarnim malignim melanomom na glavi ali na vratu lahko opravimo tudi CT vratu., PET/CT pa je izhodišče za morebitna prihodnja slikanja.

d) Stadij III

Pri bolnikih s klinično sumljivimi bezgavkami je potrebno opraviti UZ z morebitno UZ vodeno punkcijo. Pri bolnikih s potrjenimi patološkimi bezgavkami ali z in-transit/satelitskimi zasevki je priporočljivo opraviti PET/CT celega telesa. Posebno pri bolnikih s kožnim melanomom na področju okončin so lahko na PET/CT preiskavi vidni nodularni metastatski mehko tkivni depoziti, ki bi jih s CT preiskavo ali s kliničnim pregledom lahko spregledali. V primeru pozitivnega izvida – bolniki stadija III ($\geq N1$) – se tako vedno svetuje dodatna slikovna diagnostika bodisi s PET-CT ali s CT vratu, toraksa in abdomna s KS ali s PET/CT preiskavo ter MR glave za izključitev možganskih zasevkov. MRI glave opravimo predvsem na podlagi kliničnega suma razsoja v CZS.

Izjemo predstavljajo bolniki s stadijem III ob mikrozasevku v bezgavkah - stadij IIIA (N1a in N2a) – pri katerih naj bi bila pojavnost oddaljenih zasevkov nizka ($< 2\%$), zato je potreba po dodatni slikovni diagnostiki pri njih vprašljiva.

e) Stadij IV in simptomatska bolezen

Pri bolnikih z ugotovljenimi zasevki ali s sumom na sistemske zasevke je potrebno natančno zamejiti bolezen ter opredeliti obseg bolezni in velikost tumorskega bremena. Svetovana je dodatna slikovna diagnostika s CT s KS ali s PET/CT celega telesa ter MR glave. Pri teh bolnikih je potrebna tudi določitev vrednosti serumske LDH.

Nekateri avtorji priporočajo izhodiščno CT preiskavo tudi zaradi lažjega spremljanja učinka zdravljenja v prihodnje, posebno pri uporabi imunoterapije.

Preiskava PET/CT prihaja v poštev predvsem za izključevanje drugih oddaljenih zasevkov, v primeru potencialno resektabilne bolezni. S pomočjo preiskave PET/CT je namreč možno odkriti za zasevke najbolj sumljive hipermetabolične lezije, te pa je potrebno naknadno opredeliti s ciljno biopsijo.

Pred začetkom zdravljenja je potrebna predstavitev bolnikove dokumentacije na multidisciplinarnem konziliju.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurška biopsija pigmentne lezije

Kirurško biopsijo kožnega tumorja napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Preventivne ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij niso indicirane.

Kirurška biopsija pigmentne lezije naj bo vretenasta ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2-5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj 2-5 mm zadostuje za odstranitev benigne lezije (5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, če je le-ta indicirana. Vretenasto ekscizijo orientiramo tako, da izrez omogoča primarno zaprtje rane ob morebitni reeksciziji z optimalnim estetskim učinkom in ne moti limfne drenaže. Na okončinah jo zato orientiramo vzporedno z limfno drenažo. Zgolj popolna ekscizija pigmentnega lezije omogoča ustrezno patohistološko opredelitev spremembe.

Izjemoma lahko za potrditev diagnoze napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo velikih suspektih pigmentnih lezij, kjer bi ekscizija celotne lezije povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu, stopalu, dlani). Pri tem moramo biti pozorni, da opravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da biopsija zajema celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Anestezija: lokalna, regionalna.

Poseg opravi: spec. splošne kirurgije, plastične kirurgije, dermatolog ali kirurg onkolog.

Časovni interval: ≤ 4 tedne po postavitvi klinične diagnoze.

Patohistološki pregled vzorca biopsije: ≤ 3 tednih izvid.

Kirurško zdravljenje primarnega kožnega melanoma

Zdravljenje primarnega kožnega melanoma je kirurško - ekscizija celotne lezije z varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od globine invazije primarnega tumorja. V skladu s trenutno veljavnimi mednarodnimi priporočili so lateralni varnostni robovi naslednji:

- in situ kožni melanom 5 mm,
- kožni melanom Breslow < 2 mm rob 1 cm,
- kožni melanom Breslow > 2 mm rob 2 cm.

Pri večji globini invazije (debelina po Breslow) širši rob ni priporočen.

Kirurško zdravljenje poteka ob ustrezni predstavitvi in bolnikovem informiranem pristanku.

Varnostni rob v globino ni tako natančno opredeljen kot lateralni varnostni rob. Glede na anatomske lego primarnega kožnega melanoma je lahko enak lateralnemu varnostnemu robu na mestih, kjer imamo dovolj podkožnega tkiva (npr. na trebuhu), na mestih z manj podkožnega tkiva pa naj sega do globoke fascije. Ekscizija pod globoko fascijo ni potrebna. Pri vseh kožnih melanomih, pri katerih ni dosežen priporočen varnostni rob, je indicirana reekscizija.

Anestezija: lokalna, regionalna, splošna (če je poseg združen z biopsijo varovalne bezgavke).

Kirurško zdravljenje vodi:

stadij O in IA: spec. splošne kirurgije, plastične kirurgije, dermatolog ali kirurg onkolog,

stadija IB-IIC: kirurg onkolog - sočasno s posegom biopsije varovalne bezgavke.

Časovni interval: 4-6 tednov po postavitvi patohistološke diagnoze.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 3 tednih izvid.

Kirurško zdravljenje poteka ob ustrezni predstavitvi možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Izjeme:

Lentigo maligna melanoma, akralni melanom in mukozni melanom lahko odstranimo z lateralnim robom 1 cm. V primeru, da rane ne moremo zašiti primarno in da mikroskopsko vodena kirurgija ni mogoča, z dokončnim kritjem defekta počakamo do patohistološke potrditve popolne odstranitve kožnega melanoma.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim kožnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Zasevke delimo v klinično odkrite in klinično okultne. Tveganje za zasevke v regionalnih bezgavkah narašča z debelino po Breslowu in prisotnostjo ulceracije primarnega kožnega melanoma.

1. Klinično odkriti zasevki

Metoda: palpacija, UZ regionalne bezgavčne lože, druga slikovna diagnostika.

Potrditiv: aspiracijska biopsija s tanko iglo, citološki izvid, določitev molekularno genetskih označevalcev. Klinično okultni zasevki

Metoda: biopsija varovalne bezgavke.

Potrditiv: patohistološki izvid, določitev molekularno genetskih označevalcev.

Biopsija varovalne bezgavke

Biopsija varovalne bezgavke je poseg, ki omogoča oceno tveganja za ponovitev/napredovanje bolezni. Bolniku zato pred posegom razložimo tveganje za morebitne zaplete, s pomočjo nomogramov pa ocenimo tveganje za prisotnost zasevka. Poseg opravimo, če je ocenjeno tveganje za zasevke večje kot 5–10 %. Bolnikovo dokumentacijo pred posegom predstavimo na multidisciplinarnem konziliju (MDK).

Indikacija: bolniki s primarnim kožnim melanomom stadija T1b ali več, brez regionalnih ali oddaljenih zasevkov.

Kontraindikacija: klinično ocenjen stadij III/IV, bolnikova slaba zmogljivost.

Poseg opravi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna, regionalna.

Časovni interval: 4–6 tednov po postavitvi patohistološke diagnoze kožnega melanoma.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: tveganje 5–10 %, vnetje serom, krvavitev, tromboza, zapleti splošne anestezije, limfedem pri 2 % bolnikov.

Kirurško zdravljenje poteka z ustrezno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Pri bolnikih stadija 0 in IA (tumorji T1a) je verjetnost zasevkov nižja od 5 %, zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna.

Izjeme: pomen biopsije varovalne bezgavke ni jasen pri dezmo-plastičnih melanomih brez drugih histopatoloških lastnosti.

Pri bolnikih z zasevkom v varovalni bezgavki se o nadaljevanju zdravljenja odločimo na podlagi ocene tveganja za ponovitev oziroma napredovanje bolezni.

Bolniki z zasevkom < 0.3 mm imajo enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v varovalni bezgavki, zato je pri njih kirurško zdravljenje končano. Prav tako je pri bolnikih s stadijem IIIA, a nizkim tveganjem za ponovitev (Breslow < 2 mm brez ulceracije, zasevek v SNB < 1 mm), potrebno skrbno pretehtati dobrobit morebitnega sistemskega dopolnilnega zdravljenja.

Pri bolnikih s pozitivno SNB opravimo naslednje:

- zamejitvene slikovne preiskave v skladu s priporočili (glej Slikovna diagnostika)
- predstavitev na MDK
- v primeru, da ni opravljeno dokončanje disekcije bezgavčne lože, sledimo z UZ.

Disekcija področne bezgavčne lože

S posegom odstranimo celotno bezgavčno ložo, ki vsebuje bezgavke z zasevki melanoma (vratna, pazdušna, dimeljska loža). Pri tem

moramo upoštevati anatomske meje lože in načela onkološke kirurgije.

Po trenutno veljavnih priporočilih odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ustreznost obsega posega lahko ocenimo s številom odstranjenih bezgavk.

Ustrezno število odstranjenih bezgavk:

- vratna disekcija ≥ 15
- pazdušna disekcija ≥ 10
- ingvinalna disekcija ≥ 5

Če se kožni melanom nahaja v predelu skalpa, je potrebno disekcijo vratnih bezgavk legi melanoma in klinično odkritih zasevkov primerno kombinirati s superficialno parotidektomijo ali disekcijo okcipitalnih bezgavk.

Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo ilialnih in obturatornih bezgavk v primeru, ko PET CT ali CT medenice pokažeta razsoj v ilialne/obturatorne bezgavke.

Po trenutno veljavnih mednarodnih priporočilih je disekcija celotne bezgavčne lože še vedno indicirana pri bolnikih kliničnega stadija III. Ker raziskave kažejo izboljšanje preživetja pri uvedbi sistemske terapije pred kirurškim posegom – neoadjuvantna terapija – disekcijo celotne bezgavčne lože opravimo zgolj v skladu s priporočilom MDK. V primeru pozitivne varovalne bezgavke je dokončanje disekcije bezgavčne lože primerna metoda samo pri skrbno določenih bolnikih po sklepu MDK.

Indikacija: bolniki s kožnim melanomom in klinično odkritimi zasevki v regionalnih bezgavkah po sklepu MDK, izbrani bolniki s klinično okultnim zasevkom (pozitivna varovalna bezgavka) po sklepu MDK.

Kontraindikacija: bolnikova slaba telesna zmogljivost.

Poseg vodi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna.

Časovni interval: 4 tedne po potrditvi.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: infekt 15–21 %, nekroza in dehiscenca 3–20 %, serom 17–12 %, limfedem 12–21 %, bolečina 4–34 %, skupno 44–50 %.

