

- 253** Uvodnik
- 255** Klinično raziskovanje v onkologiji – *Boštjan Šeruga, Erika Matos*
- 263** Presejalni program za pljučnega raka – *Martina Vrankar*
- 273** Klinična uporabnost tumorskih označevalcev in njene omejitve – *Hana Rakuša, Jasna But Hadžić*
- 285** Oligometastatska bolezen – *Marjeta Skubic, Katja Vöröš, Helena Barbara Zobec Lagar*
- 293** Paraneoplastični sindromi – *Erika Matos*
- 303** Deeskalacija kirurškega zdravljenja v onkologiji – *Urh Šenk, Andraž Perhavec*
- 311** Kirurška odstranitev solitarnih zasevkov nadledvične žleze – sistematični pregled literature – *Uroš Tršan, Barbara Perić*
- 319** Biološke osnove zdravljenja z ionizirajočim sevanjem – *Sašo Mravljak, Petra Hudler, Blaž Grošelj*
- 339** Stereotaktična radioterapija – *Neža Božič, Martina Vrankar*
- 349** Radioterapija s protoni – *Lara Mastnak, Lorna Zadavec Zaletel*
- 359** Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije – *Tamara Jarm, Bor Antolič, Ivica Ratoša*
- 375** Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo – *Tanja Marinko*
- 381** Nova skupina zdravil v onkologiji: konjugati protitelesa in zdravila – *Cvetka Grašič Kuhar, Katrina Mencin*
- 387** Terapija z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T) – *Alen Hadžić, Lučka Boltežar*
- 401** Zdravljenje napredovalega kožnega melanoma s tumor infiltrirajočimi limfociti – *Elena Marvin, Barbara Perić*
- 409** Seznam diplomantov
- 411** Navodila avtorjem
- 417** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Taja Bedene, Niko Farič, Alen Hadžić,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Hana Rakuša,
Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Pina Držan, Anja
Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Naneta Legan Kokol, Nastja Medle,
Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines
Žabkar, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.400 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerikoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 253** Uvodnik
- 255** Klinično raziskovanje v onkologiji – *Boštjan Šeruga, Erika Matos*
- 263** Presejalni program za pljučnega raka – *Martina Vrankar*
- 273** Klinična uporabnost tumorskih označevalcev in njene omejitve – *Hana Rakuša, Jasna But Hadžić*
- 285** Oligometastatska bolezen – *Marjeta Skubic, Katja Vöröš, Helena Barbara Zobec Logar*
- 293** Paraneoplastični sindromi – *Erika Matos*
- 303** Deeskalacija kirurškega zdravljenja v onkologiji – *Urh Šenk, Andraž Perhavec*
- 311** Kirurška odstranitev solitarnih zasevkov nadledvične žleze – sistematični pregled literature – *Uroš Tršan, Barbara Perić*
- 319** Biološke osnove zdravljenja z ionizirajočim sevanjem – *Sašo Mravljak, Petra Hudler, Blaž Grošelj*
- 339** Stereotaktična radioterapija – *Neža Božič, Martina Vrankar*
- 349** Radioterapija s protoni – *Lara Mastnak, Lorna Zadavec Zaletel*
- 359** Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije – *Tamara Jarm, Bor Antolič, Ivica Ratoša*
- 375** Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo – *Tanja Marinko*
- 381** Nova skupina zdravil v onkologiji: konjugati protitelesa in zdravila – *Cvetka Grašič Kuhar, Katrina Mencin*
- 387** Terapija z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T) – *Alen Hadžić, Lučka Boltežar*
- 401** Zdravljenje napredovalega kožnega melanoma s tumor infiltrirajočimi limfociti – *Elena Marvin, Barbara Perić*
- 409** Seznam diplomantov
- 411** Navodila avtorjem
- 417** Guidelines for Authors

Spoštovani bralci,

z velikim veseljem vam predstavljamo posebno številko Medicinskih razgledov, posvečeno najnovejšim spoznanjem na področju onkologije. Le malo medicinskih znanosti je v zadnjih desetletjih doživelo tako izjemno preobrazbo kot onkologija. Nekoč omejene možnosti diagnostike in zdravljenja so danes postale izrazito multidisciplinarne, raznolike in kompleksne. Ob osupljivo hitrem tempu sprememb pa je podajanje znanja oteženo, saj učno gradivo že po nekaj letih postane nepopolno. Zato smo se s študenti in mentorji odločili za pripravo prispevkov, ki bodo omogočili spoznavanje in razumevanje najnovejših pristopov k zdravljenju onkoloških bolnikov.

Klinična preskušanja predstavljajo gonilno silo napredka v medicini. Prelomni dosežki na področju genomike in molekularne biologije so omogočili novo obdobje personalizirane medicine. Zdravljenje raka ne temelji več na splošnem pristopu, ki bi ustrezal vsem, ampak postaja vse bolj prilagojeno in usmerjeno na specifične tarče v tumorskih celicah s tarčnim ali konjugiranim zdravilom. Tak pristop ne povečuje le učinkovitosti zdravljenja, temveč tudi zmanjšuje nepotrebne stranske učinke, kar izboljša kakovost življenja bolnikov. Personalizirano medicino predstavlja tako izbira sistemskega zdravljenja kot tudi način obsevanja, deeskalacija kirurškega zdravljenja ali kirurška odstranitev zasevka pri oligometastatski bolezni. Tudi imunoterapija, še ena revolucionarna novost, ki je na novo opredelila naše dojemanje imunskega sistema in njegove interakcije z rakom, se z razvojem adoptivne T-celične terapije s tumor infiltrirajočimi limfociti ali s limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji, premika v smer personalizirane medicine.

Pri preoblikovanju področja onkologije je ključno vlogo odigral tudi tehnološki napredek. Visokozmogljive tehnologije sekvenciranja so pospešile našo sposobnost razvozlanja genetskega načrta tumorjev in razkrile zapletene vzorce mutacij, ki spodbujajo napredovanje bolezni. To bogastvo podatkov je utrlo pot novim bioznačevalcem, ki pomagajo pri zgodnjem odkrivanju bolezni, napovedovanju in izbiri zdravljenja. Tehnološki napredek na področju radioterapije je omogočil radikalni ablativni pristop k zdravljenju bolnikov z oligometastatsko boleznijo, radioterapija s protoni pa daje upanje za ozdravitev bolnikom, pri katerih bližina kritičnih organov onemogoča dobro pokritost tarče s konvencionalno radioterapijo. Nove obsevalne tehnike postajajo tudi del zdravljenja nemalighnih stanj (npr. pri refraktarni prekatni tahikardiji).

Področje onkologije se izrazito spreminja. Zaradi vedno bolj zapletenih oblik zdravljenja je nujno, da so izvajalci zdravstvenih storitev opremljeni z ustreznim znanjem, ki je potrebno za zagotavljanje najboljše možne oskrbe. Iskreno se zahvaljujemo študentom in mentorjem za prispevke, ki bodo prispevali k boljšemu razumevanju novosti v onkološkem zdravljenju. Vsekakor bo posebna številka pomagala tudi pri podajanju najnovejšega znanja na dodiplomskem študiju.

Doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Katedra za onkologijo

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Boštjan Šeruga¹, Erika Matos²

Klinično raziskovanje v onkologiji

Clinical Research in Oncology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klinično preskušanje, opazovalna raziskava, protokol raziskave, financiranje, poročanje o izsledkih

Sodobno zdravljenje in spremljajoča obravnava, ki bolnikom z rakom podaljša življenje in/ali kakovost njihovega življenja, ne bi bila možna brez kliničnega raziskovanja. Vir novih spoznanj v onkologiji je, podobno kot tudi v drugih medicinskih vedah, klinično preskušanje (angl. *clinical trials*), v okviru katerega poteka preskušanje novih oblik zdravljenja, in opazovalne klinične raziskave. Klinične raziskave je treba skrbno načrtovati in pred njihovim pričetkom pripraviti ustrezen raziskovalni protokol. Ključnega pomena je, da je ne glede na vrsto raziskave že na začetku k sodelovanju povabljen tudi statistik. Vsako klinično raziskavo mora pred njenim pričetkom odobriti pristojna etična komisija. Klinično raziskovalno delo je timsko delo in pogosto zahteva ustrezne vire financiranja, ki jih je v Sloveniji možno pridobiti na različne načine. Registracija klinične raziskave v ustreznem registru kliničnih raziskav zagotavlja preglednost same izvedbe klinične raziskave in poročanja o njenih izsledkih. Klinična raziskava je zares zaključena šele, ko so njeni izsledki v obliki znanstvenega članka objavljeni v znanstveni reviji. Za soavtorstvo v znanstvenem članku morajo biti izpolnjeni jasno definirani pogoji.

ABSTRACT

KEY WORDS: clinical trial, observational study, research protocol, funding, reporting of study results

Modern anticancer treatments and concomitant care, which prolong the lives of cancer patients and/or their quality of life, would not have been possible without clinical research. The main source of new findings in oncology are clinical trials and observational clinical studies. Clinical research should be carefully planned, and a study protocol should be available before the commencement of a clinical study. It is crucial that, regardless of the type of study, a statistician is involved into the discussion and planning of clinical research from the very beginning. Every clinical study must be approved by competent ethical committees before its start. Clinical research is teamwork, which often also requires adequate funding. In Slovenia, funding for clinical research can be obtained from different available sources. The registration of a clinical study ensures transparency in its conduct and in the reporting of study results. A clinical study is completed when its findings are published in a scientific journal in the form of a scientific paper. Clearly defined requirements must be met for co-authoring a scientific paper.

¹ Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; bseruga@onko-i.si

² Doc. dr. Erika Matos, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Sodobno onkološko zdravljenje in spremljajoča zdravstvena oskrba, ki bolnikom z rakom podaljša življenje in/ali izboljša kakovost njihovega življenja, ne bi bila možna brez kliničnega raziskovanja. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih (angl. *evidence-based medicine*) (1, 2). Klinične raziskave, v katere so vključeni bolniki z rakom, običajno sledijo predkliničnim, tj. laboratorijskim (*in vitro*) raziskavam in raziskavam na poskusnih živalih (*in vivo*), najpogosteje miših. Poleg tega so dandanes možne tudi raziskave različnih bioloških sistemov s pomočjo računalniške simulacije (*in silico*). Klinično raziskovalno delo je lažje in tudi bolj kakovostno, če večšine, potrebne za raziskovanje, usvojimo že zgodaj v procesu izobraževanja, po možnosti vsaj deloma že v času dodiplomskega študija. V tem procesu imajo ključno vlogo mentorji, ki imajo izkušnje z znanstveno-raziskovalnim delom in se z njim ukvarja skoraj vsakodnevno. Zato je za uspešen razvoj raziskovalca izbira primernega mentorja ključnega pomena. Klinično raziskovalno delo nas ves čas sili h kritičnemu razmisleku, obenem pa nas tudi uči ponižnosti in vztrajnosti. V tem prispevku so predstavljene možnosti klinično raziskovalnega dela na področju onkologije in ključni elementi klinično raziskovalnega dela.

VRSTE KLINIČNIH RAZISKAV Intervencijske (eksperimentalne) klinične raziskave

V okviru intervencijske raziskave oz. kliničnega preskušanja (angl. *clinical trial*) so bolniki z rakom deležni določene intervencije (npr. zdravljenja z novim protirakavim zdravilom). Intervencija je jasno opredeljena v protokolu klinične raziskave (3). Preden ta intervencija (nova oblika zdravljenja) postane del vsakodnevne klinične prakse, moramo dokazati njeno varnost in učinkovitost, zato mora skozi več faz kliničnega preskušanja. Takšen postopek velja za vse oblike

zdravljenja, tako za nova protirakava zdravila kot tudi nove kirurške in obsevalne metode. V nadaljevanju bodo predstavljene faze kliničnega preskušanja, ki so ključnega pomena za vključitev novih protirakavih zdravil v vsakodnevno klinično prakso.

V fazi I kliničnega preskušanja raziskovalci želijo potrditi varnost preskušane protirakavega zdravila, določiti največji tolerančni odmerek zdravila in določiti odmerek zdravila, ki ga bodo bolniki prejeli v kasnejših fazah kliničnega preskušanja. V tej fazi gre za prvo preskušanje novega zdravila na ljudeh (bolnikih z rakom), zato raziskovalci podrobno spremljajo njegovo farmakodinamiko in farmakokinetiko ter tudi že učinkovitost. Medtem ko klinično preskušanje novih zdravil v okviru faze I v drugih vejah medicine lahko poteka tudi na zdravih prostovoljcih (npr. preskušanje novih antibiotikov), v kliničnih raziskavah faze I v onkologiji običajno sodelujejo bolniki z zelo napredovalo rakavo boleznijo. V klinične raziskave faze I je običajno vključenih med 15 in 30 bolnikov. V sodobne klinične raziskave faze I, v katerih poteka preskušanje tarčnih zdravil in imunoterapije, je običajno vključeno večje število bolnikov, ki nimajo nujno zelo napredovale rakave bolezni. Gre za zdravila, ki imajo dobro opredeljena biološka prijemališča za svoje delovanje (4).

V fazi II kliničnega preskušanja raziskovalci ocenijo protitumorsko učinkovitost novega zdravila. Učinkovitost novega zdravila je običajno predstavljena kot delež bolnikov, ki z novim zdravljenjem doseže popoln odgovor (na zdravljenje), delni odgovor in stabilno bolezen. Klinične raziskave faze II so lahko tudi randomizirane, kar pomeni, da so bolniki naključno razporejeni v primerjane skupine (npr. primerjava različnih režimov zdravljenja z novim zdravilom). V tem primeru primerjajo različne odmerke novega zdravila ali različne režime takšnega zdravljenja. Vanje je običajno vključenih od 25 do 100 bolnikov (4).