Kirurško zdravljenje poteka z ustrezno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Ustrezno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša dopolnilna radioterapija ter dopolnilno sistemsko zdravljenje. Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

Zdravljenje bolnikov z zasevki neznanega izvora (*angl. unknown primary ali origo ignota*) se ne razlikuje od zdravljenja bolnikov s klinično odkritimi zasevki v bezgavkah. Tovrstno bolezen odkrijemo pri 4–12 % bolnikov z melanomom, preživetje pa se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom in primerljivim številom prizadetih bezgavk.

Lokoregionalna ponovitev

Ob ponovitvi bolezni v obliki lokalne ponovitve, in-transit zasevkov ali zasevkov v področne bezgavke, diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET CT, CT prsnega koša/abdomna) vedno izključimo sistemske razsoje. Dokumentacijo bolnika predstavimo na MDK.

V skladu z mnenjem MDK lahko zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo s kirurškim posegom. Neresektabilno lokoregionalno bolezen zdravimo najprej s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

Solitarni lokalni recidiv, pri katerem je verjetnost rezidualnega/novega primarnega melanoma (prisotnost epidermalne komponente: in situ ali radialne faze rasti), izrežemo z varnostnim robom kot pri primarnem melanomu (glej priporočene varnostne robove).

Lokalni recidiv (brez epidermalne komponente: in situ ali radialne faze rasti), in-transit zasevek izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti.

Če gre za solitarni lokalni recidiv ali in-transit zasevek, lahko predlagamo tudi biopsijo varovalne bezgavke.

Pri ponovitvah v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

S pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo ali iz patohistološkega vzorca lokoregionalne ponovitve določimo molekularnogenetske markerje.

In-transit razsoj (stadij IIIC, IIID).

Prva metoda izbora zdravljenja bolnikov je sistemska terapija. Pri izbranih bolnikih pa se lahko v skladu z mnenjem MDK odločimo za eno od možnosti lokalnega zdravljenja.

Pri recidivih na ekstremitetah, kjer ni možna preprosta ekscizija (> 3-5 zasevkov), ali pri zelo hitro ponavljajočih se recidivih (prej kot v 3-6 mesecih), je možnih več načinov zdravljenja:

- Lokalno zdravljenje (Kategorija 2B):
 - elektrokemoterapija
 - intralezijsko injiciranje (interferon ...)
 - topično imiquimod
 - obsevanje
- Regionalno zdravljenje (Kategorija 2B)
 - ILP ali ILI z melfanom +/- TNF

Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične raziskave. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

Kirurško zdravljenje lokoregionalnega razsoja poteka ob ustrezni predstavitvi možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Kirurška odstranitev oddaljenih zasevkov

V preteklosti je bilo uveljavljeno kirurško zdravljenje solitarnih zasevkov ali oligometastatske bolezni bolnikov s kožnim melanomom SIV. V zadnjem desetletju so pogosto dvomili, ali je tovrstno kirurško zdravljenje ob uspehu sodobne sistemske tarčne in imunoterapije sploh še smiselno.

Novejše retrospektivne analize in metaanalize kažejo izboljšanje preživetja bolnikov po kirurški odstranitvi zasevkov in sočasnem nadaljevanju sistemskega zdravljenja v primerjavi z zgolj sistemsko terapijo. Seveda gre za izbrano populacijo bolnikov z

dolgim intervalom brez ponovitve bolezni, dobro zmogljivostjo in odzivom na sistemsko zdravljenje ter LDH in S100 v mejah normale. Poleg tega mora biti načrtovan kirurški poseg vezan na nizko tveganje za zaplete. Ob tovrstnem izboru bolnikov je mogoče pričakovati dobrobit kirurškega posega.

Kirurška odstranitev oddaljenih zasevkov je smiselna tudi v primeru krvavitve ali za lajšanje simptomatike izbranih paliativnih bolnikov.

V primeru možganskih zasevkov je pri izbranih bolnikih prav tako smiselno načrtovati kirurško odstranitev solitarnega zasevka ali oligometastatske bolezni, kjer je to tehnično izvedljivo. Lokalno kontrolo zasevkov ČŽS lahko učinkovito dosežemo tako kirurško kot s stereotaktičnim obsevanjem. Kirurški poseg je indiciran tudi v urgentnih primerih za lajšanje akutne nevrološke simptomatike izbranih bolnikov.

Indikacija: bolniki s potrjenimi oddaljenimi zasevki kožnega melanoma – solitarni zasevek ali oligometastatska bolezen, LDH in S100 v mejah normale z namenom simptomatskega zdravljenja, vedno po sklepu MDK.

Kontraindikacija: bolnikova slaba zmogljivost.

Poseg opravi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna, regionalna, za kožne tudi lokalna.

Časovni interval: 4 tedne po potrditvi.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: infekt 15–21 %, krvavitev 15 %, nekroza in dehiscenca 3–20 %, serom 17–12 %, bolečina 4–34 %.

Kirurško zdravljenje poteka s predhodno ustrezno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

RADIOTERAPIJA (RT)

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

Po eksciziji primarne lezije – adjuvantna RT (Kategorija 2A):

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. tesen rob, kadar dodatna ekscizija ni več možna;
- dezmozoplastični melanom z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (področje glave in vratu; obsežen nevrotropizem; čisti dezmozoplastični melanom (histološki podtip); tesen ali pozitiven kirurški rob, kadar re-ekscizija ni možna; lokalni recidiv).

Brez ekscizije primarne lezije – terapevtska RT (Kategorija 2A):

- in situ melanom – lentigo maligna: v primerih, kjer bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro;
- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilne lezije (paliativna RT).

1.2. Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji klinično (makroskopsko) pozitivnih področnih bezgavk – adjuvantna RT (Kategorija 2A):

Adjuvantno obsevanje znižuje tveganje za ponovitev bolezni v operiranem področju (operiranih bezgavčnih ložah), ne vpliva pa

na preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje. Zato je dobrobit adjuvantnega obsevanja potrebno z bolnikom skrbno pretehtati v odnosu do možnih stranskih učinkov (limfedem, orofaringealni neželeni učinki) oz. novejših sistemskih možnosti adjuvantnega zdravljenja.

- makroskopsko in/ali histološko potrjeno preraščanje bezgavčne kapsule;
- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza ≥ 1 , vrat in pazduha ≥ 2 , ingvino-femoralno ≥ 3 ;
- premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke ≥ 3 cm, ingvinalne bezgavke ≥ 4 cm.

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapijska ali paliativna RT (Kategorija 2A):

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektibilna bolezen (s prizadetostjo bezgavk, sateliti, in-tranzit zasevki);
- rezidualna bolezen (po disekciji bezgavk ali eksciziji satelitnih lezij, in-tranzit zasevkov).

1.3. Sistemsko razširjena bolezen

Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS):
 - kot primarno zdravljenje: previdnost pri zasevkih > 3 cm;
 - kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm).
- Stereotaktična radioterapija (SRT):
 - kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm;
 - kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm.
- Obsevanje cele glave (paliativna RT)

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

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

Zasevki izven možganov

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

2. Priporočeni režimi obsevanja

Optimalne doze in režimi niso natančno določeni: priporočena je uporaba sodobnih obsevalnih tehnik (npr. IMRT) in slikovni nadzor

natančnosti obsevanja (IGRT). Najpogosteje uporabljeni režimi obsevanja za posamezne klinične situacije so navedeni spodaj.

Kožni melanom

Primarni tumor

- terapijska RT:
 - 64-70 Gy v 32-35 fx/6-7 tednov
 - 50-57.5 Gy v 20-23 fx/4-5 tednov
 - 38-40 Gy v 8-10 fx/2 tednih
 - 35 Gy v 5 fx/2-2.5 tednih (2-3-krat/teden) ali v 5fx/1 tednu (za polja premera < 3 cm)
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih (1 fx/teden)
- adjuvantna RT:
 - 60-66 Gy v 30-33 fx/6-7 tednih
 - 48 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 38-40 Gy v 8-10 fx/2 tednih
 - 30 Gy v 5 fx/2-2.5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

Regionalno razširjena bolezen

- adjuvantna RT:
 - 50-66 Gy v 25-33 fx/5-7 tednih
 - 48 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 30 Gy v 5 fx/2-2.5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
- terapijska ali paliativna RT:
 - 24-27 Gy v 3 fx/1-1.5 tednu (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih
 - 40 Gy v 8 fx/4 tednih
 - 50 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 30 Gy v 5 ali 10 fx/2 tednih
 - 20 Gy v 5 fx/2 tednih
 - 8 Gy v 1 fx
 - 50-70 Gy v 25-35 fx/5-7 tednih

Možganski zasevki

Možganski zasevki, stereotaktično obsevanje

- terapijska SRS: odvisno od velikosti zasevka (do ≤ 4 cm), 15-24 Gy
- terapijska SRT: odvisno od velikosti zasevka, 24-27Gy/3 fx ali 25-35 Gy/5 fx
- adjuvantna SRS: odvisno od velikosti po-kirurške votline (do ≤ 5 cm), 12-20 Gy
- adjuvantna SRT: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 24-27 Gy/3 fx ali 25-35 Gy/5 fx

Možganski zasevki, obsevanje cele glave

- paliativna RT in adjuvantna RT:
 - 30 Gy v 10 fx/2 tednih
 - 37.5 Gy v 15 fx/3 tednih
 - 20 fx v 5 fx/1 tednu

Zunajmožganski zasevki

- paliativna RT (višje doze oz. hipofrakcionirani režimi omogočajo daljši paliativni učinek):
 - 8 Gy v 1 fx/1 dan
 - 20 Gy v 5 fx/1 teden
 - 30 Gy v 5 fx/2 tednih
 - 30 Gy v 10 fx/2 tednih
 - 36 Gy v 6 fx/2 tednih
 - 50 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 40 Gy v 8 fx/4 tednih
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih
 - 24-27 Gy v 3 fx/1-1.5 tednu
- ablativna RT neoperiranih zasevkov:
 - Višje doze, uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT) in slikovni nadzor izvedbe obsevanja (IGRT): možnost daljše lokalne kontrole; dobrobit mora upoštevati potencialno toksičnost zdravljenja.
 - SBRT zasevkov v hrbtenici:
 - 16-24 Gy/1 fx, 20-24 Gy/2 fx/1 teden,
 - 24-27 Gy/3 fx/1 teden, 25-40 Gy/5 fx/2 tedna.
 - SBRT zasevkov drugod v telesu:
 - 48-60 Gy/3 fx/1 teden, 40-60 Gy/4-5 fx/2 tedna,
 - 16-24 Gy/1 fx.

3. Kombiniranje obsevanja in sistemskih agensov

Inhibitorji BRAF in/ali MEK lahko integrirajo z RT, kar vodi do povečane toksičnosti (v centralnem živčnem sistemu, pljučne, kožne in visceralne). Zato je v primeru načrtovanja frakcionirane RT njihovo aplikacijo potrebno ukiniti (pred pričetkom RT) oz. odložiti (po zaključku RT) za ≥ 3 dni in v primeru načrtovane SRS za ≥ 1 dan.

Ni dokazov, da bi sočasno zdravljenje z RT in imunoterapijo povečevalo toksičnost ene in druge vrste zdravljenja.

4. Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkanje, izbira energije oz. vrste žarkov) je prilagojen posamezni klinični situaciji in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno). Cilj je poiskati najboljše ravnotežje med namenom, učinkom in toksičnostjo obsevanja.

Obsevanje se predvidoma začne v 6-ih tednih po operaciji (adjuvantna RT) ali predstavitvi bolnika radioterapevtu (terapevtska, paliativna RT). Obsevanje vodi onkolog radioterapevt.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Odločitev o sistemskem adjuvantnem zdravljenju ali zdravljenju stadija IV sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Sistemsko zdravljenje melanoma vodi internist onkolog.

Pred odločitvijo o sistemskem onkološkem zdravljenju je potrebno določiti status mutacij v BRAF V600 genu za adjuvantno zdravljenje; pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatske bolezni pa status mutacij v BRAF V600, NRAS, in c-KIT genu, NTRK genske fuzije, ALK in ROS1 fuzije ter imunohistokemično izraženost PD-L1.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

- Pri bolnikih s kožnim melanomom stadija III s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami sprejmemo odločitev o neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju, vrsti in časovnem poteku na multidisciplinarnem konziliju za melanom in kožne rake: imunoterapija s pembrolizumabom v neoadjuvantnem (pred operacijo) zdravljenju operabilnega malignega melanoma kože v kliničnem stadiju IIIB, IIIC in IIID.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Zdravljenje se predvidoma začne v 8-ih tednih po zadnji operaciji.

Pri bolnikih z operiranim melanomom **stadija IA, IB in stadija IIA** pooperativno sistemsko zdravljenje ni indicirano.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi in tarčna zdravila (v primeru potrjene mutacije v BRAF genu kombinacija BRAF in MEK zaviralca).

S pooperativnim adjuvantnim sistemskim zdravljenjem zdravimo bolnike:

- **Stadij IIB in stadij IIIC:** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnim protitelesom **pembrolizumabom**, vključitev v klinično raziskavo ali observacija.
- **Stadij III v primeru potrjene mutacije v BRAF genu:** kombinacija BRAF zaviralca dabrafenib in MEK zaviralca trametinib po predpisani shemi 1 leto. (**Kategorija I**) ali: imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto. (**Kategorija I**)
- **Stadij III brez mutacije v BRAF genu:** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto. (**Kategorija I**)

Ponovitev bolezni v obliki oddaljenih zasevkov (stadij IV)

Prvi metastatski razsoj oz. lokalni recidiv melanoma je potrebno patohistološko verificirati s tankoigelnno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij BRAF in KIT uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka. S slikovno diagnostiko opredelimo obseg bolezni in vedno določimo tudi vrednost LDH. Odločitev o zdravljenju sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

a) Zdravljenje solitarnih zasevkov ali oligometastatske bolezni

Če na podlagi slikovne diagnostike in bolnikove zmogljivosti ocenimo, da je mogoče zasevek/e v celoti kirurško odstraniti, začnemo zdravljenje z operacijo. Kirurškemu zdravljenju sledi sistemsko zdravljenje ali spremljanje bolnika.

b) Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemsko kemoterapijo, imunoterapijo (anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (v primeru potrjene mutacije v BRAF genu monoterapija z BRAF zaviralcem, kombinacija BRAF in MEK zaviralca).

Sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo**Osnovni principi:**

Za zdravljenje metastatske bolezni se odločamo individualno pri vsakem bolniku, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, genu c-KIT in genskih fuzijah NTRK, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu:**Imunoterapija:**Anti-PD-1 monoterapija:

- nivolumab (**Kategorija 1**)
- pembrolizumab (**Kategorija 1**)

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

- nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)

Kombinacija LAG-3 zaviralca* in anti PD-1 terapije:

- relatlimab* + nivolumab (**Kategorija 1**)

Tarčno zdravljenje v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:Kombinacija BRAF in MEK zaviralca:

- dabrafenib + trametinib (**Kategorija 1**)
- vemurafenib + kobimetinib (**Kategorija 1**)
- enkorafenib + binimetinib (**Kategorija 1**) *

V primeru kontraindikacij za MEK zaviralec monoterapija z BRAF zaviralcem:

- dabrafenib
- vemurafenib

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

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu po R0 operaciji metastaz brez ostanka bolezni oziroma še prisotne metastatske bolezni:**Imunoterapija:**Anti-PD-1 monoterapija:

- nivolumab (**Kategorija 1**) 1 leto

Anti-CTLA-4 monoterapija:

- ipilimumab po predhodnem adjuvantnem zdravljenju z anti-PD-1 monoterapijo 1 leto

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni ob progresu v drugem redu in nadaljnjih redih (odvisno od terapije prvega reda), splošnega stanja bolnika, sočasnih boleznih, mesta metastatske lokalizacije in števila, biološke agresivnosti bolezni ter morebitne sočasne lokalne terapije:**Imunoterapija:**Anti-PD-1 monoterapija:

- nivolumab (**Kategorija 1**)
- pembrolizumab (**Kategorija 1**)

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

- nivolumab + ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)

Tarčno zdravljenje v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:

Kombinacija BRAF in MEK zaviralca:

- dabrafenib + trametinib (**Kategorija 1**)
- vemurafenib + kobimetinib (**Kategorija 1**)
- enkorafenib + binimetinib (**Kategorija 1**) *

V primeru kontraindikacij za MEK zaviralec monoterapija z BRAF zaviralcem:

- dabrafenib
- vemurafenib

Ipilimumab v monoterapiji (Kategorija 2A)**Sistemska kemoterapija (Kategorija 2A)****C-KIT zaviralec* v primeru prisotnih aktivirajočih mutacij KIT (imatinib, dasatinib, nilotinib, ripretinib) (Kategorija 2A)****V primeru NTRK genskih fuzij: larotrektnib, entrektnib****V primeru ROS1 fuzij krizotinib, entrektnib****Pembrolizumab + levantinib* (Kategorija 2A)****Kombinacija BRAF/MEK + PD(L)-1 zaviralcev imunskih kontrolnih točk (dabrafenib/trametinib + pembrolizumab ali vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab) *****V primeru NRAS mutacije (v primeru progressa med terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk – binimetinib* (Kategorija 2B)**

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

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Sistemska kemoterapija je malo učinkovita pri zdravljenju malignega melanoma. Objektivne odgovore na zdravljenje daje v 15-20 %, popolne odgovore v manj kot 5 %. Njeno mesto je v 2. ali 3. redu zdravljenja, odvisno od predhodne terapije (imunoterapija in v primeru potrjene mutacije BRAF tarčno zdravljenje) in splošnega stanja bolnika.

V sistemske zdravljenju uporabljamo:

- dakarbazin (DTIC) (**Kategorija 2A**)
- temozolomid (**Kategorija 2A**)
- karboplatin/paklitaksel (**Kategorija 2A**)
- kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge v kombinaciji z vinka alkaloidi in derivati nitroza ureje (**Kategorija 2B**)

Specifično sistemske onkološke zdravljenje pri bolnikih z metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS)

Vsakega bolnika obravnavamo na multidisciplinarnem konziliju, kjer določimo zaporedje in vrsto lokalnega in sistemskega zdravljenja.

1. Bolniki z oligometastatskimi možganskimi zasevki z možnostjo lokalnega zdravljenja:

- priporočena imunoterapija po zaključenem lokalnem zdravljenju;
- če ni kontraindikacij, priporočena kombinacija nivolumaba in ipilimumaba.

2. Bolniki z oligometastatskimi možganskimi zasevki in ekstrakranialnimi zasevki, z možnostjo lokalnega zdravljenja:
 - na konziliju opredelimo zaporedje lokalnega in sistemskega zdravljenja;
 - priporočena imunoterapija v kombinaciji z lokalnim zdravljenjem možganskih zasevkov.
3. Bolniki z multiplimi asimptomatskimi možganskimi zasevki:
 - priporočena kombinirana imunoterapija z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom;
 - če gre za hitro napredujoča bolezen z dokazano BRAF mutacijo, je priporočena tarčna terapija z BRAF in MEK zaviralcem;
 - na konziliju se opredelimo o možnosti radioterapije.
4. Bolniki z multiplimi simptomatskimi možganskimi zasevki, melanozo leptomening:
 - če je dokazana BRAF mutacija, je priporočena tarčna terapija z BRAF in MEK zaviralcem, sicer razmislek o imunoterapiji;
 - opredeliti možnost lokalnega zdravljenja z nevrokirurgijo ali radioterapijo.

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

Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma

Med te melanome sodijo akralni, mukozni in uvealni melanom; predstavljajo manj kot 10 % vseh melanomov.

Standardno **adjuvantno sistemskega zdravljenje** pri teh tipih melanoma ni registrirano in ga ne priporočamo.

Pri odločitvi o vrsti **sistemskega zdravljenja metastatske bolezni** se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu: odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, genu c-KIT, tipizaciji HLA, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. V primeru slabega splošnega stanja bolezni in ko je specifična sistemska terapija izčrpana, potrebujejo ti bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

PRIPOROČILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV

Spremljanje bolnikov s primarnim kožnim melanomom

Vse stadije melanoma, vključno z MIS spremljamo:

- prva tri leta na 6-12 mesecev;
- nato 1 x letno do dopolnjenega 10. leta po odstranitvi melanoma;
- lečeči dermatovenerolog lahko po svoji presoji (glede na dejavnike tveganja / stanje na bolnikovi koži / druge bolezni ali zdravljenja) spremeni pogostost pregledov ali podaljša čas spremljanja.

Pri bolnikih vseh stadijev je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1. mesecu po posegu in vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk.

Prva obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, mora biti 3-6 mesecev po eksciziji. Namen dermatoloških pregledov po primarnem zdravljenju je odkritje novih primarnih melanomov, zato mora takšen pregled vedno vključevati tudi dermatoskopijo.

Pri bolnikih stadija **IA** je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1. mesecu po posegu, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk. Nato bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Pri bolnikih stadija **IB** je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3-4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.-5. leto. Prvo leto ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen z pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih stadija **IIA** je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3-4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.-5. leto. Prvi dve leti ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen z pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih stadija **IIB** je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3-4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.-5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzoredno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih stadija **IIC** je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3-4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.-5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 6 mesecev opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzoredno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Pri bolnikih stadijev **IIIA, IIIB in IIIC** je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3-4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.-5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 6 mesecev opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzoredno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Bolnike s stadijem **IV** po operaciji solitarnih metastaz in zaključenem enoletnem sistemskega zdravljenju z imunoterapijo brez prisotne bolezni spremlja kirurg. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 3 mesece opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Bolnike v stadiju **IV** z metastatsko boleznijo brez operacije, v remisiji po zaključenem sistemskega zdravljenju spremlja internist onkolog. Bolnike stadija **IV** po zaključku zdravljenja spremljamo vsake 3 do 4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3. do 5. leto, nato pa po presoji lečečega onkologa. Ob kontrolah v periferni venski krvi

določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 3 mesece opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni, ki jo lahko uspešno zdravimo s specifičnim onkološkim kombiniranim zdravljenjem.