Klinična preskušanja faze III predstavlja prvo neposredno primerjavo med novim zdravilom in trenutnim standardnim zdravljenjem. Te raziskave so vedno randomizirane. Z randomizacijo dosežemo enakomerno porazdelitev znanih in nezanih dejavnikov, ki lahko vplivajo na potek bolezni in odziv na zdravljenje. Ključni pogoj za vključitev bolnikov v klinično raziskavo faze III je iskrena negotovost (angl. *equipoise*) raziskovalcev glede prednosti ene ali druge oblike zdravljenja. Pristranskosti pri oceni učinkovitosti in varnosti novega zdravljenja se v največji meri izognemo, kadar niti bolnik niti zdravnik ne veda, katero vrsto zdravljenja bolnik prejema. V tem primeru govorimo o dvojno slepi klinični raziskavi (angl. *double blind study*). Z randomizacijo je zagotovljena notranja veljavnost (angl. *internal validity*) raziskave, kar pomeni, da opaženo razliko v učinkovitosti in toksičnosti med primerjanima skupinama dejansko lahko pripišemo preskušanemu zdravljenju in ne drugim zavajajočim dejavnikom. V okviru kliničnih raziskav faze III običajno želimo dokazati, da novo zdravljenje izboljša preživetje (npr. celokupno preživetje ali preživetje brez ponovitve bolezni) in/ali kakovost življenja. Zaradi pogosto zelo strogih vključitvenih in izključitvenih kriterijev za sodelovanje v kliničnih raziskavah faze III je lahko ogrožena njihova zunanja veljavnost (angl. *external validity*). To pomeni, da podatki o učinkovitosti in varnosti novih oblik zdravljenja lahko niso merodajni za večino bolnikov iz vsakodnevne klinične prakse. V klinične raziskave faze III je običajno vključenih od nekaj sto do nekaj tisoč bolnikov. Ker gre za zelo obsežne raziskave, je za njihovo izvedbo običajno potrebno mednarodno sodelovanje. Podatki iz kliničnih raziskav faze III in metaanaliz, ki temeljijo na kliničnih raziskavah faze III, predstavljajo najvišjo raven dokaza za klinično uporabnost določenega onkološkega zdravljenja (4).

Po odobritvi novega zdravljenja za uporabo v vsakodnevni klinični praksi sledi dolgoročno spremljanje poznih ali morebitnih redkih neželenih učinkov v postmarketingovskih raziskavah oz. kliničnih raziskavah faze IV (4).

Opazovalne (observacijske) klinične raziskave

S pomočjo opazovalnih kliničnih raziskav lahko odgovorimo na pomembna znanstvena vprašanja, še posebej takrat, ko izvedba kliničnih raziskav faze III ni možna ali etična. Npr., bilo bi neetično proučevati vpliv kajenja na pojavnost raka v kliničnih raziskavah faze III. Za razliko od intervencijskih kliničnih preskušanj v opazovalnih kliničnih raziskavah opazujemo skupino bolnikov, zdravljenih v vsakodnevni klinični praksi, in proučujemo določen izid bolezni glede na vrsto zdravljenja ali pa vpliv različnih dejavnikov na določen izid bolezni. Npr., pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo z docetakselom, želimo proučiti vpliv sarkopenije (tj. izguba skeletne mišične mase in moči) na celokupno preživetje. Za razliko od kliničnih raziskav faze III v tem primeru bolnikov ne razporedimo naključno v skupine, ki jih primerjamo med seboj, in tudi z nobeno novo intervencijo ne poskušamo vplivati na njihovo celokupno preživetje (5). Poznamo različne vrste opazovalnih kliničnih raziskav. V kohortnih raziskavah, ki so lahko prospektivne ali retrospektivne, v skupini bolnikov z rakom proučujemo povezanost določene vrste zdravljenja oz. lastnosti bolnikov ali njihovih tumorjev z vnaprej določenim izidom (npr. preživetjem). V tem primeru kontrolno skupino predstavljajo bolniki, ki določene vrste zdravljenja ne prejmejo oz. nimajo neke opredeljene lastnosti. Primer retrospektivne kohortne raziskave je naveden zgoraj. Raziskave tipa primer-kontrola so običajno retrospektivne narave. V skupino primerov so vključeni

bolniki, ki so utrpeli vnaprej določen izid ali dogodek, povezan z boleznijo, v skupino kontrol pa bolniki, ki tega enakega izida oz. dogodka niso utrpeli. Obe skupini nato primerjamo med seboj glede na različne dejavnike tveganja, ki bi lahko bili povezani s pojavom dogodka. S pomočjo presečnih kliničnih raziskav običajno ugotavljamo prevalenco oz. število primerov z določenim bolezenskim stanjem v določeni časovni točki. S pomočjo teh raziskav lahko ugotovljamo tudi povezanost med določenim dejavnikom tveganja in bolezenskim stanjem.

Notranjo veljavnost opazovalnih kliničnih raziskav pogosto ogrožata pristranskost (angl. *bias*) in zavajanje (angl. *confounding*) (5). Najpogostejša oblika pristranskosti, ki je posledica sistematske napake v izbiri bolnikov za sodelovanje v raziskavi, je pristranskost izbire (angl. *selection bias*). Npr., kohorta bolnikov, ki jo proučujemo, iz različnih razlogov lahko ni reprezentativna za vse bolnike v vsakodnevni klinični praksi. Ali pa, v retrospektivni kohortni raziskavi, v kateri primerjamo dve vrsti zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, je izbira vrste zdravljenja odvisna od prognoze raka prostate. Pristranskost izbire lahko vodi tudi v zavajanje, ki je možno le, če se primerjani skupini razlikujeta glede na zavajajoč dejavnik. Zavajajoč dejavnik je tretja spremenljivka, ki je povezana tako z neodvisno oz. pojasnjevalno spremenljivko (npr. jasno opredeljena karakteristika tumorja) kot tudi z izidom bolezni (npr. ponovitev raka), ki je v tem primeru odvisna spremenljivka. Če na morebitne zavajajoče dejavnike ne pomislimo že pri načrtovanju opazovalne raziskave in jih ne upoštevamo kasneje v statistični analizi, lahko pridemo do napačnih zaključkov. Npr. v opazovalni klinični raziskavi proučujemo potencialne dejavnike tveganja za pojav raka trebušne slinavke in pridemo do zaključka, da je pitje kave povezano z rakom trebušne slinavke. V našem primeru smo

pozabili upoštevati kajenje, ki je povezano tako s pogostejšim pitjem kave in dejansko tudi z večjo pojavnostjo raka trebušne slinavke. V kliničnih raziskavah faze III, kjer določen izid, ki nas zanima (npr. ponovitev raka), vedno sledi intervenciji in se vplivu zavajanja v veliki meri izognemo z randomizacijo, lahko zanesljivo ugotavljamo vzročno povezanost med intervencijo in izidom bolezni. V nasprotju s kliničnimi raziskavami faze III pa v opazovalnih raziskavah zaradi razlogov, navedenih zgoraj, običajno lahko ugotavljamo le korelacijo oz. povezanost med nekim določenim zdravljenjem oz. dejavnikom tveganja in izidom bolezni. Vpliv zavajanja v opazovalnih kliničnih raziskavah lahko zmanjšamo s skrbnim načrtovanjem raziskav in uporabo ustreznih statističnih modelov (npr. regresijskih modelov). Zelo pomembno je, da je statistik povabljen k sodelovanju že pri načrtovanju klinične raziskave.

PROTOKOL KLINIČNE RAZISKAVE

Protokol klinične raziskave predstavlja temeljni načrt za izvedbo klinične raziskave. Opredeljuje namen raziskave ter določa, kje in kako bo raziskava potekala. V protokolu klinične raziskave so navedene tudi administrativne in v primeru kliničnega preskušanja tudi regulatorne zahteve raziskave. Področje kliničnega preskušanja zdravil in medicinskih pripomočkov na ravni Evropske unije urejajo različne uredbe. Pripraviti kakovosten protokol klinične raziskave je zahtevno delo, vendar nam le-ta olajša etične in regulatorne postopke, potrebne za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju druge raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

Osnova vsakega raziskovalnega dela je znanstveno vprašanje, ki mora biti klinično pomembno. Zastavljeno znanstveno vprašanje je osnova za oblikovanje ene ali več hipotez. Prvi korak pri pisanju protokola klinične raziskave je določitev načrta (angl.

design) klinične raziskave (intervencijska klinična raziskava ali opazovalna klinična raziskava), s pomočjo katerega raziskovalci lahko odgovorijo na zastavljeno znanstveno vprašanje in preverijo hipotezo. Hipoteza je lahko več, morajo pa biti jasne, kratke in znanstveno preverljive. Kljub temu da obstajajo razlike med intervencijskimi in opazovalnimi kliničnimi raziskavami, se številni deli protokola obeh tipov kliničnih raziskav med seboj prekrivajo. Osnovni elementi kliničnega protokola so uvod, namen oz. cilj raziskave, hipoteze, primarni izid(i), sekundarni izid(i), statistični načrt, vključitveni in izključitveni kriteriji ter v primeru intervencijskih raziskav tudi poročanje o neželenih učinkih. Povzetek (sinopsis) je kratek oris klinične raziskave, ki povzema njene ključne elemente. Na spletu so na voljo različna orodja, ki so v pomoč pri pripravi protokola klinične raziskave, kot sta npr. Standardne postavke protokola: priporočila za intervencijska preskušanja (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 Statement, SPIRIT) in Standardne postavke protokola: priporočila za opazovalne raziskave (Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies, SPIROS) (6, 7).

OCENA PROTOKOLA KLINIČNE RAZISKAVE

Pred pričetkom vsake klinične raziskave je potrebna neodvisna presoja raziskovalnega protokola s strani etične komisije. V kontekstu kliničnega raziskovanja je treba upoštevati več različnih etičnih načel, med drugim tudi načelo spoštovanja avtonomije posameznika in dobronamernosti. Izvajanje vsake klinične raziskave na Onkološkem inštitutu Ljubljana mora na podlagi ocene protokola klinične raziskave in pojasnila o raziskavi za sodelujoče bolnike odobriti Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav in Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana. Nekatere razi-

skave (npr. vse intervencijske raziskave, študentske Prešernove naloge, doktorske raziskovalne naloge) mora praviloma odobriti tudi Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS) (8). Vsa klinična preskušanja novih zdravil in medicinskih pripomočkov mora poleg zgoraj navedenih organov odobriti tudi Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) Republike Slovenije.

SPONZORIRANJE IN FINANCIRANJE KLINIČNIH RAZISKAV

Sponzor klinične raziskave je običajno ustanova ali organizacija, ki prične, vodi, nadzira, lahko tudi financira raziskavo, vendar sama raziskave ne izvaja. V večini primerov sponzor za namen upravljanja klinične raziskave najame pogodbeno raziskovalno organizacijo (angl. *contract research organisation*, CRO). Viri financiranja kliničnih raziskav so lahko nepridobitni (angl. *not-for-profit*) (npr. vladne organizacije in dobrotelne) in/ali pridobitni (angl. *for-profit*) (npr. farmacevtska ali biotehnoška podjetja). V Sloveniji je možno pridobiti nepridobitna finančna sredstva za financiranje kliničnih raziskav na razpisih pri Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) (npr. raziskovalni programi in projekti) in v sklopu bolnišničnega terciarja pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) (9, 10). Finančna sredstva je možno pridobiti tudi na razpisih Evropske unije, kot je npr. program Obzorje Evropa (Horizon Europe) (11). Za pridobitev finančnih sredstev morajo običajno tako raziskovalci kot tudi sama raziskovalna organizacija ustrezati številnim kriterijem.

MEDNARODNO SODELOVANJE V KLINIČNIH RAZISKAVAH

S pomočjo mednarodnega sodelovanja je klinične raziskave možno izvesti in zaključiti hitreje ter tako bolnikom omogočiti

zgodnejši dostop do novih oblik zdravljenja. Izsledke mednarodno opravljenih kliničnih raziskav je tudi lažje posplošiti na širši krog bolnikov z rakom (12, 13). Akademske kooperativne skupine (v nadaljevanju kooperativne skupine) so nepridobitne organizacije, v okviru katerih raziskovalci izvajajo raziskave na področju raka. Običajno kooperativne skupine vključujejo več držav, npr. skupina Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka EORTC (European Organisation for Research and Treatment in Cancer) (14). Kooperativne skupine in farmacevtska podjetja, ki sicer zasledujejo tudi komercialne cilje, pogosto sodelujejo pri izvedbi velikih kliničnih raziskav faze III. Namen akademskih kliničnih raziskav je izboljšanje oskrbe bolnikov z rakom oz. optimizacija že uveljavljenih oblik zdravljenja. Za kooperativne skupine je pomembno, da v kar se da največji možni meri ohranjajo svojo akademsko neodvisnost, kar pa v praksi ni enostavno. Pri izvedbi velikih mednarodnih oz. globalnih kliničnih raziskav se kooperativne skupine med seboj lahko tudi povezujejo (angl. *intergroup collaboration*).

REGISTRACIJA KLINIČNIH RAZISKAV IN OBJAVA IZSLEDKOV

Medtem ko je v primeru intervencijskih kliničnih raziskav oz. kliničnega preskušanja registracija v ustreznih registrih kliničnih raziskav (npr. International Clinical Trials Registry Platform ali ClinicalTrials.gov) obvezna, je le-ta zaželena tudi v primeru opazovalnih kliničnih raziskav (15, 16). Registracija klinične raziskave omogoča preglednost izvajanja raziskave, zmanjšuje možnost, da o negativnih izsledkih klinične raziskave ne bi bilo poročano, in tudi zmanjšuje možnost, da bi sočasno potekalo več neodvisnih kliničnih raziskav, ki bi poskušale odgovoriti na enako znanstveno vprašanje. Objava izsledkov klinično raziskovalnega dela je podobno kot sama izved-

ba klinične raziskave izjemno zahtevna naloga. Izsledke klinične raziskave lahko predstavimo v obliki izvlečka na domačih ali tujih znanstvenih ter strokovnih srečanjih, svoje delo pa nato objavimo tudi v znanstveni reviji v obliki znanstvenega članka. Pred objavo v znanstveni reviji je znanstveni članek običajno podvržen postopku recenzije. Soavtor znanstvenega članka ne more biti kdor koli. Za soavtorstvo morajo biti izpolnjeni vsi štirje pogoji, ki jih jasno definira Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE): soavtor mora sodelovati pri načrtovanju raziskave, zbiranju podatkov ali njihovi analizi, sodelovati mora pri pripravi ali kritičnem pregledu besedila, potrditi mora končno verzijo znanstvenega članka in zmožen mora biti jamčiti za verodostojnost napisanega in ustrezno nasloviti vprašanja v povezavi s točnostjo in integriteto besedila (17). Pomembno je, da raziskovalci v znanstvenem članku jasno prikažejo ključne vidike raziskave, kar bralcu omogoči lažje vrednotenje izsledkov. V pomoč pri tem so standardizirana orodja, ki predstavljajo seznam različnih postavk v povezavi z izvedbo raziskave in analizo podatkov, ki jih morajo raziskovalci običajno na zahtevo znanstvene revije ustrezno nasloviti. V primeru kliničnih raziskav faze III je v uporabi izjava Konsolidirani standardi o poročanju poskusov (The Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT), v primeru opazovalnih raziskav pa izjava Okrepitev poročanja o opazovalnih raziskavah v epidemiologiji (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, STROBE) (18, 19).

ZAKLJUČKI

Klinične raziskave so ključnega pomena za napredek v onkologiji. Poleg kliničnega preskušanja, s pomočjo katerega vrednotimo nova onkološka zdravljenja, lahko na pomembna klinična vprašanja v onkologiji-

ji odgovorimo tudi z izsledki opazovalnih raziskav. Protokol klinične raziskave mora jasno opredeliti namen in cilj raziskave, hipoteze in vse ostale podrobnosti glede njene izvedbe. Pomembno je, da že med načrtovanjem klinične raziskave k sodelovanju povabimo tudi statistika. Pred pričetkom klinične raziskave je treba pridobiti

vire financiranja in dovoljenja pristojnih komisij za izvajanje. Za soavtorstvo v znanstvenem članku morajo biti izpolnjeni vsi kriteriji, ki so jasno definirani in splošno znani. Zelo pomembno je, da izsledke raziskav predstavimo in jih objavimo, tudi kadar niso v skladu z našimi ali želenimi pričakovanji.

LITERATURA

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312 (7023): 71–2.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268 (17): 2420–5.
3. NIH: NIH Clinical Research Trials and You: The Basics [internet]. US National Institutes of Health; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you>
4. FDA: The drug development process [internet]. US Food and Drug Administration; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
5. Lu CY. Observational studies: A review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (5): 691–7.
6. SPIRIT: Guidance for clinical trial protocols [internet]. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional trials; c2020 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.spirit-statement.org>
7. Mahajan R, Burza S, Bouter LM, et al. Standardized protocol items recommendations for observational studies (SPIROS) for observational study protocol reporting guidelines: Protocol for a Delphi study. *JMIR Res Protoc*. 2020; 9 (10): e17864.
8. Ministrstvo za zdravje: Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija GOV.SI; c2023 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-telesa/komisija-rs-za-medicinsko-etiko/>
9. ARIS [internet]. Ljubljana: Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije; 2023 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <http://www.arrs.si/sl/>
10. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije [internet]. ZZSZ; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.zzzs.si/>
11. Horizon Europe [internet]. European Commission; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en.
12. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, et al. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (30): 5109–14.
13. Tang M, Joensuu H, Simes RJ, et al. Challenges of international oncology trial collaboration-a call to action. *Br J Cancer*. 2019; 121 (7): 515–21.
14. EORTC: Our Mission [internet]. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.eortc.org/our-mission/>
15. About ClinicalTrials.gov [internet]. ClinicalTrials.gov; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [internet]. WHO: ICTRP; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
17. ICMJE: Defining the Role of Authors and Contributors [internet]. International Committee of Medical Journals Editors; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
18. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [internet]. EQUATOR Network (equator-network.org); [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/
19. STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [internet]. STROBE; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <http://www.strobe-statement.org>

Martina Vrankar¹

Presejalni program za pljučnega raka

Lung Cancer Screening Program

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučni rak, presejanje, računalniška tomografija z nizkimi odmerki sevanja, kadilci, izbira ciljne skupine, umrljivost za pljučnim rakom

Pljučni rak kljub novim načinom zdravljenja po umrljivosti ostaja na prvem mestu med vsemi raki, prav tako je petletno preživetje le okoli 20 %. Podatki raziskav kažejo, da lahko presejanje pljučnega raka pomembno zniža umrljivost za pljučnim rakom pri kadilcih, saj omogoča odkrivanje pljučnega raka v zgodnjih stadijih. Na osnovi rezultatov raziskav je bilo objavljeno priporočilo Sveta Evropske unije, ki je države članice pozvalo, naj preučijo izvedljivost in učinkovitost uporabe računalniške tomografije z nizkimi odmerki sevanja za presejanje pri osebah z visokim tveganjem za pljučnega raka. Program presejanja pljučnega raka je pomembno drugačen od že uveljavljenih presejalnih programov in odpira številna vprašanja, kot so izbira ciljne skupine, načini vabljenja na presejanje za čim boljši odziv povabljenih, ukrepi za manjšanje škodljivosti presejanja, vključevanje programov za opuščanje kajenja v program presejanja, stroškovna učinkovitost, obravnava naključnih najdb, zagotavljanje tehničnih in kadrovske potreb ter zagotavljanje kakovosti. Svet Evropske unije zato priporoča implementacijske pilotne raziskave, ki bodo ugotovljale ustreznost programa v določenem okolju, pred množično organiziranim presejanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung cancer, screening, low-dose computed tomography

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death despite new treatment options. The five-year survival rate is only around 20%. Data from studies have shown that lung cancer screening could significantly reduce lung cancer mortality in smokers, as it enables lung cancer to be detected in its early stages. Based on the research results, a recommendation was published by the Council of the European Union, which called on member states to investigate the feasibility and effectiveness of using low-dose computer tomography for screening people at high risk of lung cancer. The lung cancer screening program is significantly different from already established screening programs and raises many questions, such as the selection of the target group, methods of invitation for the best possible response, measures to reduce harmful effects, inclusion of smoking cessation programs, cost effectiveness, dealing with random findings, ensuring technical and personnel needs, and quality assurance. The Council of the European Union therefore recommended the use of implementation pilot studies before population-based organized screening, which would enable the implementation of appropriate programs in specific environments.

¹ Doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; mvrancar@onko-i.si

UVOD

Pljučni rak v svetu in pri nas predstavlja veliko zdravstveno, socialno in ekonomsko breme. Pljučni rak je najpogostejši rak pri moških in tretji najpogostejši rak pri ženskah v svetu, po umrljivosti pa je na prvem mestu. Po podatkih Svetovnega observatorija za raka (Global Cancer Observatory) je bilo v letu 2020 v svetu odkritih 2.200.000 novih primerov in skupno zabeleženo 1.800.000 smrti zaradi pljučnega raka (1).

V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije pljučni rak po pogostosti pri moških in ženskah na tretjem mestu, po umrljivosti pa je na prvem mestu pri obeh spolih. Leta 2019 je za pljučnim rakom zbolelo 1605, umrlo pa 1221 ljudi (2).

Približno 50 % bolnikov s pljučnim rakom ima v času diagnoze razsejano bolezen in kljub znatnemu napredku pri kliničnem obvladovanju bolezni v zadnjih letih preživetje ostaja slabo. V Sloveniji je bilo petletno preživetje v letih 2014–2018 za ženske 26,2 %, za moške pa 17,9 % (2). Sicer imajo bolniki največjo možnost ozdravitve v zgodnjih stadijih bolezni, pa vendar je takih primerov le okoli 20 % (3).

Glavni dejavnik tveganja za razvoj pljučnega raka je kajenje tobaka, ki predstavlja vzročni dejavnik za več kot 80 % primerov pljučnega raka. Kajenje tobaka je vodilni svetovni vzrok bolezni in smrti, ki ga je mogoče preprečiti. Kljub velikim naporom v svetu in pri nas, tako s preventivnimi ukrepi kot z napredkom sodobnega zdravljenja, pljučni rak ostaja eden od rakov z najslabšo prognozo (4).

UPRAVIČENOST PRESEJANJA PLJUČNEGA RAKA

Presejanje za raka je javnozdravstvena intervencija, s katero želimo pri peščici ljudi zgodaj odkriti ali preprečiti raka s presejalnim pregledom, ki ga opravimo pri velikem številu zdravih ljudi. Vsak nov presejalni program, ki ga moramo vpeljati organizirano, mora izpolnjevati stroga merila, saj

lahko le tako zagotovimo prevladovanje koristi nad škodo, ki jo nov program lahko povzroči na ravni posameznika ali populacije (5, 6).

Za izvajanje programov zgodnjega odkrivanja raka je ključnega pomena prevladovanje koristi nad škodo, ki jo presejanje prinaša. Koristi, ki so običajno izražene v zmanjšanju umrljivosti, morajo prevladati nad škodo, ki jo prinaša presejanje, vključno:

- z napačno pozitivnimi rezultati,
- s prekomernim odkrivanjem,
- s psihološko stisko in
- z invazivnimi postopki diagnostike.

Po drugi strani mora biti program presejanja stroškovno učinkovit, uporabljati mora preiskave, ki so sprejemljive za ciljno populacijo, zdravstveni sistem pa mora biti sposoben preiskave izvajati in omogočiti potrebno nadaljnjo diagnostiko v primernem časovnem okviru.

Pljučni rak izpolnjuje številne kriterije, ki jih navajajo mednarodna merila za upravičenost presejanja in ki jih povzema tudi Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) kot pogoj za izvajanje populacijskega organiziranega presejanja. Epidemiološke značilnosti pljučnega raka predstavljajo pomemben javnozdravstveni problem, saj ima visoko obolevnost in umrljivost, naravni potek pa omogoča zgodnjo odkrivanje v fazi, ko še ne povzroča simptomov in je zato posameznik ne zazna sam. Zdravljenje pljučnega raka je uspešnejše, če je pljučni rak odkrit v zgodnjem stadiju. Raziskave presejanja pljučnega raka so določile ciljno skupino, pri kateri koristi presegajo tveganja. Prav tako so raziskave pokazale, da je za presejanje pljučnega raka ustreznja diagnostična preiskava računalniška tomografija z nizkimi odmerki sevanja (angl. *low-dose computer tomography*, LDCT). V raziskavah so na različne načine obravnavali pozitivne rezultate presejalnega testa, kar je vodilo v različne deleže napačno pozici-

tivnih ali negativnih rezultatov, ki so s sodobnimi pristopi dosegli sprejemljivo nizke vrednosti. Obstajajo torej trdni dokazi, da so prednosti organiziranega presejanja pljučnega raka večje kot njegovi neželeni učinki.

Decembra 2022 so bila tako na osnovi izsledkov raziskav objavljena prenovljena priporočila Sveta EU, ki pozivajo države članice, naj preučijo izvedljivost in učinkovitost LDCT za presejanje pljučnega raka pri osebah z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka, presejalni pregled pa povežejo s preventivnimi pristopi za zmanjševanje razširjenosti kajenja (7).

K prenovljenim priporočilom Sveta Evropske unije (Council of European Union) so prispevali predvsem rezultati dveh velikih naključnih raziskav, ki sta potekali v ZDA in Evropi ter vključevali aktivne ali bivše kadilce med letoma 2002 in 2006. Leta 2011 so bili objavljeni rezultati ameriške nacionalne raziskave za presejanje pljučnega raka (The National Lung Screening Trial, NLST), ki je naključno razdelila aktivne in nekdanje kadilce z visokim tveganjem za razvoj pljučnega raka v dve skupini, v prvi so udeleženci enkrat letno tri zaporedna leta opravili LDCT, v drugi pa rentgenski posnetek pljuč (8). Vključenih je bilo 53.454 udeležencev z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka. Po srednjem času spremljanja 6,5 leta so poročali o 20 % znižanju umrljivosti zaradi pljučnega raka v skupini, ki je opravila LDCT, v primerjavi s tistimi, ki so opravili rentgenski posnetek pljuč. Leta 2019 so bili objavljeni rezultati podaljšane spremljanja udeležencev raziskave s srednjim časom spremljanja 12,3 leta, ki so potrdili prvotno poročano zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka z LDCT (9). Na osnovi rezultatov raziskave NLST ameriška delovna skupina za preventivo (United States Preventive Services Task Force) že od leta 2013 priporoča letni presejalni

LDCT za osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka.

Druga pomembna raziskava, ki je prav tako potrdila koristnost presejanja pljučnega raka na velikem številu udeležencev, je raziskava NELSON. Potekala je od leta 2004 na Nizozemskem in v Belgiji in vključila 15.792 udeležencev (10). Udeleženci v raziskovalni skupini so opravili LDCT ob vključitvi ter nato po 1 letu, 2 letih in po 2 letih in pol, medtem ko udeleženci v kontrolni skupini niso opravili nobene preiskave. Končne ugotovitve raziskave NELSON so pokazale skupno zmanjšanje smrtnosti za 26 % zaradi pljučnega raka v desetletnem spremljanju s presejanjem z LDCT, pri analizi podskupine žensk celo do 39 %, vendar je bilo za dokončne zaključke vključenih premalo žensk, le 2.594, saj je protokol sprva predvideval le vključevanje moških (10).

Tudi nekaj manjših evropskih raziskav je potrdilo koristnost presejanja pljučnega raka. V italijanski multicentrični randomizirani raziskavi (The Multicentric Italian Lung Detection trial, MILD) so opisovali zmanjšanje umrljivosti za 39 % zaradi pljučnega raka v skupini z LDCT v primerjavi s kontrolno skupino po 10 letih in zmanjšanje splošne umrljivosti za 20 % (11, 12).

V nemški intervencijski raziskavi presejanja pljučnega raka (German Lung Cancer Screening Intervention study, LUSI) so pokazali zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka za 26 %, v podanalizi med obema spoloma pa se je pokazalo, da je umrljivost značilno manjša pri ženskah, ne pa pri moških (13).

Kljub izsledkom raziskav ostajajo odprta vprašanja o presejanju pljučnega raka, ki jih naslavlja številne raziskave in pilotni projekti, ki potekajo v evropskih državah in po svetu. V nadaljevanju so pobliže predstavljena nekatera pomembna vprašanja, na katera moramo odgovoriti pred pričetkom presejanja pljučnega raka v Sloveniji.