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA

Prehranska podpora in terapije motenj prehranskega stanja predstavljajo del sodobne multidisciplinarnе obravnave onkoloških bolnikov. Izvajajo se vzporedno s terapijo metastatske rakaste bolezni in so del multimodalnega pristopa pri bolnikih, sočasno s spodbudo telesne aktivnosti in psihološke podpore. Ukrepi klinične prehrane naj bodo vedno personalizirani, ker le na ta način dosežemo njihovo največjo učinkovitost ter lahko pomembno vplivamo na uspešnost zdravljenja in preživetja bolnikov z metastatskim rakom.

Pri bolnikih z metastatskim malignim melanom moramo posebno pozornost nameniti iskanju prisotne sarkopenije. Številne študije kažejo, da imajo bolniki z malignimi boleznimi in prisotno sarkopenijo pred zdravljenjem ali z razvojem sarkopenije med zdravljenjem z imunoterapijo, slabše klinične rezultate kot tisti brez. Nizka mišična masa (tako v sklopu sarkopenije ali kaheksije) je slab napovedni dejavnik rezultatov zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Poleg nizke mišične mase se ugotavlja, da imajo pomemben vpliv na učinkovitost imunoterapije še kronično vnetje, imunske celice in mikrobiota. Prehranske intervencije bodo verjetno v prihodnosti obetavni načini za povečanje učinkovitosti imunoterapije.

PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba (PO) je aktivna celostna oskrba vseh bolnikov, ne glede na starost, s hudim trpljenjem zaradi zdravstvenega stanja. Trpljenje je povezano z zdravstvenim stanjem, kadar je v povezavi z boleznijo ali kakršnokoli poškodbo. Trpljenje zaradi zdravstvenega stanja je hudo, če ga ne moremo olajšati brez medicinskega posega. Pojavi se zaradi resne bolezni (bolezensko stanje, ki je povezano z visokim tveganjem za smrt, negativno vpliva na kakovost življenja in vsakodnevno aktivnost in/ali v povezavi z obremenjenostjo zaradi simptomov ali zdravljenja ali pa je stresno za svoje) in še bolj ob koncu življenja. Ker obstaja več izrazov, ki se pogosto uporabljajo kot sinonim za PO, je za izogibanje nejasnostim na voljo izrazoslovje, prilagojeno slovenskemu prostoru:

https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Paliativna_oskrba/TEMELJNI_POJMI_in_PREDLAGANO_IZRAZOSLOVJE_v_paliativni_oskrbi.pdf

Cilj PO je izboljšati kakovost življenja bolnika, njegovih svojcev in drugih, ki so vključeni v zagotavljanje njegove oskrbe. PO spoštuje življenje in ga ne skrajšuje in ne umetno podaljšuje. PO poteka nepretrgoma ne glede na to, kje se bolnik nahaja in je timska. Kot za ostala zdravljenja je tudi v PO potrebno napraviti načrt zdravljenja. Za paliativnega bolnika tako kot za katerega koli bolnika prihajajo v poštev vse možnosti zdravljenja, izbiramo pa samo tiste, s katerimi lahko izboljšamo kakovost življenja. Številne raziskave so pokazale, da pravočasna vključitev PO bistveno podaljša življenje. Priporočila ASCO predvidevajo zgodnjo vključitev v PO.

https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/edbk_175474

Zdravljenje z namenom vpliva na bolezen tj. sistemsko zdravljenje, zdravljenje z radioterapijo (RT), s kirurgijo (KRG), je sestavni del obravnave bolnika z neozdravljivim malignim melanomom (zgodnja paliativna oskrba). Ko sistemsko zdravljenje ni več primerno, se začne obdobje pozne PO. Še vedno pa prihajanja v poštev specifično zdravljenje, če je to primerno (RT, KRG). Zadnje obdobje v PO je oskrba umirajočega. Ustrezna komunikacija ima poseben pomen v PO. Vedno skušamo oceniti bolnikove potrebe, potrebe svojcev, vzpostaviti odprto komunikacijo znotraj družine, ki omogoča, da svojci med sabo ubesedijo svoje strahove, skrbi, stiske, čustva in teme, ki so sicer tabu v družini. Osnovno PO izvajajo družinski zdravniki s patronažnimi sestrami, v bolnišnicah pa onkologi z DMS. Po potrebi se vključujejo tudi drugi strokovni delavci (psihologi, socialne delavke, fizioterapevti, dietetiki idr.). Bolnike s kompleksnimi simptomi obravnava specializirana PO (pribl. 20 % bolnikov). Specializirani tim za PO sestavljajo specialisti z dodatnimi znanji iz PO, pomembna je tudi koordinatorka za PO, ki glede na bolnikove potrebe usklajuje aktivacijo posameznih členov paliativne mreže. Za oslabele bolnike je v nekaterih regijah Slovenije možen tudi obisk mobilnega paliativnega tima na domu.

Indikacije za aktivno vključevanje specializirane paliativne oskrbe so:

- Kompleksni, težko obvladljivi ali refraktarni simptomi oziroma kompleksne bolnikove okoliščine, ki zahtevajo specialistično obravnavo.
- Hitro slabšanje bolnikovega stanja, pogoste nepredvidene (nepotrebne) hospitalizacije, težko soočenje z boleznijo, kompleksni svojci.
- Napredovala tumorska kaheksija.
- Kompleksne okoliščine specifičnega zdravljenja (spremljajoča obolenja, težko obvladljivi neželeni učinki, krhki bolniki).
- Odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja ob hitrem napredovanju bolezni.
- Želja bolnika po paliativni oskrbi.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022 Aug;87(2):255-268.
3. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. Curr Dermatol Rep. 2013 Mar 1;2(1):24-34.
4. Amid MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eight-Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67: 93-9.
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:236-255.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:256-284.
7. Buzaid AC, Gershenwald JE. Staging work-up and surveillance of cutaneous melanoma. UpToDate last updated: Jan 03, 2023.
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma v.2.2023 [spletna stran na internetu]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2023 [pridobljeno 14. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/>.
9. Faries MB, Lowe M. Metastasectomy in Stage IV Melanoma: How and When Should We Employ It? Ann Surg Oncol. 2023 Jun 16.
10. Schwantes IR, Sutton T, Behrens S, Fowler G, Han G, Vetto JT, et al. Metastasectomy for metastatic melanoma in the era of effective systemic therapy. Am J Surg. 2024 May;231:65-69.
11. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34.
12. Michielin O, van Akkooi AC, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1884-1901.
13. Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):854-865.
14. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1449-1461.
15. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1435-1448.
16. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2898-2913.
17. Deng Y, Zhao L, Huang X, Zeng Y, Xiong Z, Zuo M. Contribution of skeletal muscle to cancer immunotherapy: A focus on muscle function, inflammation, and microbiota. Nutrition. 2023 Jan;105:111829. doi: 10.1016/j.nut.2022.111829. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36265324.
18. Radbruch L, De Lima L, Knäul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. J Pain Symptom Manage. 2020 Oct;60(4):754-764.

© 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/>

Klinično raziskovanje v onkologiji: slovenski učbenik za študente medicine in specializante onkologije

prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

»Kar se Janezek nauči, to Janezek zna!«

Seme radovednosti in sle po novih dognanjih je treba vsakemu mlademu, ki vstopa v čudovit svet medicine in onkologije, zasejati že takoj na začetku. Prav zato je pomembno, da se seznanimo z osnovami kliničnega raziskovanja – podobno kot z anatomijo, fiziologijo in ostalimi --ogijami – že v času študija in znanje pozneje nadgradi med specializacijo (ne samo iz onkologije), saj so načela kliničnega raziskovanja podobna pri vseh področjih medicine. Ja, klinično raziskovanje v medicini in še zlasti v onkologiji sodi k osnovam, ker menim, da **ne raziskovati v onkologiji (medicini) ni etično!** Učbenik *Klinično raziskovanje v onkologiji* zapolnjuje ravno to vrzel v slovenskem prostoru in prepričan sem, da bo vse tiste, ki imajo v sebi željo (»drive«) po novih dognanjih, postavil na trdna tla jasno začrtanih globalnih načel kliničnega raziskovanja, ki so se izoblikovala v zadnjih desetletjih. Prav zato je pomembno, da dobimo prave informacije o tem že na začetku kariere, že med dodiplomskim študijem in specializacijo. V poglavjih učbenika so celovito prikazani vsi vidiki, potrebni za izvedbo klinične raziskave: etična vprašanja, etični kodeksi, konvencije in načela, zakonodaja, faze kliničnih raziskav, protokol klinične raziskave, sodobne zasnove kliničnih raziskav, poročanje o neželenih učinkih zdravljenja, ocena kakovosti življenja, statistika v kliničnem raziskovanju, objava izsledkov kliničnih raziskav, sistematično iskanje obstoječih dokazov v literaturi in pravila citiranja strokovne literature, financiranje akademskih kliničnih raziskav, mednarodno sodelovanje v kliničnih raziskavah, vloga farmacevta v kliničnih raziskavah in klinične raziskave z vidika farmacevtskega podjetja ter predklinične in epidemiološke raziskave v onkologiji, ki sta jim namenjeni dve poglavji.

Kako pomembno je poznavanje načel kliničnega in epidemiološkega raziskovanja v onkologiji ter izvajanja teh raziskav v praksi?

Glavni namen raziskovanja je seveda izboljšati izhode zdravljenja. V praksi to jasno kažejo podatki našega Registra raka o petletnem preživetju bolnikov z rakom – s 30 % leta 1983 se je slednje podvojilo na 60 %! Ves ta napredek so omogočile dobro zastavljene in izvedene klinične ter epidemiološke raziskave po načelih, ki so opisane v učbeniku *Klinično raziskovanje v onkologiji*. Večina teh raziskav je bila seveda mednarodnih raziskav, v katere smo vključili tudi naše bolnike, nekaj pa je bilo tudi naših, lastnih. Bolniki so tako prišli do boljše oskrbe, deležni so bili inovativnih, boljših zdravljenj še pred umestitvijo takih zdravljenj v smernice. Slednje je pomembno tudi za raziskovalce in ustanove, kjer se te raziskave izvajajo. Uvajajo nove tehnologije, ki zahtevajo dodatno znanje, kar vodi k večji strokovnosti in neprestanemu napredku, kar utrjuje samozavest in občutek koristnosti tudi na področjih,

kjer izhodi zdravljenja niso vedno bleščeči.

Po drugi strani pa se pojavlja vprašanje: Kako naj ob vsej klinični »rutini« še raziskujem? Res je, da raziskovanje zahteva ogromno znanja, napora, dodatnih strokovnjakov, administrativno podporo in infrastrukturo, kar bo kristalno jasno vsem, ki bodo prebrali pričujoči učbenik. Žal se nahajamo v prostoru nekdanjega vzhodnega bloka, kjer so bile naložbe v zdravstvo pomanjkljive, predvsem na področju raziskovanja (še najbolj kliničnega), in ta dediščina nas danes še vedno tepe.

Želim si, da bi bil pričujoči učbenik ne samo spodbuda mladim kolegom, ki vstopajo v fascinantni svet onkološke znanosti, temveč tudi obveza vsem, ki odločajo o primernem podpornem okolju za klinične raziskave v onkologiji.



KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE

Urednika
Erika Matos
Boštjan Šeruga

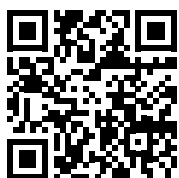
Strokovna knjižnica za onkologijo

ČITALNICA

8 čitalniških mest,
5.700 knjig,
7.000 e-revij

SEJNA SOBA

multimedijsko
podprta, za
12 udeležencev



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

Širimo obzorja v 3. liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka (mCRC)

VEČ KOT 10-MESEČNO CELOKUPNO PREŽIVETJE

Lonsurf® v kombinaciji z bevacizumabom je pokazal edinstvene rezultate pri zdravljenju mCRC v 3. liniji, saj je bila prvič dosežena mediana celokupnega preživetja (mOS) 10,8 meseca, s skoraj polovico živih bolnikov po enem letu in v dobri kondiciji za nadaljnje zdravljenje.¹

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil
Usmerjen v prihodnost

Literatura: 1. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388:1657-67.

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

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

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*:** V kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so prejeli dva predhodna režima zdravljenja raka, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinata in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijškega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in/ali zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor). V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenje, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinata in irinotekana, zdravljenje z zaviralci VEGF in zaviralci EGFR. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca, vključno s adenokarcinomom gastro-ezofagealnega 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 28dnevnega 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 pri posameznem bolniku: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje metastatskega KRR, je odmerek bevacizumaba 5 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI*:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne 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, uvedbi 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 bolezni. 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. **Jetna okvara:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetno 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: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*:** Bolnikom, ki želijo spočiti otroka, je treba svetovati, da se odločijo za svetovanje o reprodukciji ter shranjevanje jajčnih celic oz. sperme z zamrzovanjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lonsurf. **NOSEČNOST IN DOJENJE*:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA*:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI*:** Zelo pogosti: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, stomatitis. **Pogosti:** okužba spodnjih dihal, okužba, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipalbuminemija, disgezijska, omotica, glavobol, hipertenzija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, razjede v ustih, boleznosti ustne votline, hiperbilirubinemija, izpuščaj, artralgija, mialgija, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, okužba s kandido, bakterijska okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperpigmentacija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, anksioznost, nespečnost, periferna nevropatija, nevtroksičnost, parestezija, letargija, vrtoglavica, angina pectoris, aritmija, palpitacije, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, disfonija, epistaksa, izcedek iz nosu, kašelj, krvavitev v prebavilih, ileus, kolitis, gastritis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, glositis, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, hepatotoksičnost, sindrom palmarne-plantarne eritridisestezije, urtikarija, akne, hiperhidroza, boleznosti nohtov, bolečina v kosteh, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, motnje mikcije, hematurija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, neugodje v okončinah, zvišanje kreatinina v krvi, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšana hematokrit. **Redki:** infektivni enteritis, tinea pedis, septični šok, granulocitopenija, putika, hipermatriemija, pekoč občutek, disestezijska, hipostezijska, sinkopa, katarakta, suho oko, zamegljen vid, diplopija, zmanjšana ostrina vida, neugodje v ušesu, embolija, orofaringealna bolečina, plevralni izliv, ascites, akutni pankreatitis, subileus, slab zadah, bukalni polip, hemoragični enterokolitis, krvavitev dlesni, ezofagitis, parodontalna bolezen, proktalgija, refluksni gastritis, razširitev žolčnih vodov, mehur, eritem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, luščenje kože, otekanje sklepov, neinfektivni cistitis, levkociturija, kseroza, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, znižanje celokupnih proteinov. **Post-marketingške izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** intersticijska bolezen pljuč. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavlja antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po prizvemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE*:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **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: julij 2023. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, www.servier.si.



IDH1

IDH2
FGFR2
HER2/neu
PIK3CA
NTRK
BRAF

▼ TIBSOVO® 250 mg filmsko obložene tablete: PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE ZA VEČJO KORIST

Pri predhodno zdravljenih bolnikih s holangiokarcinomom (CCA) in prisotno mutacijo IDH1 R132 Tibsovo (ivosidenib) omogoča:

- podaljšanje mPFS v primerjavi s placebom in 63-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt ($p < 0,0001$)¹
- dvakrat daljši mOS v primerjavi s placebom in 51-% zmanjšanje tveganja za smrt ($p < 0,001$; RPSFT-prilagojeni)²
- obvladljiv profil varnosti.¹⁻³

Omogočite svojim bolnikom s CCA in prisotno mutacijo IDH1 R132
TARČNO ZDRAVLJENJE
z zdravilom TIBSOVO®

▼ 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.

1. Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020;21:796-807. 2. Zhu AX et al. JAMA Oncol. 2021;7:1669-1677. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete, december 2023.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete

▼ 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.

SESTAVA*: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE*:** V kombinaciji z azacitidinom za zdravljenje odraslih bolnikov z novodokrito akutno mieločno levkemijo (AML) s prisotno mutacijo izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) R132, ki niso primerni za standardno indukcijsko kemoterapijo. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom (CCA) s prisotno mutacijo IDH1 R132, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno predhodno linijo sistemske terapije. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*:** Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Bolniki morajo imeti pred začetkom jemanja zdravila Tibsovo z ustreznim diagnostičnim testom potrjeno mutacijo IDH1 R132. Pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem je treba posneti EKG in oceniti celotno krvno sliko in biokemijske izvide krvi. Interval QT, popravljen glede na srčni utrip (QTc), mora biti pred uvedbo zdravljenja manj kot 450 ms. **Priporočeni odmerek pri AML:** 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat na dan. Ivosidenib je treba začeti na 1. dan 1. cikla zdravljenja v kombinaciji z azacitidinom v odmerku 75 mg/m² telesne površine, intravensko ali subkutano, enkrat dnevno na 1. do 7. dan vsakega 28-dnevnega cikla. **Priporočljivo je**, da bolniki prejmejo vsaj 6 ciklov zdravljenja. **Priporočeni odmerek pri holangiokarcinom:** 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat na dan. Bolniki 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet ne smejo uživati hrane. **Priporočene** so prilagoditve odmerka pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4 in za obvladovanje diferenciacijskega sindroma, levkocitoze, podaljšanja intervala QTc ter neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba z močnimi induktori CYP3A4 ali dagibatranom (glejte Interakcije), prirojeni sindrom podaljšane intervala QT, nenadna smrt ali polimorfna ventrikularna aritmija v družinski anamnezi, interval QT/QTc > 500 ms ne glede na metodo popravka. **OPOZORILA*:** Sindrom diferenciacije pri bolnikih z AML: Brez zdravljenja je sindrom diferenciacije lahko življenje ogrožajoči ali smrten. Bolniki morajo biti obveščeni o znakih in simptomih sindroma diferenciacije. Treba jim je svetovati, naj se ob pojavu le-teh takoj posvetujejo z zdravnikom ter naj imajo vedno pri sebi opozorilno kartico za bolnika. Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če hudi znaki/simptomi vztrajajo več kot 48 ur po uvedbi sistemskih kortikosteroidov. **Podaljšanje intervala QTc:** Nepravilnosti je treba obravnavati takoj. V primeru značilne simptomatike je treba posneti EKG, kot je to klinično indicirano. V primeru hudega bruhanja in/ali driske je treba oceniti nepravilnosti serumskih elektrolitov. Bolnike je treba obvestiti o tveganju za podaljšanje intervala QT, njegovih znakih in simptomih (palpitacije, omotica, sinkopa ali celo srčni zastoj) in jim svetovati da takoj obvestijo zdravnika, če se ti pojavijo. Pri zdravljenju bolnikov je potrebna previdnost in pozorno spremljanje glede podaljšanja intervala QTc, če ni mogoča uporaba drugega ustreznega zdravilja namesto zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, ali zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4. Pozorno je treba spremljati bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami oz. če je za obvladovanje znakov/simptomov sindroma diferenciacije klinično indicirano dajanje furosemda. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti, če bolniki razvijejo podaljšanje intervala QTc z znaki ali simptomi življenjske ogrožajoče aritmije. Ivosidenib je treba pri bolnikih, ki imajo znižane vrednosti albumina oz. imajo majhno telesno maso, uporabljati s previdnostjo. **Huda ledvična okvara:** previdnost pri uporabi in skrbno spremljanje. **Jetna okvara:** zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno in s hudo jetno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) in to skupino bolnikov je treba skrbno spremljati. Zdravilo Tibsovo je treba pri bolnikih z blago jetno okvaro uporabljati previdno (Child-Pugh razred A). **Pomožne snovi:** vsebuje laktozo in natrij (v bistvu „brez natrija“). **INTERAKCIJE*:** Kontraindicirano: močni induktori encima CYP3A4; dagibatan. **Ni priporočljivo:** zmerni ali močni zaviralci CYP3A4; zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc; substrati OAT3 ali OATP1B1/1B3; substrati CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom, ali substrati CYP2C19; itakonazol ali ketokonazol; substrati UGT. **Previdnostni ukrepi:** hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*:** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE*:** Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **KONTRAKEPCIJA*:** Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo opraviti test nosečnosti ter se morajo med zdravljenjem izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Blag vpliv. Utrujenost in omotica je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. **NEŽELENI UČINKI*:** Pri AML: **Zelo pogosti:** sindrom diferenciacije, levkocitoza, tromboticopenija, nevtropenija, nespečnost, glavobol, omotica, bruhanje, bolečina v okončinah, artralgija, bolečina v hrbtu, podaljšanje intervala QT. **Pogosti:** levkopenija, periferna nevtropatija, orofaringealna bolečina. Pri CCA: **Zelo pogosti:** anemija, zmanjšan apetit, periferna nevtropatija, glavobol, ascites, diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, izpuščaj, utrujenost, zvišanje aspartat aminotransferaze, zvišanje bilirubina. **Pogosti:** holestatična zlatenica, hiperbilirubinemija, padec, podaljšanje intervala QT, zvišanje alanin aminotransferaze, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Ni na voljo specifičnega antidota. Bolnike je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno nego. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** Ivosidenib je zaviralec mutiranega encima IDH1. Mutirana oblika IDH1 pretvarja alfa-ketoglutarat (α -KG) v 2-hidroksiglutarat (2-HG), ki blokira celično diferenciacijo in spodbuja tumorigenozo tako pri hematoloških kot pri ne-hematoloških malignih boleznih. Mehanizem delovanja ivosideniba pri posameznih indikacijah še ni povsem pojasnjen, razen sposobnosti zaviranja 2-HG in obnavljanja celične diferenciacije. **PAKIRANJE*:** Pakiranje vsebuje 60 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** december 2023. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, www.servier.si.