Izbira ciljne skupine, povabilo na presejanje in odzivnost povabljenih

Program presejanja pljučnega raka je pomembno drugačen od drugih, že uveljavljenih presejalnih programov, ki potekajo v Sloveniji. Ciljna populacija programa so namreč osebe z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka in ne celotna populacija v izbranem starostnem obdobju. Z namenom stroškovne učinkovitosti in zmanjšanja škode za preiskovance je pomembna prava izbira ciljne skupine, ki bo imela od programa presejanja največ koristi. Pravega odgovora na vprašanje, katera skupina bo imela največ koristi, ni. Najpogostejše so v raziskavah kot kriterije za vključevanje uporabili določeno starostno mejo in kadilski status. V raziskavo NLST so bili vključeni udeleženci v starosti 55–74 let, ki so bili aktivni kadilci ali so prenehali kaditi pred 15 leti ali manj in so kadili 30 let eno škatlo cigaret dnevno (8). V raziskavo NELSON so bili vključeni kadilci, stari 50–75 let, in so kadili več kot 15 cigaret dnevno 25 let ali 10 cigaret dnevno 30 let, aktualni ali bivši kadilci, ki so prenehali kaditi pred 10 leti ali manj (10). Več raziskav je pokazalo, da so modeli za napovedovanje tveganja razvoja raka bolje opredelili ciljno skupino (14–17). Razlog je verjetno v natančnejših podatkih o kajenju, upoštevanju drugih bolezni in stanju, ki povečujejo tveganje za razvoj pljučnega raka, kot je kronična obstruktivna bolezen pljuč (KOPB), izpostavljenost drugim toksičnim snovem in podobno. V raziskavah sta se za najučinkovitejša izkazala dva modela, liverpoolski model (Liverpool Lung Project version 2, LLPv2) in presejalni model za prostatu, pljuča, kolorektum in ovarij (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial model, PLCOm2012) (18–20). Enotnega mnenja o tem, kateri model uporabiti in katere mejne vrednosti znotraj modela uporabiti, ni. Več pilotnih raziskav, ki trenutno potekajo v Evropi, preiskuje vpliv različnih modelov in različnih mejnih

vrednosti znotraj modelov na izbiro ciljne skupine, ki bo imela od presejanja največ koristi.

V raziskavah so v začetnih korakih presejalnega programa največkrat uporabili oglaševanje programa v širši javnosti in pošiljanje vprašalnikov o kajenju in drugih dejavnikih tveganja za razvoj pljučnega raka. Pokazalo se je, da je odziv ciljne skupine – kadilcev – na presejanje, nizek (16). V raziskavi presejanja pljučnega raka v Veliki Britaniji (The United Kingdom Lung Screening Trial, UKLS) so podatke za prepoznavo starostne skupine 50–75 let pridobili iz primarnega zdravstvenega sistema in izbranim ljudem poslali vprašalnike s prošnjo, da jih izpolnijo in vrnejo po pošti (21). Vprašalnik je vrnilo 31 % vseh, vendar je le 11,5 % od teh imelo ocenjeno dovolj visoko tveganje za vključitev v raziskavo. Ugotovili so, da se ciljna skupina z visokim tveganjem za pljučnega raka najslabše odziva na vabila. V raziskavi NELSON so podatke o starostni skupini 50–74 let pridobili iz državnega registra in vsem izbranim poslali kratko informacijo o programu ter vprašalnik (10). Od nekaj več kot 600.000 ljudi je izpolnjen vprašalnik vrnilo 25 % povabljenih, od tega jih je 21 % izpolnjevalo pogoje za vključitev v raziskavo (22, 23).

Precej zaskrbljujoči so bili rezultati raziskave ameriškega združenja radiologov (American College of Radiology), ki so pokazali, da je bilo v Združenih državah Amerike leta 2016 vključenih v presejanje le 2 % ciljne skupine z visokim tveganjem za pljučnega raka, čeprav je presejanje v Združenih državah priporočeno s strani ameriške delovne skupine za preventivo (United States Preventive Services Task Force) od leta 2013 (24). Podatki so sicer pokazali veliko razliko v odzivu na presejanje med osebami z zdravstvenim zavarovanjem in brez le-tega, slednjih je bilo med odzivniki značilno manj (25).

Mnogo boljše rezultate odziva na presejanje je pokazala angleška raziskava (The

Lung Screen Uptake Trial, LSUT), ki je potekala v Londonu. Odzivnost je bila 53 %, od tega je bilo 77 % oseb z visokim tveganjem za pljučnega raka in so bili v raziskavo vključeni (26).

Potekajo številne raziskave in pilotni projekti, ki ugotavljajo vlogo socialnih medijev in vključevanje digitalnih rešitev v nagovarjanje in vabljenje ciljne populacije na presejanje pljučnega raka.

Pomembno se je zavedati, da mora vsaka država v uvajanju presejalnega programa pljučnega raka ugotoviti, na kakšen način želijo biti državljani nagovorjeni, pozvani in povabljeni na preventivni program, da doseže pravo ciljno skupino z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka, in s tem zagotoviti uspešnost programa. Prav tako je treba ugotoviti, katere obstoječe sisteme našega zdravstvenega sistema lahko uporabimo za povečanje odzivnosti na presejanje pljučnega raka, ki mora biti sicer voden iz upravljaljskega centra programa s centralnim informacijskim sistemom.

Pogostost računalniške tomografije z nizkimi odmerki sevanja in trajanje presejanja pljučnega raka

V raziskavah presejanja so uporabili različne razmike med zaporedji LDCT. V NLST-raziskavi so bili opravljeni trije LDCT v enoletnih razmikih (9). V raziskavi NELSON so LDCT napravili ob vključitvi, nato po enem, dveh ter po dveh letih in pol (10). Obravnava zadnjega razmika – dve leti in pol po vključitvi – je v raziskavi NELSON pokazala zmanjšan učinek presejanja. Pojavljanje raka je bilo višje v primerjavi z eno- in dvoletnim razmikom, prav tako pa je bil delež odkritih napredovalih stadijev pljučnega raka višji v primerjavi s prejšnjimi krogi (27).

V raziskavi MILD so udeležence naključno razporedili v dve skupini poleg kontrolne, v eni so opravljali LDCT v letnih razmikih, v drugi na vsaki dve leti (11).

V skupini z LDCT na dve leti so opažali podobno splošno umrljivost in umrljivost zaradi pljučnega raka kot v skupini, v kateri so opravljali enoletne LDCT z zmanjšanjem nadaljnjih LDCT-preiskav za 44 %. Delež odkritih pljučnih rakov stadija II–IV se ob tem ni povečal. Prav tako raziskava podaja dokaze, da podaljšano presejanje nad pet let lahko poveča koristi, zmanjša splošno umrljivost in umrljivost zaradi pljučnega raka (12).

Ukrepi za manjšanje škodljivosti presejanja pljučnega raka

Korist, ki je običajno izražena v zmanjšanju umrljivosti, mora prevladati nad škodo, ki jo prinaša presejanje. Škoda oz. nevarnosti pri presejanju pljučnega raka so napačno pozitivni rezultati, prekomerno odkrivanje (angl. *overdiagnosis*), invazivni postopki diagnostike in psihološka stiska.

V raziskavi NLST je bilo od vseh opravljenih LDCT-preiskav v vseh treh krogih 24,2 % ocenjenih kot pozitivnih in 23,3 % se je izkazalo za napačno pozitivne, kar pomeni, da je bilo 96,4 % napačno ocenjenih pozitivnih rezultatov. Po podatkih se je 2,7 % udeležencev napačno pozitivnega rezultata soočila z zapleti po dodatni diagnostični preiskavi (8).

V raziskavi NELSON so poročali o nižji stopnji napačno pozitivnih rezultatov (1,2 %), saj so za vrednotenje sprememb uporabljali volumetrične metode, vendar je 9,2 % pregledanih udeležencev opravilo vsaj en dodaten CT (10).

Podatki iz nedavne raziskave v Veliki Britaniji z več kot 11.000 udeleženci so pokazali potrebo po invazivni diagnostiki le pri 0,6 % udeležencev brez pljučnega raka ter nižjo stopnjo resekcij benignih lezij, le 4,6 % (28). To so dosegli z uporabo z dokazi podprtih britanskih smernic za obravnavo pljučnih lezij, ki jih narekuje Britansko torakalno društvo (British Thoracic Society, Pulmonary Nodule Guideline) (29).

Volumetrične meritve lezij v pljučih so pokazale boljšo natančnost in manjšo spremljivost med radiologi, prav tako pa hitreje zaznavanje sprememb pri rasti lezij (30). V raziskavah se poleg prej omenjene uporabljajo še ameriške radiološke (American College of Radiology, Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS), različica 1. 1. 2019) in pa Fleischnerjeve (Fleischner Society Guidelines) smernice (31, 32).

Prekomerno odkrivanje je odkrivanje rakavih obolenj, ki ne bi postala klinično pomembna, če oseba ne bi opravila preiskave, najpogosteje zaradi indolentnosti raka ali drugih vzrokov smrti. V raziskavi NLST so sprva ocenili, da je bilo 18,5 % oseb od vseh z ugotovljenim pljučnim rakom takih, ki jim zaradi indolentnosti ali drugih vzrokov smrti ne bi nikoli stregel po življenju, vendar so po daljšem spremljanju ta delež znižali na 3 % (9). V nedavni populacijski raziskavi niso opažali povečane stopnje pojavnosti pljučnega raka v skupini, v kateri je bil rak odkrit v presejanju, vendar so opažali v presejani skupini značilen porast deleža stadija I (54,7 proti 27,9 %) in upad deleža stadija IV (17,6 proti 41,7 %) (33).

Za presejanje pljučnega raka je ustrezna diagnostična preiskava LDCT, ki lahko predstavlja tveganje, povezano z ionizirajočim sevanjem. V italijanski raziskavi so tako ocenili, da je na vsakih 108 odkritih pljučnih rakov po njihovi oceni povzročena ena rakava bolezen, pri čemer je mediana celokupne efektivne doze LDCT približno 9 milisivertov (mSv) za moške in 13 mSv za ženske po 10 letih presejanja (34). Pričakovati je, da bo v prihodnosti tehnološki napredek omogočal še nižje doze sevanja za presejanje pljučnega raka, kar bo tveganje za sekundarne rake še zmanjšalo (35).

Stroškovna učinkovitost

Nedavne ocene stroškovne učinkovitosti več raziskav kažejo, da je presejanje z LDCT

lahko stroškovno učinkovito (36–41). Vključitev programov opuščanja kajenja, ki je ključni vidik vsakega presejalnega programa za pljučnega raka, izboljša stroškovno učinkovitost, čeprav je način vključevanja teh programov v presejalni program nejasen in tema številnih potekajočih raziskav (41, 42).

Posamezna ocena tveganja udeleženca v programu po prvem LDCT lahko izboljša stroškovno učinkovitost. V raziskavi NELSON se je pokazalo, da so imeli udeleženci z normalnim prvim izvidom LDCT le 3 % možnosti za razvoj pljučnega raka v naslednjih desetih letih (10). Pri udeležencih s spremembami na izhodiščnem LDCT je bila možnost za nastanek pljučnega raka v desetih letih kar 52 %.

Trenutno še ni jasno, kakšen doprinos na zdravje ima prepoznanje drugih stanj, ki jih sočasno odkrijemo z LDCT, kot sta npr. kronična obstruktivna bolezen (KOPB) in koronarna bolezen srca. V multicentrični implementacijski raziskavi 4-IN-THE-LUNG-RUN (Towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening), ki poteka v petih evropskih državah, želijo razjasniti vlogo prilagojenega pristopa vključevanja udeležencev, prilagojen razmik za opravljanje LDCT, vlogo opuščanja kajenja ter dodatnih zdravstvenih intervencij zaradi novo odkrite KOPB in koronarne bolezni srca (43).

Naključne najdbe

Naključne najdbe so pri presejanju pljučnega raka pogosto opisane, vendar nadaljnje raziskovanje povzroča zaskrbljenost pri preiskovancu in vodi v tveganja zaradi nepotrebnih dodatnih preiskav ter povečanje stroškov. V raziskavi NELSON so poročali o nepomembnih kliničnih naključnih najdbah pri 73 % udeležencev (44). Podatki iz drugih raziskav so pokazali, da je z uporabo jasnih smernic in protokolov za obrav-

navo naključnih najdb delež tistih, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostiko ali obravnavo, zelo majhen (45, 46).

Zagotavljanje tehničnih in kadrovskih potreb

Za nemoteno delovanje programa presejanja morajo biti na voljo vsi viri (finančni, kadrovski, znanje, oprema, računalniška podpora in druga infrastruktura) in pravočasen dostop posameznika do vseh ravni organiziranega presejanja in dodatne obravnave (dodatna diagnostika, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju) (47). V Evropi je trenutno splošno pomanjkanje izurjenih radiologov, zato potekajo raziskave o uporabi umetne inteligence pri razlagi lezij v pljučih (48). Vendar izzivi programa presejanja pljučnega raka niso omejeni na radiologe, pričakovati je vpliv na spremenjene potrebe vseh specialistov, tako tistih, ki sodelujejo v diagnostiki, kot tistih pri zdravljenju (49).

Za zagotavljanje programa presejanja pljučnega raka mora biti na voljo dovolj ustrezne opreme. V Sloveniji imamo trenutno vsaj 10 aparatov za LDCT, ki ustrezajo standardom.

Kot ostali programi presejanja, ki potekajo pri nas, mora biti tudi ta centralno koordiniran, prav tako pa čim bolj povezan z zdravstvenim sistemom z namenom, da vsakemu udeležencu omogoča hitro in neprekinjeno nadaljnjo oskrbo, če je potrebna (47).

Zagotavljanje kakovosti

Za vsak presejalni program sta ključna dejavnika uspeha standardiziran pristop, ki temelji na dokazih, in zanesljivo zagotavljanje kakovosti (angl. *quality assurance*, QA). V programu je treba spremljati kakovost opravljenega dela, treba pa je določiti tudi merljive cilje (kazalnike) programa, s katerimi bomo lahko merili učinek na zdravje v populaciji. Za vse to je treba zagotoviti poseben informacijski sistem

po vzoru obstoječih presejalnih programov, register presejalnega programa, ki omogoča zbiranje in upravljanje s številnimi podatki in aktivnostmi, ki so potrebne v organiziranem presejalnem programu, treba pa je zagotoviti tudi financiranje (47). Protokoli in standardi zagotavljanja kakovosti morajo upoštevati posebnosti upravljanja ter zajemati tehnične standarde za strojno opremo in programsko opremo ter upravljanje vseh nadaljnjih izidov, kot so sporočanje rezultatov, klinične poti in upravljanje naključnih ugotovitev.

ZAKLJUČKI

Pljučni rak predstavlja veliko zdravstveno, socialno in ekonomsko breme. Podatki raziskav kažejo, da presejanje pljučnega raka pomembno zniža umrljivost za pljučnim rakom pri aktivnih ali bivših kadilcih. Rezultati raziskav so botrovali prenovljenim priporočilom Sveta Evropske unije, ki so bila objavljena decembra 2022. Nova priporočila države članice pozivajo k preučitvi izvedljivosti in učinkovitosti LDCT za presejanje pri posameznikih z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka.