Zdravilo je na slovenskem trgu na voljo v tuji ovojini. Navodilo za uporabo v slovenskem jeziku je priloženo ovojini skupaj z opozorilno kartico za bolnika. Opozorilna kartica je namenjena bolnikom z AML, ki jim je bilo predpisano zdravilo Tibsovo, da zagotovi dodatne informacije glede pomembnega ugotovljenega tveganja sindroma diferenciacije (objavljena je tudi na spletni strani JAZMP: <http://www.jazmp.si/dokumenti/>). Informacije o zdravilu v slovenskem jeziku so dostopne na uradni spletni strani <http://www.cbz.si> ali www.cbz.si. Na voljo so tudi na <https://servier-pro.si/>.

TIBSOVO®
250 mg filmsko obložene tablete
(ivosidenib)

TIB AD1 C2 2023-24. Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: maj 2024.

SERVIER
moved by you



AKT

Pri napredovalem ali razsejanem
HR+/HER2- raku dojk

je za napredovanje bolezni po
zdravljenju z zCDK4/6 + ET znan

GLAVNI OSUMLJENEC

**Podrobno si poglejte delovanje signalne poti AKT,
znane tudi kot signalna pot PI3K/AKT/mTOR.**

Pri večini bolnikov je po zdravljenju z zCDK4/6 + ET neizogiben
pojav odpornosti na zdravljenje in napredovanje bolezni.¹⁻³

Nedavne raziskave nakazujejo, da naj bi bila osnovni vzrok za to
prekomerna aktivnost signalne poti AKT.^{1,4}



ZA PREGLED DOKAZOV
SLEDITE QR-KODI

RAZIŠČITE
AKT

AKT=serin treonin proteinska kinaza; signalna pot AKT=PI3K/AKT/mTOR; zCDK4/6 =zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4/6; ER=endokrini receptor; ET=endokrina terapija; HER2=negativni humani epidermalni rastni faktor 2; HR+=hormonsko odvisen; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfatidilinozitol-3-kinaza.

Literatura: 1. Papadimitriou MC, Pazaiti A, Iliakopoulos K, Markouli M, Michalaki V, Papadimitriou CA. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2022;1869(12):119346. doi:10.1016/j.bbamcr.2022.119346 2. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, et al. *Life (Basel).* 2022;12(3):378. doi:10.3390/life12030378 3. Lee JS, Yost SE, Li SM, et al. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3159. doi:10.3390/cancers14133159 4. Hinz N, Jücker M. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):154. doi:10.1186/s12964-019-0450-3

AstraZeneca

Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited,
Družnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana. Tel.: 01 513 56 00.
Datum priprave: marec 2024. Samo za strokovno javnost. SI-3817

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

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

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

Etičnost objavljanja

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

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

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

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

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

Honorarji avtorjev in stroški objav

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

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

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

Opredelitev tipologije prispevka

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

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

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

1.01 Izvirni znanstveni članek

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

1.02 Pregledni znanstveni članek

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

1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

1.04 Strokovni članek

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

Naslovna stran

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

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

Naslov

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

Avtorstvo

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

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

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

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

Izvleček

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

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

Ključne besede

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

Navajanje literature

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

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

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

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

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

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

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

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

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

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

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract*. 2001; 50: 589–594.

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

- članek v reviji z več kot šest avtorji

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

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

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

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

- članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

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

- članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl 2):275–82.

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23(Suppl 2):89–97.

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

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

- knjiga z enim avtorjem

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

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

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

- knjiga z dvema ali več avtorji

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

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

- knjiga z več kot šest avtorji

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

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

- knjiga z enim ali več uredniki

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

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

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

- knjiga, katere avtor je organizacija

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

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

- prispevek ali poglavje v knjigi

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

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

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

- prispevek iz zbornika

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

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

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

- konferenčni zbornik

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

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

- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci

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

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

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

- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija

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

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

- slovarji

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

- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)

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

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

- spletne strani

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

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

- e-knjiga

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

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

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

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

- zbirka podatkov

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

Tabele

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

Slike, ilustracije in fotografije

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

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

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

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

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

1. naslovno stran,

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

2. besedilo prispevka,

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

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

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami:**

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

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

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

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

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

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

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

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

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

Posodobljeno 18.4.2023

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE¹⁻³

Zgodnji začetek zdravljenja z zdravilom ERLEADA® + ADT pri mHSPC nudi bolnikom priložnost izkoristiti koristi zdravila ERLEADA® in prihraniti druga odobrena sistemska zdravljenja za kasnejše linije.¹

Globoki in hitri odzivi PSA^{1,4-5}

Sedaj na voljo tudi v obliki ene tablete enkrat dnevno³



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: Erleada 60/240 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: 60/240 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmeloizat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), glicerol, monokaprilokaprat, črni in rumeni železov oksid (E172), makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid (E171), poli(vinilalkohol)-polietilen glikol-graft-kopolimer. **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 mg tablete ali ena 240 mg tableta) v enkratnem dnevnem peroralnem odmerku. 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 se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3. stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila začasno in ne dokončno prekiniti, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1. stopnjo oziroma na začetno stopnjo, ter nato, če je potrebno z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg). 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, da bolnik prejme celoten predvideni odmerek. Tablet se ne sme zdrobiti ali prelomiti 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 drugih predispozicijskih dejavnikov, 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 treba v splošnem izogibati, če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če prilagajanja odmerka ni mogoče enostavno izvesti 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, hipertigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na DRESS ali SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil DRESS ali SJS/TEN med jemanjem zdravila. Pri zdravljenju z apalutamidom so poročali o primerih IPB (intersticijska pljučna bolezen), vključno s smrtnimi primeri. Če se ugotovi IPB, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za pojav konvulzij pri vožnji in upravljanju strojev. **Pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerka (štiri 60 mg tablete ali ena 240 mg tableta), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **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 sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželeni učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolinjev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katere je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnoveki 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, hipertigliceridemija, disgezija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, sindrom nemirnih nog, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, IPB, driska, kožni izpuščaji, srbenje, alopecija, DRESS, SJS/TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavniki imetnika DžP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. **Povzetek glavnih značilnosti zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 7. december 2023. Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Erleada, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/ farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

ADT - zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, **mHSPC** - metastatski, hormonsko občutljivi rak prostate, **PSA** - za prostatno specifičen antigen, **OS** - celokupno preživetje, **QOL** - kakovost življenja

Viri: 1. Chi KN, et al. J Clin Oncol 2021;39:2294-2303. 2. Chi KN, et al. N Engl J Med 2019;381:13-24. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® 4. Chi KN, et al. J Urol 2021; zvezek 206; dod. 3; e587-e587 5. Chowdhury et al. Eur Urol 79. S1180-S1181. 10.1016/S0302-2838(21)01220-3.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | CP-447549 | Datum priprave: april 2024

IMFINZI™
durvalumab
50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

IMFINZI podaljša preživetje in obenem ohranja kvaliteto življenja bolnikov z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč^{1,2}

Po treh letih je bilo živih 3x več bolnikov zdravljenih z zdravilom Imfinzi v kombinaciji z EP kot bolnikov zdravljenih samo z EP¹

POSODOBLJENA ANALIZA CELOKUPNEGA PREŽIVETJA (srednji čas spremljanja 39,4 mesecev)

- 3-letna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po 469 dogodkih, ki so se zgodili v obeh skupinah bolnikov zdravljenih s kombinacijo IMFINZI + EP ali samo z EP (86% zrelost podatkov)¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

[illegible]

Zdravilo AYVAKYT® je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (*GIST) z mutacijo D842V receptorjev za rastni faktor iz trombocitov alfa (PDGFRA - Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha).¹

Zdravilo AYVAKYT® je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z indolentno sistemsko mastocitozo (ISM) z zmernimi do hudimi simptomi, ki niso zadostno nadzorovani s simptomatskim zdravljenjem.¹

Zdravilo AYVAKYT® je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo (*ASM), sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo (SM-AHN - systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm) ali levkemijo mastocitov (MCL - mast cell leukaemia) po vsaj eni sistemski terapiji.¹

Indikaciji GIST (gastrointestinalni stromalni tumorji) in ASM (agresivna sistemsko mastocitoza) sta z 29.2.2024 razvrščeni na pozitivno listo zdravil (P) z omejitvijo predpisovanja. Referenca: ZZS (<https://www.zzs.si>), dostopno 25.02.2024.

▼ 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.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila AYVAKYT, december 2023

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.

AYVAKYT 25 mg, AYVAKYT 50 mg, AYVAKYT 100 mg, AYVAKYT 200 mg in AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete (avapritinib).

Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sestava zdravila: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ali 300 mg avapritiniba.