Program presejanja pljučnega raka je namreč pomembno drugačen od uveljavljenih presejalnih programov. Odprta ostajajo številna vprašanja o presejanju pljučnega raka, na katera mora odgovoriti vsaka država, ki mora v uvajanju presejalnega programa pljučnega raka ugotoviti, na kakšen način želijo biti državljani nagoovorjeni, pozvani in povabljeni na preventivni program, da se osebe z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka na povabilo odzovejo. Le dovolj velik delež odziva ciljne skupine lahko zagotovi uspešnost programa. Prav tako je treba ugotoviti, kateri obstoječi sistemi našega zdravstvenega sistema lahko pripomorejo k povečanju odzivnosti na presejanje pljučnega raka, ki pa mora biti voden iz upravljalnega centra s centralnim informacijskim sistemom. Zagotavljanje finančnih

in kadrovskih virov bo glede na trenutne razmere v našem zdravstvenem sistemu poseben izziv, saj vsak presejalni program opredeljuje časovni okvir, v katerem morajo biti udeleženci presejanja z najdbami obravnavani, prav tako pa mora biti klinična pot vsakega udeleženca z različnimi najdbami natančno določena. Program presejanja pljučnega raka mora vključevati

programe opuščanja kajenja, ki je še vedno glavni dejavnik tveganja za pljučnega raka, pa tudi za številna druga obolenja. Kljub številnim preprekam in težavam se zdi presejanje pljučnega raka poleg primarne preventive edini način za zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka, ki kljub velikemu napredku v zdravljenju ostaja eden od rakov z najslabšo prognozo.

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): 209-49.
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, et al. Preživetje po lokaciji raka: Pljuča. In: Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020. p 80-87.
4. Thun MJ, Freedman ND. The causes of cancer: Tobacco. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018. p 185-211.
5. Ivanuš U. Presejanje in zgodnja diagnoza raka na podlagi simptomov, poznamo razliko? Zdravstvena pismenost: pomen pri zgodnjem odkrivanju in preventivi raka [internet]. 2022 [citirano 2023 May 1]; 58-65. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/Dokument.php?dn=&id=21667>
6. Krajc M, Rotovnik-Kozjek N, ed. Zdrav življenjski slog in rak: XXIX. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«; 2021 okt 21. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2021.
7. Jubilejni 40. slovenski teden boja proti raku poteka pod geslom 'Slovenija pred novimi presejalnimi programi za raka' [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana [citirano 2023 May 1]. Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/onkološki-institut/medijsko-središče/novice/novica/jubilejni-40-slovenski-teden-boja-proti-raku-poteka-pod-geslom-slovenija-pred-novimi-presejalnimi-programi-za-raka>
8. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365 (5): 395-409.
9. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14 (10):1739-42.
10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial. *New Engl J Med*. 2020; 382 (6): 503-13.
11. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21 (3): 308-15.
12. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019; 30 (7): 1162-69.
13. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*. 2020; 15; 146 (6): 1503-13.
14. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (11): 1523-31.
15. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemagi MC, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017; 14 (4): e1002277.
16. Katki HA, Kovalchik SA, Petito LC, et al. Implications of nine risk prediction models for selecting ever-smokers for computed tomography lung cancer screening. *Ann Intern Med*. 2018;169 (1): 10-19.
17. Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, et al. A comparative modeling analysis of risk-based lung cancer screening strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112 (5): 466-79.
18. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer*. 2008; 98 (2): 270-6.
19. Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF, et al. Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. *Ann Intern Med*. 2012; 157 (4): 242-50.
20. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med*. 2013; 368 (8): 728-36.
21. Ali N, Lifford KJ, Carter B, et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open*. 2015; 5 (7): e008254.
22. Dickson J, Quaife S, Horst C, et al. P18 the SUMMIT study: uptake from re-invitation. *Thorax*. 2021; 76 (1): A94-5.
23. Crosbie PA, Gabe R, Simmonds I, et al. Yorkshire lung screening trial (YLS): protocol for a randomised controlled trial to evaluate invitation to community-based low-dose CT screening for lung cancer versus usual care in a targeted population at risk. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e037075.

24. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, et al. Lung cancer screening registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21 (3): e206–11.
25. Zahnd WE, Eberth JM. Lung cancer screening utilization: a behavioral risk factor surveillance system analysis. *Am J Prev Med*. 2019; 57 (2): 250–5.
26. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Lung screen uptake trial: results from a single lung cancer screening round. *Thorax*. 2020; 75 (10): 908–12.
27. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017; 72 (1): 48–56.
28. Balata H, Ruparel M, O'Dowd E, et al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes. *Lung Cancer*. 2021; 161: 136–140.
29. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015; 70 (2), ii1–54.
30. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, et al. Use of volumetry for lung nodule management: theory and practice. *Radiology*. 2017; 284 (3), 630–44.
31. Lung RADS version 1.1. [internet]. American College Of Radiology. 2019 [citirano 2023 May 1]. Dosegljivo na: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1.1.pdf?la=en>
32. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology*. 2017; 284 (1), 228–43.
33. Vachani A, Carroll NM, Simoff MJ, et al. Stage migration and lung cancer incidence after initiation of low-dose computed tomography screening. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (12): 1355–64.
34. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017; 356: j347.
35. Vonder M, Dorrius MD, Vliegenthart R. Latest CT technologies in lung cancer screening: protocols and radiation dose reduction. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10 (2): 1154–64.
36. Toumazis I, de Nijs K, Cao P, et al. Cost-effectiveness evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force recommendation for lung cancer screening. *JAMA Oncol*. 2021; 7 (12): 1833–42.
37. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014; 371 (19): 1793–802.
38. Hinde S, Crilly T, Balata H, et al. The costeffectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer*. 2018; 126: 119–24.
39. Cressman S, Peacock SJ, Tammemagi MC, et al. The cost-effectiveness of high-risk lung cancer screening and drivers of program efficiency. *J Thorac Oncol*. 2017; 12 (8): 1210–22.
40. Hofer F, Kauczor HU, Stargardt T. Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: a modelling approach. *Lung Cancer*. 2018; 124: 189–98.
41. Murray RL, Brain K, Britton J, et al. Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study: a protocol for a randomised controlled trial to evaluate the effect of adding a personalised smoking cessation intervention to a lung cancer screening programme. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e037086.
42. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues?. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10 (2): 1050–63.
43. van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol*. 2007; 17 (6): 1474–82.
44. Bartlett EC, Belsey J, Derbyshire J, et al. Implications of incidental findings from lung screening for primary care: data from a UK pilot. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021; 31 (1): 36.
45. Horst CDJ, Dickson J, Tisi S, et al. P41.04 The SUMMIT Study: pulmonary nodule and incidental Findings in the first 10,000 participants of a population-based low-dose CT screening study. *J Thorac Oncol*. 2021; 16 (3): S473–4.
46. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, et al. 33. onkološki vikend : državni presejalni programi v onkologiji danes, jutri; 2020 okt 9. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; 2020.
47. Revelancer screening in French women using low-dose CT and artificial intelligence for detection: the CASCADE study protocol. *BMJ Open*. 2022; 12 (12): e067263.
48. Blom EF, Ten Haaf K, Arenberg DA, et al. Treatment capacity required for full-scale implementation of lung cancer screening in the United States. *Cancer*. 2019; 125(12): 2039–48.

Hana Rakuša¹, Jasna But Hadžić²

Klinična uporabnost tumorskih označevalcev in njene omejitve

Clinical Applicability of Tumour Markers and its Limitations

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tumorski označevalci, biologija raka, komplementarni označevalci, presejalni programi, diagnostika raka, tarčno zdravljenje, prognoza

Razvoj raka je stopenjski proces, njegov temelj pa predstavljajo spremembe v genetskem zapisu in izražanju genov. Te spremembe je mogoče opredeliti z genetskimi ali laboratorijskimi biokemijskimi metodami in jih uporabiti kot označevalce maligne bolezni. Tumorski označevalci nakazujejo prisotnost, nekateri pa tudi aktivnost tumorja. Ob njihovem odkritju sredi prejšnjega stoletja so predvidevali, da jih bo mogoče uporabiti predvsem za zgodnje odkrivanje bolezni. Izkazalo pa se je, da so tumorski označevalci večinoma premalo občutljivi, da bi z njimi lahko zanesljivo odkrili zgodnje stopnje bolezni, in premalo specifični, da bi z njimi zanesljivo ločevali med različnimi bolezenskimi stanji. Njihovo uporabnost v presejalnih programih dodatno omejujeta še nizka prevalenca malignih bolezni v populaciji in oteženo oblikovanje referenčnih vrednosti. Kot pri ostalih preiskavah je treba že pred določanjem tumorskih označevalcev natančno vedeti, kakšni bodo nadaljnji ukrepi v primeru pozitivnega ali negativnega rezultata. Za uspešno klinično uporabo je nujno tudi natančno poznavanje lastnosti posameznega tumorskega označevalca, saj so kljub svojim pomanjkljivostim nezamenljivo dopolnilo pri vseh stopnjah kliničnega odločanja. V prispevku so predstavljeni tumorski označevalci, ki so najbolj razširjeni v presejalnih programih, pri diagnostiki, načrtovanju tarčnega zdravljenja in spremljanju uspešnosti zdravljenja ter napovedi izida.

ABSTRACT

KEY WORDS: tumor markers, cancer biology, complementary tumor markers, screening programmes, cancer diagnostics, target treatment, prognosis

The evolution of cancer is a gradual process. Gene mutations and altered gene expression are a fundamental part of cancer biology. They can be evaluated with genetic and biochemical techniques, and used as markers of malignant diseases. Tumor markers can indicate the presence as well as the activity of a certain tumor. Their discovery dates back to the middle of the previous century, and it was first assumed they would be predominantly used for the detection of the preclinical stage of the disease. However, it became

¹ Hana Rakuša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; hana.rakusa@medrazgl.si

² Doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

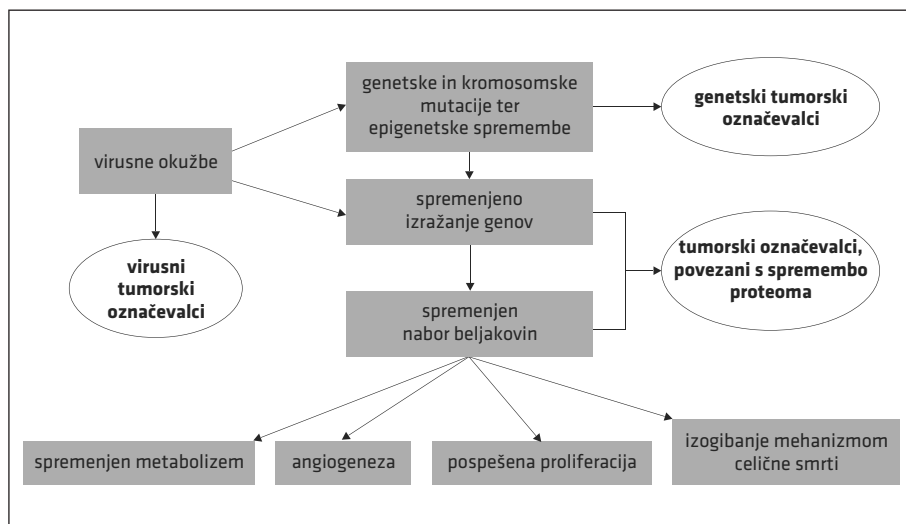
apparent that most tumor markers lack the sensitivity to uncover the preclinical stage of the disease, as well as the specificity to differentiate between different conditions with sufficient certainty. Their application in screening programs is further limited by the low prevalence of malignant diseases and by the challenges of establishing unified reference values. As with any other procedure, tumor marker tests require a defined clinical pathway with possible interventions for the case of both positive and negative test results. In addition, it is quintessential to understand properties and limitations of an individual tumor marker in order to use it successfully. Despite their limitations, tumor markers remain an unparalleled supplement in clinical decision-making. This review article focuses on the most widespread tumor markers in screening programs, diagnostics, planning of the treatment, treatment assessment and prognostication.

UVOD

Tumorski označevalci (TO) so biokemični pokazatelji prisotnosti ali aktivnosti tumorja, saj so v povišanih koncentracijah prisotni pri bolnikih z določenimi malignimi boleznimi. Prisotni so v telesnih tekočinah, izločkih ali tkivih bolnika. Izločajo oz. izražajo jih tumorske ali zdrave celice kot odgovor na prisotnost tumorja (slika 1).

Za učinkovito uporabo v diagnostiki, zdravljenju in sledenju bi od TO pričakovali (1–4):

- visoko občutljivost, kar pomeni prisotnost pri večini bolnikov z določenim tumorjem,
- visoko specifičnost, kar pomeni, da bi TO tvorile samo rakavo spremenjene celice,
- visoko pozitivno in negativno napovedno vrednost,
- dovolj velike količine, ki omogočajo diagnostiko že pred klinično izraženo boleznijo,
- koncentracijo, sorazmerno z razsežnostjo maligne bolezni,



Slika 1. Tumorski označevalci (TO) pri razvoju raka. Sivi okvirčki predstavljajo temeljne patološke procese pri razvoju raka. Patološke procese je možno primerjati s fiziološkimi, jih z genetskimi ali biokemičnimi metodami opredeliti in kvantificirati ter izsledke uporabiti kot TO.

- možnost preverjanja njihove klinično uporabne vrednosti s prospektivnimi raziskavami,
- jasne referenčne vrednosti za razlikovanje zdravih in malignih sprememb ter
- določanje z neinvazivnimi, cenovno dostopnimi in avtomatiziranimi preiskavami.