Terapevtske indikacije: **Neresektabilni ali metastatski gastrointestinalni stromalni tumor (GIST):** zdravilo indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnimi ali metastatskimi GIST z mutacijo D842V receptorjev za rastni faktor iz trombocitov alfa. **Napredovala sistemsko mastocitoza (AdvSM):** zdravilo indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo (ASM), sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo ali levkemijo mastocitov po vsaj eni sistemski terapiji. **Indolentna sistemsko mastocitoza (ISM):** zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z indolentno sistemsko mastocitozo (ISM) z zmernimi do hudimi simptomi, ki niso zadostno nadzorovani s simptomatskim zdravljenjem.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem bolezni, za katere je indiciran avapritinib. **Odmerjanje:** **Neresektabilni ali metastatski GIST:** Priporočeni začetni odmerek avapritiniba za GIST je 300 mg peroralno enkrat na dan na prazen želodec. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost. Izbiira bolnikov za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega GIST, ki vsebuje mutacijo PDGFRA D842V, mora temeljiti na potrjeni testni metodi. **Napredovala sistemsko mastocitoza:** Priporočeni začetni odmerek avapritiniba za AdvSM je 200 mg peroralno enkrat na dan, na prazen želodec. Ta odmerek 200 mg enkrat na dan je tudi največji priporočeni odmerek, ki ga pri bolnikih z AdvSM ni dovoljeno preseči. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost. Zdravljenje z avapritinibom ni priporočljivo pri bolnikih s številom trombocitov < 50 × 10⁹/l. **Indolentna sistemsko mastocitoza:** Priporočeni odmerek avapritiniba za ISM je 25 mg peroralno enkrat na dan na prazen želodec. Ta odmerek 25 mg enkrat na dan je tudi največji priporočeni odmerek, ki se ga pri bolnikih z ISM ne sme prekoračiti. Zdravljenje ISM je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali ne pride do nesprejemljive toksičnosti. **Prilagoditev odmerka in izpušeni odmerki:** Prilagoditev odmerka je potrebna, če se ni moglo izogniti sočasni uporabi močnih in zmernih zaviralcev CYP3A4, če pride do neželenih učinkov in pri nekaterih posebnih skupinah bolnikov. Za informacije glede prilagoditve odmerka in ukrepov v primeru izpuščenega odmerka, prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne skupine bolnikov:** **Okvara jeter:** Za bolnike s hudo okvaro jeter se priporoča modificiran začetni odmerek avapritiniba. Za navodila glede prilagoditve odmerka pri teh bolnikih, prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Okvara ledvic:** Uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali ledvično boleznijo v končni fazi ni mogoče priporočiti. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila AYVAKYT pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. **Način uporabe:** Za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali vsaj 2 uri po njem. Bolnik mora tablete pogoltiti cele s kozarcem vode. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Krvavitve:** Rutinski nadzor hemoragičnih neželenih učinkov pri bolnikih z GIST ali AdvSM mora vključevati telesne preglede. Hkrati je treba pri bolnikih z GIST ali AdvSM tudi spremljati kompletno krvno sliko, vključno s trombociti, in koagulacijske parametre, zlasti pri bolnikih z boleznimi, zaradi katerih so nagnjeni h krvavitvam, in bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantni ali drugimi sočasnimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve. **Intrakranialne krvavitve:** Pri bolnikih z GIST in AdvSM, ki so prejeli avapritinib, so se pojavili neželeni učinki intrakranialne krvavitve. Pred uvedbo avapritiniba v katerem koli odmerku je treba o tveganju za intrakranialno krvavitve skrbno razmisliti pri bolnikih s potencialno povečanim tveganjem, vključno s tistimi z anamnezo vaskularne anevризme, intrakranialne krvavitve, možganske kapi v predhodnem letu, sočasne uporabe antikoagulantov in trombocitopenije. Bolniki, ki imajo med zdravljenjem z avapritinibom klinično pomembne nevrološke znake in simptome, morajo zdravljenje z avapritinibom prekiniti in o tem takoj obvestiti svojega zdravstvenega delavca. Na podlagi resnosti in klinične slike se lahko po presoji opravi slikanje možganov z magnetno resonanco (MR) ali računalniško tomografijo (CT). Pri bolnikih z opaženo intrakranialno krvavitvijo med zdravljenjem z avapritinibom za katero koli indikacijo je treba avapritinib trajno ukiniti ne glede na stopnjo resnosti. **Neresektabilni ali metastatski GIST:** Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST, ki so prejeli avapritinib, so poročali o intrakranialni krvavitvi kot o resnem neželenem učinku. Pri bolnikih z metastazami v možganih ni izkušenj iz kliničnih študij z avapritinibom. **Napredovala sistemsko mastocitoza:** Pri bolnikih z AdvSM, ki so prejeli avapritinib, so poročali o resnih neželenih učinkih intrakranialne krvavitve. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskavo števila trombocitov in število trombocitov spremljati tudi v nadaljevanju zdravljenja. Uporaba avapritiniba ni priporočljiva pri bolnikih s številom trombocitov < 50 × 10⁹/l. Število trombocitov < 50 × 10⁹/l je treba obvladovati z začasno prekinitvijo uporabe avapritiniba. Morda bo potrebna trombocitna podpora, zato je treba upoštevati priporočeno prilagoditev odmerka. Največji odmerek za bolnike z AdvSM ne sme presegati 200 mg enkrat na dan. Za podrobnejše informacije glede spremljanja števila trombocitov in prilagoditve odmerka, prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kognitivni učinki:** Pri bolnikih, ki prejemale avapritinib, se lahko pojavijo kognitivni učinki, kot so poslabšanje spomina, kognitivne motnje, stanje zmedenosti in encefalopatija. Priporoča se klinično spremljanje bolnikov z GIST ali AdvSM glede znakov in simptomov kognitivnih dogodkov, kot so nov pojav ali poslabšanje pozabljivosti, zmedenost in/ali težave s kognitivno funkcijo. Bolniki z GIST ali AdvSM morajo takoj obvestiti zdravstvenega delavca, če se pojavijo novi kognitivni simptomi ali poslabšajo obstoječi. Pri bolnikih z GIST ali AdvSM z opaženimi kognitivnimi učinki, povezanimi z zdravljenjem z avapritinibom, je treba upoštevati priporočila za spremembo odmerka. Zmanjševanje odmerka ali prekinitev odmerjanja je v kliničnih študijah izvedenih pri bolnikih z GIST in AdvSM privedlo do izboljšanja kognitivnih učinkov stopnje > 2 v primerjavi s stanjem brez ukrepanja. Pri bolnikih z ISM so lahko kognitivni učinki eden od simptomov bolezni. Bolniki z ISM morajo obvestiti njihovega zdravstvenega delavca, če opazijo nove ali poslabšane kognitivne simptome. **Zadrževanje vode:** Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST, ki so jemali avapritinib, so poročali o primerih zadrževanja vode, vključno s hudimi primeri lokaliziranega edema (edem obraza, periorbitalni edem, periferni edem in/ali pleuralni izliv) ali primeri generaliziranih edemov, s kategorijami pogostosti najmanj „pogosti“. O drugih lokaliziranih edemih (edem grla in/ali perikardialni izliv) so poročali „občasno“. Pri bolnikih z AdvSM so opazili lokaliziran (obrazni, periorbitalni, periferni, pljučni edem, perikardialni in/ali pleuralni izliv) ali generaliziran edem in ascites s kategorijo pogostosti, ki je najmanj pogosta. Občasno so poročali o drugih lokaliziranih edemih (edem grta). Zato je priporočljivo, da se bolniki z GIST ali AdvSM ocenijo glede teh neželenih učinkov, vključno z redno oceno telesne mase in respiratornih simptomov. Primere nepričakovane hitrega povečanja telesne mase ali respiratornih simptomov, ki kažejo na zadrževanje vode, je treba natančno preučiti

in bolnikom zagotoviti ustrezno podporno oskrbo ter terapevtske ukrepe, kot je dajanje diuretikov. Pri bolnikih z GIST ali AdvSM z ascitesom je priporočljivo oceniti etiologijo ascitesa. Pri bolnikih z ISM so poročali o lokaliziranih edemih (perifernih, obraznih) s kategorijo pogostosti vsaj pogosti. **Podaljšanje intervala QT:** Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM, ki so v kliničnih študijah prejeli avapritinib, so opazili podaljševanje intervala QT, kar lahko povzroči povečano tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s Torsade de pointes. Pri bolnikih z GIST ali AdvSM, pri katerih je bilo že opaženo podaljšanje intervala QT ali pri katerih obstaja nevarnost zanj, je treba avapritinib uporabljati previdno. Sočasnemu dajanju močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s podaljšanjem intervala QT in s tem povezanimi aritmijami. V primeru sočasnega jemanja avapritiniba in zdravil, ki lahko podaljšajo interval QT, je treba pri bolnikih z GIST ali AdvSM razmisliti o oceni intervala QT s pomočjo EKG. Pri bolnikih z ISM je treba upoštevati oceno intervala QT z EKG, posebno pri bolnikih s sočasnimi dejavniki, ki bi lahko podaljšali interval QT. **Bolezni prebavil:** Bolnike z GIST ali AdvSM, ki imajo drisko, navzeo in bruhanje, je treba pregledati, da se izključi etiologija, povezana z boleznijo. Podporna oskrba gastrointestinalnih neželenih učinkov, ki zahtevajo zdravljenje, lahko vključuje antiemetike, zdravila proti driski in antacide. Skrbno je treba spremljati stanje hidracije bolnikov z GIST ali AdvSM, pri katerih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki, in jih zdraviti skladno s standardno klinično prakso. **Laboratorijske preiskave:** Zdravljenje z avapritinibom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM je povezano z anemijo, neutropenijo in/ali trombocitopenijo. Med zdravljenjem bolnikov z GIST ali AdvSM z avapritinibom je treba redno pregledovati celotno krvno sliko. Zdravljenje z avapritinibom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM je povezano z zvišanjem vrednosti bilirubina in jetrnih transaminaz. Pri bolnikih z GIST ali AdvSM, ki prejemale avapritinib, je treba redno spremljati delovanje jeter. **Zaviralci in induktorji CYP3A4:** Obvezno se je treba izogibati sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4, saj lahko povečajo koncentracijo avapritiniba v plazmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4, saj lahko zmanjšajo koncentracijo avapritiniba v plazmi. **Preobčutljivost na svetlobo:** Zaradi fototoksičnosti, povezane z zdravljenjem z avapritinibom, se je obvezno treba izpostaviti neposredni sončni svetlobi izogibati ali jo zmanjšati na najmanjšo mero. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinkovine, ki lahko vplivajo na avapritinib: **Močni in zmerni zaviralci CYP3A4:** Sočasni uporabi avapritiniba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4, vključno z grenivko ali grenivkinim sokom, se je treba izogibati. V primeru, da se sočasni uporabi pri GIST in AdvSM ni moglo izogniti, je potrebna prilagoditev odmerka v skladu s priporočili, navedenimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri ISM se je treba sočasni uporabi izogniti. **Močni in zmerni induktorji CYP3A4:** Treba se je izogibati sočasni uporabi avapritiniba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4. **Učinek avapritiniba na druge učinkovine:** avapritinib poveča ali zmanjša plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A4. Pri sočasni uporabi avapritiniba s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom je obvezno potrebna previdnost, saj se lahko spremenijo njihove koncentracije v plazmi. Avapritinib je *in vitro* zaviralac P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K in BSEP, zato bi lahko spremenil koncentracije sočasno uporabljenih substratov teh prenašalcev. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Zenske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah:** Ženskam v rodni dobi je treba obvezno povedati, da lahko avapritinib povzroči poškodbe ploda. Pred začetkom zdravljenja je treba obvezno pri ženski preveriti, ali je noseča. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 6 tednov po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku. Bolnicam je treba obvezno svetovati, naj se takoj obrne na svojega zdravstvenega delavca, če med jemanjem zanosijo ali če sumijo, da so zanosile. **Nosečnost:** Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri uporabi zdravila med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem zdravila zanosi, jo je treba obvezno obvestiti o možnih tveganjih za plod. **Dojenje:** Med zdravljenjem z zdravilom in še 2 tedna po zadnjem odmerku je treba obvezno prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje z avapritinibom lahko ogrozi plodnost pri moških in ženskah. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo lahko povzroči neželene učinke, kot so kognitivni učinki, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na to, da lahko neželeni učinki vplivajo na njihovo sposobnost koncentracije in reagiranja. Bolniki, pri katerih se tovrstni neželeni učinki pojavijo, morajo biti pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev posebej previdni. **Neželeni učinki:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. V nadaljevanju je naveden povzetek varnostnega profila. **Neresektabilni ali metastatski GIST:** Najpogostejši poročani neželeni učinki katere koli stopnje med zdravljenjem z avapritinibom v začetnem odmerku 300 mg ali 400 mg so bili navzea (45 %), utrujenost (40 %), anemija (39 %), periorbitalni edem (33 %), edem obraza (27 %), hiperbilirubinemija (28 %), driska (26 %), bruhanje (24 %), periferni edem (23 %), povečano solzenje (22 %), zmanjšan apetit (21 %) in poslabšanje spomina (20 %). Resni neželeni učinki so se pojavili pri 23 % bolnikov, ki so prejeli avapritinib. Najpogostejša resna neželena učinka med zdravljenjem z avapritinibom sta bila anemija (6 %) in pleuralni izliv (1 %). **Napredovala sistemsko mastocitoza:** Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje med zdravljenjem z avapritinibom v začetnem odmerku 200 mg so bili periorbitalni edem (38 %), trombocitopenija (37 %), periferni edem (33 %) in anemija (22 %). Resni neželeni učinki so se pojavili pri 12 % bolnikov, ki so prejeli avapritinib. Najpogostejši resni neželeni učinki med zdravljenjem z avapritinibom so bili subduralni hematomi (2 %), anemija (2 %) in krvavitve (2 %). **Indolentna sistemsko mastocitoza:** V 2. delu študije PIONEER je bil najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z avapritinibom v priporočenem odmerku 25 mg periferni edem (12 %). Na splošno je bila večina neželenih učinkov edema, o katerih so poročali, stopnje 1 (94 % primerov perifernega edema, 90 % primerov edema obraza), nobeden ni bil stopnje 3 ali povzročil prekinitve zdravljenja. **Preveliko odmerjanje:** V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uporabo avapritiniba prekiniti in uvesti podporno oskrbo. Malo verjetno je, da bi z dializo dosegli pomembno odstranitev avapritiniba.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Gustav Mahlerplein 2, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska. **Velikost pakiranja:** 30 filmsko obloženih tablet. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec. **Datum priprave informacij:** 02/2024.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2024-2-839, 2/2024