Popolni TO ne obstajajo. Starejši TO niso preverjeni v randomiziranih raziskavah, njihova uporaba pa sega že v čas pred moderno slikovno in molekularno diagnostiko. Pomembno diagnostično orodje so predstavljali predvsem nespecifične onkofetalne beljakovine (npr. karcinoembrionalni antigen (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA)) in bolj specifični glikoproteini oz. ogljikohidratni TO (npr. karcinomski antigeni (angl. *cancer antigen*, CA)). Pri diagnostiki in spremljanju bolnika so že pred več desetletji v serumu določali tudi hormone (npr. β -horionski gonadotropin (β -HCG)) in encime (npr. alkalno fosfatazo (AF)) (1–4). Določanje izraženosti hormonskih receptorjev v tumorskem tkivu je služilo napovedovanju odgovora na hormonsko terapijo, zato ti predstavljajo najstarejše napovedne TO. Kasneje je sledilo tudi določanje drugih receptorjev in ligandov kot prijemališč za določena zdravila. Poleg napovednih lastnosti so nekateri TO izkazali tudi prognostično vrednost ter na novo definirali klasifikacijo nekaterih rakov (slika 2). Z razvojem molekularne diagnostike se je definicija TO razširila tudi na kromosomske in genetske mutacije ter epigenetske spremembe. Zaradi močnih prognostičnih in napovednih lastnosti genetskih TO se določanje ene mutacije (npr. z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR)) v večini primerov nadomešča z določanjem več TO hkrati, kar je mogoče izvesti s sekvenciranjem naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) (3, 5–7). Določanje genetskih TO v tkivnih biopsijah počasi izpodriva neinvazivna in bolniku prijaznejša tekočinska biopsija,

z določanjem genetskih TO v bolnikovem serumu (8). V sodobni onkologiji se TO tako vedno bolj približujejo želenim lastnostim. Za lažje razumevanje tega heterogenega področja smo v prispevku povzeli uporabnost najpogostejših TO pri pogostih epiteljskih tumorjih (tabela 1).

PODROČJA UPORABE TUMORSKIH OZNAČEVALCEV Vloga tumorskih označevalcev pri presejalnih programih

Presejalni programi so namenjeni odkrivanju predrakavih sprememb in zgodnjemu odkrivanju bolezni, ko njeni simptomi še niso klinično izraženi. Zgodnje odkrivanje omogoča uspešnejše ukrepanje in obvladovanje bolezni, kar vodi v upočasnjeno napredovanje bolezni, podaljšano preživetje in zmanjšano umrljivost (10).

Ker je določanje TO v telesnih tekočinah enostavno in poceni, so v začetnem obdobju odkrivanja in preučevanja TO predpostavljali, da bodo najbolj uporabni ravno v presejalnih programih (1, 2). Vendar se je izkazalo, da so TO premalo občutljivi za predklinične stopnje bolezni in premalo specifični za ločevanje od nemalighnih stanj. Ob nizki prevalenci maligne bolezni v splošni populaciji tako ne dosegajo ustreznih pozitivnih in negativnih napovednih vrednosti (1, 2).

Pregled blata za prikrito krvavitev

Posebej uveljavljeno je spremljanje prikrite krvavitve v blatu (angl. *faecal occult blood testing*, FOBT), ki jo je laboratorijsko možno dokazati z oksidativnimi barvili ali imunokemičnimi testi, ki so natančnejši. Ker je prikrita krvavitev dokazljiv biokemični indikator, ki nakazuje na prisotnost adenoma ali raka debelega črevesa in danke (RDČD), bi lahko trdili, da gre za poseben TO. Priporočila opredeljujejo, da mora biti FOBT vsaj 50-% občutljiv za RDČD, izvajati se mora vsaki dve leti, pozitivnemu rezultatu FOBT mora slediti kolonoskopija, rezultati

pa se morajo zbirati v centralnem registru. Tem smernicam sledi večina evropskih državnih presejalnih programov. V štirih randomiziranih raziskavah je bilo dokazano, da je umrljivost zaradi kolorektalnega karcinoma za 25 % manjša pri tistih, ki se udeležujejo presejalnih programov (2, 11).

Odkrivanje raka prostate z merjenjem za prostato specifičnega antigena

V Sloveniji v okviru presejalnih programov za zdaj še ne uporabljamo serumskih TO, v pripravi pa je presejalni program za zgodnje odkrivanje raka prostate. Povišane koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA) so značilne za patološke spremembe prostate; tako za benigno hiperplazijo prostate kot tudi za karcinom prostate. Pri karcinomi so koncentracije višje; koncentracije nad 10 ng/ml so praviloma posledica malignega procesa (zgornja normalna vrednost pri zdravi populaciji je 2 ng/ml). Koncentracije PSA dobro odražajo velikost tumorja (12).

V metaanalizi petih randomiziranih raziskav, ki je vključevala 721.718 moških, so dokazali, da presejanje z merjenjem serumskih koncentracij PSA le minimalno zmanjša specifično umrljivost zaradi raka prostate, ne vpliva pa na celokupno umrljivost. Z računalniškim modeliranjem so ocenili, da bi v vzorcu 1.000 preiskovancev v obdobju desetih let preprečili le eno smrt zaradi raka prostate, pri 29 preiskovancih bi zaradi preiskav, ki sledijo pozitivnemu rezultatu presejanja, pričakovali naslednje zaplete: enega bolnika bi bilo treba hospitalizirati zaradi sepse, trije bi utrpeli hujšo urinsko inkontinenco, 25 pa bi jih poročalo o erektilni disfunkciji (13). Zaključki evropske randomizirane raziskave so podobni, saj Schröder in sodelavci navajajo, da bi za preprečitev ene smrti morali pregledati 781 moških, dodatnih 48 moških bi bilo treba zaradi karcinoma zdraviti. Ponekod takšno presejanje zato odsvetujejo. Da se izognemo prekomerni diagnostiki in zdravljenju, se

morajo zdravniki in bolniki zavedati prednosti, omejitev in morebitnih zapletov presejanja, nadaljnjih diagnostičnih postopkov in zdravljenja (14).

Odkrivanje raka materničnega vratu s testiranjem na humani papiloma virus

Praktično vsi raki materničnega vratu so etiološko povezani z okužbo s HPV, predvsem sevoma 16 in 18. Za namen presejanja z molekularno genetsko metodo določamo prisotnost virusne DNA. V opazovalnih in randomiziranih evropskih raziskavah so pokazali, da je negativen HPV-test visoko občutljiv napovedni varovalni dejavnik za karcinom *in situ* za obdobje šest let, vztrajajoč pozitiven HPV-test pa ima boljšo občutljivost za napoved invazivne oblike raka v primerjavi z brisom po Papanicolaou (bris PAP). V primerjavi z brisom PAP se je HPV-testiranje izkazalo za učinkovitejše in cenejše ter ob negativnem testu omogoča podaljšanje obdobja presejanja s treh na pet let. Ženske s pozitivnim HPV-testom je treba napotiti še na bris PAP (10).

Uporaba tumorskih označevalcev pri diagnostiki malignih tumorjev

Zaradi omejene občutljivosti in specifičnosti TO ni smiselno pričakovati, da bo uporaba TO nadomestila patohistološke preglede in slikovne metode; z izjemo jetrnoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) in neseminomskih germinalnih tumorjev. Kljub temu da TO niso povsem specifični za izbrano maligno bolezen, njihove koncentracije pa ne odražajo vedno velikosti tumorjev, je nekatere TO možno uporabiti za razlikovanje benignih in malignih procesov (1–3).

Diagnostika jetrnoceličnega karcinoma

Pri bolnikih s cirozo jeter in povišanim tveganjem za razvoj HCC je kot dopolnilo UZ-pregledom dvakrat letno priporočeno določanje serumske koncentracije

α -fetoproteina (AFP), ki je povišana pri 80–100 % bolnikov. Serumske koncentracije nad 200 ng/ml predstavljajo veliko verjetnost za karcinom. Ožiljeni solidni vozlički, večji od 2 cm, v cirotično spremenjenih jetrih so sumljivi za HCC, če se najdba ne sklada z radiološko sliko hemanangioma. Kadar je takšni najdbi pridružena izrazito povišana koncentracija AFP (nad 400 ng/ml), je to diagnostično značilno za HCC in biopsija ni potrebna. V razvitih državah je zaradi tovrstnega pristopa 30–40 % bolnikov odkritih, ko je kurativno zdravljenje še možno (2, 15, 16).

Diagnostika ne seminomskih germinalnih tumorjev

AFP in β -HCG sta komplementarna TO, ki ju je možno izkoristiti tudi pri diagnostiki ne seminomskih germinalnih tumorjev. Povišana koncentracija AFP se pojavlja pri 60–80 % bolnikov (pri zdravih ne presega 10 ng/ml), β -HCG pa pri 60 % (pri zdravih ne presega 15 mU/ml), ker pa se ne pojavljata pri istih bolnikih, je skupna občutljivost več kot 80 %. Njuni vrednosti je v sklopu diagnostike treba preveriti pred načrtovano orhiektomijo, po posegu pa je z njima možno spremljati odgovor na zdravljenje (17).

Rak neznanega izvora

Določanje večjega nabora TO je priporočeno samo pri raku neznanega izvora. Glede na morebitne povišane vrednosti se nato izvede v organ usmerjena slikovna diagnostika, kar zmanjša čas hospitalizacije in morbiditeto zaradi večjega števila diagnostičnih posegov (3).

Uporaba tumorskih označevalcev pri oblikovanju prognoze in zdravljenja

Prognostični TO odražajo intrinzične lastnosti tumorja in posledično verjetnost, da bo prišlo do napredovanja bolezni ali drugih kliničnih zapletov neodvisno od zdra-

vljenja (3, 4). Omogočijo nam, da glede na pričakovano agresivnost poteka bolezni bolnike razvrstimo v prognostične skupine. Tako identificiramo bolnike, ki potrebujejo dodatno, invazivnejšo zdravljenje, oz. bolnike z bolj indolentno boleznijo, ki bi bili zaradi prekomernega zdravljenja neupravičeno izpostavljeni njegovim zapletom (2). Prognostični TO so najbolj uporabni pri rakah, kjer je spekter možnih izidov širok, kar velja za rak dojke, jajčnikov, prostate, zarodnih celic in RDČD (2).

Prognostičnim TO so podobni napovedni (angl. *predictive*) TO, s katerimi je možno oceniti kakšen bo učinek zdravljenja. Takšni TO so pogosta prijemališča za tarčna biološka zdravila. Prognostična in napovedna uporabnost TO se pogosto prekrivata (2, 3).

Prognostični in napovedni tumorski označevalci pri raku dojke

Določanje prisotnosti estrogenskih receptorjev (ER) pri raku dojke ne omogoča zgolj natančnejše razvrstitve, temveč tudi napoveduje prognozo in odgovor na hormonsko terapijo. Tumorji z visoko izraženostjo ER so v 70 % občutljivi na terapijo, vendar stopnja izraženosti ER in stopnja odgovora na terapijo nista premo sorazmerno povezana. Hormonska terapija je priporočena, če vsaj 10 % celic izraža ER, večja negotovost se pojavi pri tumorjih, kjer je ta delež 1–10 % (18, 19).

Izražanje progesteronskih receptorjev (PR) je odvisno od signalnih poti, povezanih z ER. Prisotnost PR nakazuje, da so te signalne poti in regulatorni mehanizmi delujoči, zato prisotnost PR predstavlja pozitiven prognostični TO, hkrati pa napoveduje dober odgovor na hormonsko terapijo. PR skupno izraža 85 % ER-pozitivnih rakov, za pozitiven rezultat mora PR izražati 10 % celic. Manj kot 2 % rakov izražata PR, ne pa tudi ER, kar otežuje odločitev glede hormonskega zdravljenja. Uporabna vrednost PR kot samostojnega, od ER

neodvisnega TO, je namreč slabše opredeljena (19).

Z negativno prognozo je povezana pomnožitev receptorja 2 za epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), ki je povezana s tumorji višjega gradusa, hitrejšim zasevanjem, večjim deležem ponovitev in večjo smrtnostjo. Hkrati pa je HER2 glavni TO, ki omogoča zdravljenje s tarčnimi biološkimi zdravili (17). Pozitivna vrednost imunohistokemijskega testa (oznaka 3+) omogoča uvedbo tarčnega zdravljenja. Mejno pozitivne rezultate (oznaka 2+) je treba dodatno ovrednotiti s fluorescentno *in situ* hibridizacijo (FISH), saj je le pri 15–30 % teh primerov možno odkriti gensko pomnožitev HER2, kar omogoča uvedbo tarčnega zdravljenja (19).

Genetske mutacije, ki jih prikažemo z molekularno genetskimi testi Mamaprint® in Oncotype® DX, predstavljajo tako prognostični TO kot tudi napovedni označevalec odziva na zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo. Za napoved odziva na endokrino terapijo pa uporabljamo jedrni antigen Ki67; njegovo proliferativno aktivnost določimo imunohistokemijsko. Meja za napovedno ugodno vrednost Ki67 je 5 %, za napovedno neugodno pa 30 %. Pri odločitvi o dopolnilnem zdravljenju raka dojke tako upoštevamo značilnosti bolnice, značilnosti tumorja, obsega bolezni in TO (slika 2) (6, 20).

Pri razširjeni obliki raka dojke so se v zadnjih letih uveljavila nova tarčna zdravila, ki jih izbiramo glede na določene napovedne TO (tabela 1). Npr. zaviralci encima poli ADP-riboza polimeraza (angl. *poly ADP-ribose polymerase inhibitors*, PARPi) so kot zdravila prvega izbora učinkoviti pri bolnikih z zarodnimi mutacijami v genih BRCA1/BRCA2 (angl. *breast cancer antigen*). Olaparib iz razreda PARPi pa se uporablja tudi v dopolnilnem zdravljenju pri bolnikih z zarodnimi mutacijami v omenjenih genih, ki izražajo hormone receptorje in imajo negativen status HER2, ali pri trojno negativnih tumorjih (20).

Prognostični in napovedni tumorski označevalec pri raku glave in vratu

Okužba s HPV povzroči inaktivacijo tumorje zavirajočih genov TP53 (angl. *tumor protein p53*) in RB1 (angl. *retinoblastoma 1 gene*), medtem ko sta ta gena pri rakih, povezanih s kajenjem in uživanjem alkohola, mutirana. HPV-pozitivni raki glave in vratu se tako genetsko razlikujejo od rakov, povezanih s kajenjem in uživanjem alkohola, bolniki so mlajši in bolje reagirajo na zdravljenje z obsevanjem ter imajo boljše preživetje. Običajno uporabljen prognostični in napovedni TO, ki se pretirano izraža pri s HPV-povezanim rakom glave in vratu, je beljakovina p16. Določamo jo imunohistokemično (21).

Prognostični in napovedni tumorski označevalci pri raku prostate

Izhodiščni nivo PSA predstavlja neodvisni prognostični dejavnik, ki lokaliziran rak prostate deli na tri prognostične skupne: nizko (PSA < 10 ng/ml), srednjo in visoko rizično skupino (PSA > 20 ng/ml) (3).

Prognostični in napovedni tumorski označevalci pri pljučnem raku

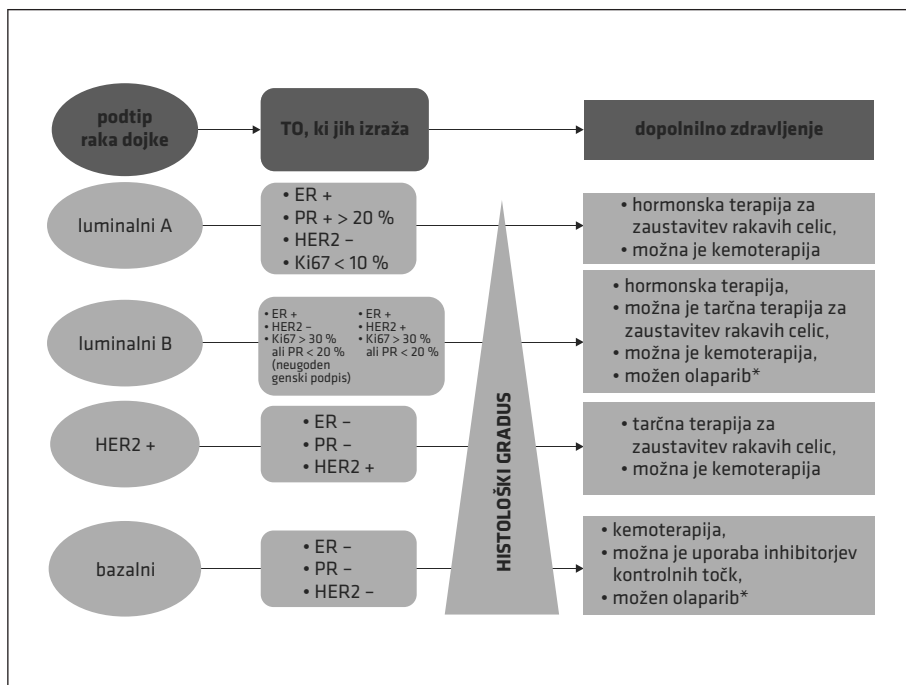
Standard v diagnostiki razsejanega žleznega pljučnega raka predstavlja refleksno testiranje napovednih biomarkerjev z NGS na biopsijskih vzorcih. Refleksno testiranje pomeni, da patolog takoj po postavitvi diagnoze naroči dodatno testiranje, vzporedno z imunohistokemično določitvijo statusa receptorja (angl. *programmed cell death receptor-1*, PD-1) in liganda 1 receptorja programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1). Najpogostejša je mutacija receptorja za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) s 15-% prevalenco v Evropi in predstavlja tarčo za zdravljenje s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). Prisotnost PD-1/PD-L1 je pomemben prognostični in napovedni dejavnik za zdravljenje z imunoterapijo (zaviralci imunskih kontrolnih

točk) pri razsejanem in lokalno napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku (22).

Vloga tumorskih označevalcev pri spremljanju poteka zdravljenja in ponovitve bolezni

Pooperativno spremljanje dinamike koncentracij TO omogoča zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni ali napredovanja maligne bolezni. Napredovanje bolezni je s TO možno zaznati, še preden se izrazi klinično, in celo, preden ga je možno odkriti z radiološkimi metodami. Zgodnje odkrivanje bolezni omogoča hitrejšo uvedbo dodatnega zdravljenja in izboljša celokupne možnosti za ozdravitev in podaljšano preživetje (2, 3).

Z enakimi TO je možno spremljati dinamiko razširjene bolezni pri bolnikih na sistemskem zdravljenju. Upad koncentracije TO kaže na učinkovitost zdravljenja, višanje pa na napredovanje bolezni (2). V interpretaciji je treba upoštevati izhodiščni nivo in biološko razpolovno dobo, ki je lahko od nekaj ur do nekaj tednov (12). Pričakovano je tudi prehodno zvišanje nivoja TO ob tumorskem razpadu po uvedbi citotoksičnih zdravil. Takšnega prehodnega povišanja koncentracij ni po vnosu bioloških tarčnih zdravil, ker ne povzročajo razpada celic. TO večinoma služijo kot dopolnilo pri oceni poteka razširjene bolezni v sklopu klinične slike, drugih laboratorijskih in radioloških najdb (2).



Slika 2. Prognostični in napovedni tumorski označevalci (TO) za dopolnilno zdravljenje pri raku dojke (6, 20). Podtip raka dojke določimo glede na izražanje TO in nato glede na značilnosti bolnice, značilnosti tumorja, obseg bolezni, podtip ter histološki gradus uvedemo dopolnilno zdravljenje. Podtipi so razvrščeni od najnižjega (zgornji del slike) do najvišjega histološkega gradusa (spodnji del slike). TO – tumorski označevalci, ER – estrogenski receptor, PR – progesteronski receptor, HER2 – receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), + – prisotnost izbranega TO, – – odsotnost izbranega TO, Ki67 – jedrni antigen Ki67, * – olaparib iz razreda zaviralcev encima poli ADP-riboza polimeraza (angl. *poly ADP-ribose polymerase inhibitors*, PARPi) se uporablja kot vzdrževalno zdravljenje le pri bolnicah z zarodnimi mutacijami in HER2-negativnim rakom dojke.

Spremljanje neseminomskih germinalnih tumorjev

Poleg tega, da sta β -HCG in AFP uporabna kot diagnostična in prognostična TO, je s spremljanjem njunih pooperativnih serumskih koncentracij možno predvideti uspešnost zdravljenja. Razpolovna doba AFP znaša 5 dni, zato ga je smiselno določati vsaj 14 dni po operaciji; padec serumskih koncentracij potrjuje radikalnost operacije. Podobno tudi normalizacija koncentracije β -HCG pomeni, da je bila operacija radikalna, le da je razpolovna doba β -HCG krajša; znaša 24 ur (17).

Če se serumske koncentracije povišajo za polovico zgornje normalne vrednosti, je upravičeno sklepati, da je prišlo do napredovanja bolezni tudi brez spremljajočih radioloških najdb. V takšnih primerih je smiselna uvedba kemoterapije (17).

Oba TO je treba določiti tudi pred uvedbo sistemske terapije. Po prvem tednu serumske vrednosti dodatno porastejo zaradi razpada tumorskih celic, nato pa v skladu z razpolovnimi dobami upadejo. Takšen upad je kazalnik dobrega odgovora na zdravljenje, hkrati pa napoveduje podaljšano preživetje (17, 23). Smernice priporočajo določanje obeh TO v prvem letu na 2–4 mesece, v drugem letu na 3–6 mesecev, v tretjem in četrtem letu na pol leta, nato pa enkrat letno, vsaj še 10 let po končani terapiji (2).

Spremljanje raka debelega črevesa in danke

Zaradi nespecifičnosti CEA TO ni uporaben v diagnostiki RDČD. Ker pa je v zvišani koncentraciji prisoten pri 80 % bolnikov s potrjenim rakom, je njegova uporabnost predvsem v sledenju bolnikov med zdravljenjem in po njem. CEA določamo v serumu pred zdravljenjem, po operaciji, med sistemskim zdravljenjem in po njem (2, 15, 17). Razpolovna doba znaša 4–7 dni, zato koncentracije v krvi upadejo približno po enem mesecu. Popolna odstranitev tumorja brez

prisotnosti zasevkov se kaže z normalizacijo koncentracije pod zgornjo normalno mejo (2,5 ng/ml) (17, 24). Za spremljanje bolezni je priporočeno določanje CEA na 3–6 mesecev. Za relativno zanesljivo napoved ponovitve bolezni se morajo koncentracije povečati za 30–50 % zgornje normalne vrednosti (24).

Visoko razmerje med pred- in pooperativno koncentracijo CEA predstavlja negativen prognostični dejavnik (24).

Spremljanje raka dojke

Uporabnost TO pri spremljanju raka dojke je najbolj kontroverzna. V preteklosti je bilo določanje CA 15-3 v času sledenja standard. Ker odkrivanje napredovanja bolezni pred pojavom klinično očitnih zasevkov ni vplivalo na prognozo, večina mednarodnih smernic odsvetuje določanje CA 15-3 med sledenjem (3).

OMEJITVE UPORABE TUMORSKIH OZNAČEVALCEV IN NJIHOV RAZVOJ

Popolni TO ne obstajajo, saj jih celice tvorijo tudi ob vnetjih, poškodbah in različnih fizioloških procesih, prisotni pa so tudi pri povsem zdravih posameznikih. Vsi tumorji iste vrste ne izražajo enakih TO, kar posledično pomeni, da so rezultati preiskav lahko lažno negativni. Koncentracije TO večinoma ne sovpadajo z razširjenostjo bolezni, prav tako pogosto ni zanesljivih referenčnih vrednosti, s katerimi bi lahko nedvomno potrdili malignost procesa. Standardizacijo onemogočajo razlike med konkurenčnimi reagenti različnih proizvajalcev in intra- ter interindividualna variabilnost pri tvorbi TO. Zato je njihovo prisotnost ali odstopanje od normalnih koncentracij nujno interpretirati skupaj z anamnezo in klinično sliko bolnika ter rezultati morebitnih drugih preiskav (2–4, 12).

Za izboljšanje napovedne vrednosti in poenostavljenje diagnostike ter spremljanja se razvijajo novi TO. Predvsem je aktualno

molekularno genetsko določanje krožeče tumorske DNA (angl. *circulating tumor DNA*, ctDNA), tumorskih celic (angl. *circulating tumour cells*, CTC), RNA (mRNA in mikro-RNA) in zunajceličnih veziklov (angl. *extracellular vesicles*, EV). Pri nedrobnoceličnih pljučnih rakih se tekočinska biopsija ctDNA že uporablja za določanje EGFR-mutacije v diagnostiki in rezistentnih mutacij (mutacija T790M; zamenjava treonina z metioninom na 790. mestu) med zdrav-ljenjem s TKI (3). Pri zgodnjem in razsejanem raku dojke imajo CTC prognostično vrednost. Cirkulirajoča mikro-RNA ima prognostični in napovedni potencial pri številnih rakih,

trenutno pa je dokazov za standardno uporabo v klinični praksi še premalo (18). Pri germinalnih tumorjih bi jo bilo možno uporabljati pri določanju stadija, saj njeno izražanje sovпада s premerom tumorja in napoveduje metastatsko obliko bolezni (17).

Zanimiva so tudi področja raziskovanja že uveljavljenih TO (tabela 1), predvsem v kombinacijah z drugimi označevalci. Tako je kombinacija nadmodkove beljakovine (angl. *human epididymis protein 4*, HE4) in CA 125 izboljšala stratifikacijo tveganja pri raku jajčnika. Pri pljučnem raku pa se raziskuje kombinacija več serumskih TO za presejanje in zgodnjo diagnostiko (3).

Tabela 1. Izbor pogostih tumorskih označevalcev v redni klinični uporabi (25). CA – karcinomski antigen (angl. *cancer antigen*), HE4 – nadmodkova beljakovina (angl. *human epididymis protein 4*), HCC – jetrno-celični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), CEA – karcinoembrionalni antigen (angl. *carcinoembryonic antigen*), RDČD – rak debelega črevesa in danke, MM – maligni melanom, DPR – drobnocelični pljučni rak, HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), NDPR – nedrobnocelični pljučni rak, PAP – prostatična kislja fosfataza (angl. *prostatic acid phosphatase*), PD-1 – receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death receptor-1*), PD-L1 – ligand 1 receptorja programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand-1*), CTC – krožeče tumorske celice (angl. *circulating tumour cells*), BRCA – gen raka dojke (angl. *breast cancer gene*), ALK – anaplastična limfomska kinaza, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), NTRK – nevtrotrifična receptorska kinaza, MSI – mikrosatelitna nestabilnost (angl. *microsatellite instability*), dMMR – okvare popravljanih mehanizmov DNA (angl. *deficient DNA mismatch repair*).

Tumorski označevalec	Oznaka	Vrsta raka	Uporaba
Glikoproteini oz. ogljikohidratni tumor spremljajoči antigeni			
Karcinomski antigen 15-3	CA 15-3	rak dojke	odziv na zdravljenje, spremljanje
Karcinomski antigen 27-9	CA 27-29	rak dojke	odziv na zdravljenje, spremljanje
Karcinomski antigen 19-9	CA 19-9	rak trebušne slinavke, žolčnika, želodca	odziv na zdravljenje
Karcinomski antigen 125	CA 125	rak jajčnikov	diagnostika, odziv na zdravljenje, spremljanje
Karcinomski antigen 72-4	CA 72-4	rak želodca	spremljanje
Nadmodkova beljakovina	HE4	rak jajčnikov	določitev zdravljenja, odziv na zdravljenje, spremljanje
Onkofetalne beljakovine			
Kalcitonin		medularni rak ščitnice	diagnostika, odziv na zdravljenje, spremljanje
α -fetoprotein	AFP	HCC, germinalni tumorji	diagnostika, odziv na zdravljenje; dodatno pri germinalnih tumorjih določitev stadija in prognoza
Karcinoembrionalni antigen	CEA	RDČD, nekateri drugi raki	odziv na zdravljenje, spremljanje

Tumorski označevalec	Oznaka	Vrsta raka	Uporaba
Encimi			
Laktatna dehidrogenaza	LDH	MM, nevroblastom, germinalni tumorji	določitev stadija, prognoze, odziv na zdravljenje
Nevronsko specifična enolaza	NSE	DPR	diagnostika in odziv na zdravljenje
Prostatična kisl fosfataza	PAP	razsejan rak prostate	diagnostika slabo diferenciranih rakov
Hormoni			
β-humani horionski gonadotropin	β-hCG	horiokarcinom, germinalni tumorji	določitev stadija, prognoze, odziv na zdravljenje
Hormonski in drugi receptorji			
Estrogenski/progesteronski receptor	ER/PR	rak dojke	za določitev zdravljenja
Receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik, pomnožitev ali povečano izražanje	HER2	rak dojke, jajčnikov, mehurja, trebušne slinavke in želodca	za določitev zdravljenja
Receptor programirane celične smrti 1/ligand 1 receptorja programirane celične smrti 1	PD-1/PD-L1	NDPR, HCC, rak želodca, požiralnika	za določitev zdravljenja
Virusni tumorski označevalci			
Beljakovina p16		rak glave in vratu	prognoza
Krožeče tumorske celice			
Krožeče tumorske celice	CTC	razsejan rak dojke, prostate, RDČD	za določanje prognoze in odločitve o zdravljenju
Genetske mutacije			
Mutacije <i>BRCA1/BRCA 2</i>		rak dojk, rak jajčnikov	za določitev zdravljenja
Mutacije protoonkogene <i>BRAF V600</i>		MM, RDČD, NDPR	za določitev zdravljenja
Preureditve <i>ALK</i>		NDPR	za določitev zdravljenja in prognoze
Mutacije <i>EGFR</i>		NDPR	za določitev zdravljenja in prognoze
Mutacija, pomnožitev protoonkogene <i>MET</i>		NDPR	za določitev zdravljenja in prognoze
Preureditve <i>NTRK</i>		NDPR, solidni tumorji	za določitev zdravljenja in prognoze
Preureditve protoonkogene <i>RET</i>		NDPR	za določitev zdravljenja in prognoze
Mutacije protoonkogene <i>KRAS</i>		NDPR, RDČD	za določitev zdravljenja in prognoze
Mikrosatelitna nestabilnost/okvare popraviljanje DNA	MSI/dMMR	RDČD, drugi solidni tumorji	določanje zdravljenja, diagnostika sindromov
Genomski test – 70 genov	Mammaprint®	rak dojke	prognoza
Genomski test – 46 genov	Prolaris®	rak prostate	prognoza in odločitev o zdravljenju

ZAKLJUČKI

Izboljšano razumevanje biologije raka je v prejšnjem stoletju pripomoglo k postopnemu odkrivanju TO. Čeprav so sprva predvidevali, da bodo namenjeni predvsem zgodnjemu odkrivanju malignih bolezni, je njihova uporabnost na tem področju zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti omejena. Sodobni TO so predvsem genetski, mogoče jih je določati z NGS in imajo predvsem napovedno vrednost pri zdravljenju.