PREMIKAMO MEJE ZDRAVLJENJA Z UČINKOVITOSTJO, KI PRESEGA PRIČAKOVANJA

- Terapija izbora v smernicah za 2L HER2+ raka doj¹⁻⁵
- Prvo in edino zdravljenje proti HER2, ki je učinkovito tudi pri bolnikih z nizkim izražanjem HER2^{*1,3-6}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**

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 razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na DXd, ki je derivat ekspektana in zaviralec topizomerase I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. **Pomožne snovi:** L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** **Rak doj:** HER2-pozitiven rak doj¹; Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom doj¹, ki so pred tem že prešli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **Rak doj z nizkim statusom HER2:** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim rakom doj¹ z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prešli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku. **Nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC - non-small cell lung cancer):** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki imajo tumorje z aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2) in potrebujejo sistemsko terapijo po kemoterapiji na podlagi platine z imunoterapijo ali brez nje. **Rak želodca:** Zdravilo Enhertu v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prešli shemo na podlagi trastuzumaba. **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 pripravljiva in daje, res zdravilo Enhertu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enhertu se ne sme zamenjati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi HER2-pozitivnega raka doj¹, raka želodca ali gastroezofagealnega prehoda, 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. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi napredovalnega NSCLC, morajo imeti aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2), odkrito z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom, označenim s CE. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 in status mutacije HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** **Rak doj in NSCLC:** 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. **Rak želodca:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 6,4 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 odmerki zdravila Enhertu dajejo kot 30-minutne infuzije. Hitrost 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 ukiniti. **Predmedikacije:** Zdravilo Enhertu je emetogeno, kar vključuje zapoznelo navzeo in/ali bruhanje. Pred vsakim odmerkom zdravila Enhertu je treba bolnike predmedicirati s kombiniranim režimom dveh ali treh zdravil (npr. deksetametazon z antagonistom receptorjev 5-HT3 in/ali antagonistom receptorjev NK1 ter drugimi zdravili, kot je indicirano) za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajema časno 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 ponovno povečati. **Načrt zmanjševanja odmerka:** Priporočeni začetni odmerek je 5,4 mg/kg pri raku doj¹ in NSCLC oz. 6,4 mg/kg pri raku želodca; prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg oz. 5,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg oz. 4,4 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinitve zdravljenje. **Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enhertu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis (asimptomatski IPB/asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1), simptomatski IPB/simptomatski pnevmonitis (stopnja 2 ali višja)), nevropatija (stopnja 3 (manj kot 1,0-0,5 $\times 10^3$ /l), stopnja 4 (manj kot 0,5 $\times 10^3$ /l)), febrilna nevropatija (absolutno število nevtrofilcev manj kot $1,0 \times 10^9$ l v telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), zmanjšani iztisi deleža levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). **Zakasnjen ali izpuščen odmerek:** Če se načrtovani odmerki zdravila Enhertu ne morejo dati zaradi drugih vzrokov, kot 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. **Posebne populacije:** **Starejši:** 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 ali končno ledvično odpovedjo ni mogoče opredeliti, ker je bila huda okvara ledvic v kliničnih študijah izključeni kriterij. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo pogostnost IPB stopnje 1 in 2/pnevmonitisa, ki sta vodila do zvečanja števila prekinitev zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču, ki so prejeli zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg, so ugotovili večjo pogostnost neželene učinkov kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, vključno z IPB/pnevmonitisom. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 1,5$ -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi omejenih 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 injektor ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDENOSTI UKREP:** **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Pri zdravilu Enhertu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB) in/ali pnevmonitisa. Nekateri primeri so bili smrtni. 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 IPB/pnevmonitisa. Dokaze za IPB/pnevmonitis je treba takoj proučiti. Bolnike s sumom na IPB/pnevmonitis 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 s smrtnim izidom. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu in pred vsakim odmerkom ter vsaki, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krono sliko. Morda bo treba časno prekiniti dajanje zdravila Enhertu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevropatija. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri zdravljenjih anti-HER2 so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu 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 (ehokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zmanjšanje LVEF je treba obvladovati s prekinitvami zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Enhertu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enhertu je treba trajno ukiniti 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 in hudo okvaro jeter dajati previdno. **MEDESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** 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 zasnože. Ženske, ki zasnože, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zasnože 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. Odločiti 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:** Namenskimi študij plodnosti s trastuzumab derukstekanom niso izvedli. Ni znano, ali so trastuzumab derukstekan ali njegovi presnovki prisotni v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semen. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu ne smejo zamrzniti ali darovati semen. **NEŽELENI UČINKI:** **Zdravilo Enhertu 5,4 mg/kg:** Zdrženo varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 1449) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 9,8 meseca (razpon: 0,7-45,1 meseca). **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, anemija, nevropatija, trombotična, levkopenija, limfopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, intersticijska pljučna bolezen, dispneja, kašelj, epistaksa, navzea, bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, stomatitis, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, zmanjšani iztisi delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** pljučnica, dehidracija, disgeizija, suhe oči, zamegljen vid, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaj, pruritus, hiperpigmentacija kože, periferi edem, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **Zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg:** Zdrženo varnostno populacijo so ocenili za bolnike, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 6,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 669) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 5,7 meseca (razpon: 0,7-41,0 meseca). **Zelo pogosti:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, anemija, nevropatija, trombotična, levkopenija, limfopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, glavobol, disgeizija, intersticijska pljučna bolezen, dispneja, kašelj, navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, stomatitis, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, periferi edem, zmanjšani iztisi delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** febrilna nevropatija, dehidracija, omotica, suhe oči, zamegljen vid, epistaksa, dispneja, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaj, pruritus, hiperpigmentacija kože, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Ziehlstrasse 48, 81379 München, Nemčija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 11. 1. 2024 (SI-3585) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** H **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.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 11. 1. 2024, 2. Cortes J et al; Trastuzumab Deruxetecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer; NEJM 2022;386(12):1143-1154, 3. Gennari A et al; Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495 4. Curigliano G et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023, <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>, dostopano 12. 3. 2024 5. NCCN guidelines Breast Cancer, v1.2024, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, dostopano 12. 3. 2024. 6. Hurvitz SA. DESTINY-changing results for advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):75-76.

* rak doj z nizkim izražanjem HER2 je definiran kot IHC1+ ali IHC2+/ISH-

ZDRAVILO BAVENCIO JE INDICIRANO¹

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

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

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, januar 2024

MERCK

Sl-AVE-00015, 03/2024

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

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

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

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

Datum zadnje revizije besedila: januar 2024

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

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

Samo za strokovno javnost.

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

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

SOOČITE

ALK+ mNSCLC Z ZDRAVILOM LORVIQUA

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK.¹

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK-pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpušeni odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravni zmanjšanja odmerka: **prvo zmanjšanje odmerka:** 75 mg peroralno enkrat na dan; **drugo zmanjšanje odmerka:** 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije: Starejši bolniki (≥ 65 let):** Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro (absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min) ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatkov o uporabi pri zmerni ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hiperlipidemija: Uporaba je povezana z zvečanjem vrednosti

holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravnih lipidov. Učinki na osrednje živčevje: Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki lahko vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno s ocenjo LVEF. Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze. Intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pneumonitis: Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni s ILD/pneumonitisom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pneumonitisa. Hipertenzija: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o hipertenziji. Pred uvedbo lorlatiniba mora biti krvni tlak pod nadzorom. Med zdravljenjem je treba krvni tlak preveriti po 2 tednih in nato najmanj enkrat na mesec ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. Hiperlipidemija: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hiperlipidemija. Pred uvedbo je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. Laktoza: Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinek zdravil na lorlatinib: **Induktorji CYP3A4/5:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. **Zaviralci CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicitat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji s ritonavir in ombitasvirom in/ali dasabuvir in ritonavir v kombinaciji z elvitegravir, indinavirom, lopinavirom ali

tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). Učinek lorlatiniba na druga zdravila: **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Študije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaj, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnik specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 09.01.2024.

Pred predpisovanjem se seznajte s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 09.01.2024.

ALK=anaplastičnalimfomska kinaza, CŽS = centralni živčni sistem, mNSCLC = (Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer) metastatski nedrobnocelični rak pljuč, NSCLC = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, TKI=(Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.



Novartis onkologija

Soustvarjamo medicino, skupaj.



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



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

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 25 indikacij rakavih obolenj¹

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: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ 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 uroterijskega raka pri odraslih, 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; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo in platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistenčnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrjeni z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrjeni z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se 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 (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerke po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje

definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali oboema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerki zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunske pogojene neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunske pogojene neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunske pogojene neželeni 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. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanje več organskih sistemov. V primeru suma na imunske pogojene neželeni učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditve etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunske pogojene neželeni učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiri 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 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunske pogojene neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunske pogojene neželeni učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunske pogojene neželeni učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 5183 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje apetita (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in nevtropenija (25 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, in pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšani apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-planarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1/520 42 01, fax: +386 1/520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 04/2024; SI-KEY-00641
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.