Vedno, ko se odločimo za določanje TO, moramo vedeti, kakšno bo nadaljnje klinično ukrepanje v primeru pozitivnega rezul-

tata. Določanje samo TO zato ni upravičeno, saj zgolj na podlagi pozitivnega rezultata ni mogoče potrditi prisotnosti maligne bolezni ali oblikovati nadaljnjega kliničnega pristopa in zdravljenja (2–4, 12).

Čeprav so TO nepogrešljiv del sodobne klinične onkologije, mora njihova uporaba vsakič znova temeljiti na mednarodnih priporočilih, podprtih z neodvisnimi raziskavami. Kljub temu da so TO izjemno heterogeni, je za uspešno uporabo treba poznati biološke lastnosti posameznega označevalca, indikacije za določanje in njegove omejitve.

LITERATURA

1. Nagpal M, Singh S, Singh P, et al. Tumor markers: A diagnostic tool. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* 2016; 7 (1): 17.
2. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: A review focusing on common solid cancers. *Med. Princ. Pract.* 2012; 22 (1): 4–11.
3. Filella X, Rodríguez-García M, Fernández-Galán E. Clinical usefulness of circulating tumor markers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2022; 61 (5): 895–905.
4. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, et al. Clinically meaningful use of blood tumor markers in oncology. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 9795269.
5. Hong Y, Kim WJ. DNA methylation markers in lung cancer. *Curr. Genomics.* 2020; 22 (2): 79–87.
6. Blatnik A, Perhavec A, Gazič B, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021.
7. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (11): 1491–505.
8. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, et al. Liquid biopsy: A step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol. Cancer.* 2022; 79: 21.
9. Bhatt AN, Mathur R, Farooque A, et al. Cancer biomarkers – Current perspectives. *Indian J. Med. Res.* 2010; 132: 129–49.
10. Anon. Improving cancer screening in the European union. 10th ed. Berlin: SAPEA; 2022.
11. Duffy MJ, Van Rossum LGM, Van Turenhout ST, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: A European group on tumor markers position paper. *Int. J. Cancer.* 2011; 128 (1): 3–11.
12. Možina B, Lenart K, Grošelj A, et al. Diagnostične metode: Laboratorijske metode. In: Strojani P, Hočvar M, eds. *Onkologija, učbenik za študente medicine*. 2nd ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018: 418–44.
13. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018; 362.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384 (14): 2027–35.
15. Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded. *Abdom. Radiol.* 2019; 44 (4): 1575–1600.
16. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin. Chem.* 2010; 56 (6): 1–48.
17. Pedrazzoli P, Rosti G, Soresini E, et al. Serum tumour markers in germ cell tumours: From diagnosis to cure. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 159: 103224.
18. Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2022; 22 (3): e319–31.
19. Rakha EA, Chmielik E, Schmitt FC, et al. Assessment of predictive biomarkers in breast cancer: Challenges and updates. *Pathobiology.* 2022; 89 (5): 263–77.
20. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer, Version 4.2023.
21. Kühn JP, Schmid W, Körner S, et al. HPV status as prognostic biomarker in head and neck cancer—which method fits the best for outcome prediction? *Cancers (Basel).* 2021; 13 (8): 4730.
22. Vrankar M, Boc N, Kern I, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. *Onkol. Strok. časopis za Zdr.* 2023; 27: 30–88.
23. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: A sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur. Urol.* 2017; 71 (2): 213–20.
24. Xie H-L, Gong Y-Z, Kuang J-A, et al. The prognostic value of the postoperative serum CEA levels/preoperative serum CEA levels ratio in colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels. *Cancer Manag. Res.* 2019; 11: 7499–511.
25. NCI: Tumor Markers in Common Use [internet]. Bethesda: National Cancer Institute; c2023 [citirano 2023 Jul 1]. Dosegljivo na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-list>

Marjeta Skubic^{1*}, Katja Vöröš^{2*}, Helena Barbara Zobec Logar³

Oligometastatska bolezen

Oligometastatic Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oligometastatska bolezen, klasifikacija, prognoza, zdravljenje, stereotaktična radioterapija, MDT

Oligometastatska bolezen je opredeljena kot vmesna stopnja med lokalno in razširjeno metastatsko ali polimetastatsko boleznijo. Oligometastatsko bolezen nekateri definirajo kot bolezen z 1–5 zunajlobanjskimi zasevki, čeprav trdnega soglasja glede absolutnega števila zasevkov še ni. Raziskave so pokazale, da ima oligometastatska bolezen v primerjavi s polimetastatsko boljšo prognozo. Pri postavitvi diagnoze oligometastatske bolezni je ključna slikovna diagnostika, saj s slednjo lahko razlikujemo med oligometastatsko in polimetastatsko boleznijo. Poslužujemo se vseh ustaljenih slikovnodiaagnostičnih tehnik, ki jih kombiniramo z nekaterimi novjšimi molekularnimi slikovnodiaagnostičnimi metodami. Glede na biologijo raka, funkcionalno stanje bolnika in oligometastatski potencial se odločamo med različnimi kombinacijami kirurškega, radioterapevtskega in sistemskega zdravljenja. Pri zdravljenju se vse bolj uveljavlja lokalno ablativno zdravljenje, to je lokalno zdravljenje zasevkov z radikalno kirurgijo (operativna odstranitev zasevkov) ter obsevanjem z radikalno dozo. Eno najučinkovitejših tehnik lokalnega ablativnega zdravljenja oligometastatske bolezni predstavlja stereotaktična radioterapija telesa.

ABSTRACT

KEY WORDS: oligometastatic disease, classification, prognosis, treatment, stereotactic radiotherapy, MDT

Oligometastatic disease is defined as an intermediate stage between local and widespread metastatic or polymetastatic disease. OMB is defined by some as a disease with 1–5 extracranial metastases, although there is still no firm consensus regarding the absolute number of metastases. Research has shown that oligometastatic disease has a better prognosis than polymetastatic disease. Imaging is key when establishing a diagnosis of oligometastatic disease, as it can be used to distinguish between oligometastatic and polymetastatic disease. All the established imaging diagnostic techniques are used, combined with some newer molecular imaging diagnostic methods. Depending on the biology of the cancer, the functional state of the patient and the oligometastatic potential, we

¹ Marjeta Skubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marjeta.skubic4@gmail.com

² Katja Vöröš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.voros98@gmail.com

³ Doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med, Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; HLogar@onko-i.si.

*Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

decide between different combinations of surgical, radiotherapy and systemic treatment. Local ablative treatment, i.e. local treatment of metastases with radical surgery (surgical removal of metastases) and radiation with a radical dose, has become increasingly popular. One of the most effective techniques for the local ablation treatment of oligometastatic disease is stereotactic body radiation therapy.

UVOD

Oligometastatska bolezen (OMB) je opredeljena kot vmesno stanje med omejeno in razširjeno razsejano boleznijo. Izraz se je prvič uporabil v sredini devetdesetih let prejšnjega stoletja (1). OMB nekateri definirajo kot bolezen z 1–5 zunajlobanjskimi (ekstrakranialnimi) zasevki, čeprav trdnega soglasja glede absolutnega števila zasevkov še ni (2). V slabih tridesetih letih, ki so minila od prve omembe, je OMB postala ločena klinična entiteta. Pod okriljem Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) ter Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) je bila leta 2020 objavljena klasifikacija OMB (3). V prispevku bomo predstavili klasifikacijo OMB, njeno prognoistično vrednost, vlogo slikovne diagnostike in principe zdravljenja oligometastatskega raka prostate, dojke, pljuč in prebavil.

OMB delimo v tri skupine: novonastalo, ponovljeno in inducirano OMB, vsako od teh pa še na tri podskupine. Pri določanju podskupine moramo odgovoriti na pet ključnih vprašanj.

1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjo diagnozo OMB?
2. Ali je imel bolnik v preteklosti že OMB – pred sedanjo diagnozo OMB?
3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot šest mesecev po primarni diagnozi raka?
4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene diagnoze OMB?

5. Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?

Na ta način delimo novonastalo OMB na sinhrono, metahrono oligoponovitev in metahroni oligoprogres, ponovljeno na ponovljeno oligoponovitev, ponovljeno oligoperzistentno in ponovljeno oligoprogresivno OMB, inducirano pa na inducirano oligoponovitev, inducirano oligoperzistentno in inducirano oligoprogresivno OMB (tabela 1) (3, 4).

Narejenih je bilo več retrospektivnih raziskav, ki so proučevale prognoistične vrednosti ESTRO EORTC-klasifikacije OMB. Le-te so pokazale, da imajo bolniki z dokazano inducirano OMB najkrajše celokupno preživetje (angl. *overall survival*, OS), pri novonastali in ponovljeni OMB pa v OS ni pomembnih razlik. Izsledki nakazujejo, da je imunski sistem pri bolnikih s polimetastatsko boleznijo, ki po uspešnem sistemskem zdravljenju postanejo oligometastatski, še vedno okrnjen, zato imajo slabšo prognozo. Nadalje so še ugotovili, da je pri bolnikih z metahrono oligoponovitvijo bistveno daljše OS v primerjavi s tistimi, ki imajo sinhrono OMB. Preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression free survival*, PFS) je najdaljše pri novonastali OMB, pri inducirani in ponovljeni OMB pa je opažena manjša razlika (5).

VLOGA SLIKOVNE DIAGNOSTIKE

Slikovna diagnostika je ključnega pomena pri oceni razširjenosti rakave bolezni in predstavlja najpomembnejši diagnostični način, s katerim lahko razlikujemo med OMB in polimetastatsko boleznijo. Pri diagnostiki

Tabela 1. Klasifikacija oligometastatske bolezni. OMB – oligometastatska bolezen

	Novonastala OMB		Ponovljena OMB		Inducirana OMB	
	Metahrona oligoponovitev	Metahroni oligoprogres	Ponovljena oligoponovitev	Ponovljena OMB	Inducirana oligoponovitev	Inducirana OMB
1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjjo diagnozo OMB?	NE		NE	DA	NE	DA
2. Ali je imel bolnik v preteklosti že OMB?	NE		DA			NE
3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot šest mesecev po primarni diagnozi raka?	NE	DA	DA			
	Sinhrona OMB	Metahrona OMB				
4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene OMB?	NE	DA	NE	DA	DA	DA
5. Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?	Metahrona oligoponovitev		Ponovljena oligoponovitev	Ponovljena OMB	Inducirana oligoponovitev	Inducirana OMB
			NE	DA	NE	DA
			Ponovljena oligoperzi-stentna OMB	Ponovljena oligopro-gresivna OMB	Inducirana oligoperzi-stentna OMB	Inducirana oligopro-gresivna OMB

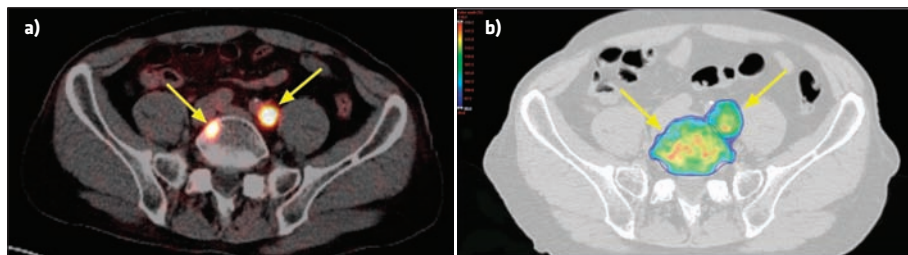
OMB se poslužujemo vseh ustaljenih slikovnodiagnosticskih tehnik, običajno združujemo slikanje celotnega telesa s ciljanim, s katerim lahko natančneje ocenimo lokoregionalno razširjenost. Pomembno je, da izberemo tehniko, ki nam glede na tip in lokacijo tumorja zagotavlja največjo občutljivost in specifičnost za odkrivanje in spremljanje bolezni. Odgovor na zdravljenje OMB ocenjujemo enako kot pri polimetastatski, tj. stagnacija, progres, delni odgovor in popolni odgovor (6–8).

Pomembno vlogo pri diagnostiki OMB imajo tudi nuklearnomedicinske preiskave, zlasti pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT), s fluor-18 označeno deoksiglukozo (PET/CT z 18F-FDG), ki jo uporabljamo pri diagnostiki pljučnega raka, debelega črevesa in danke ter dojke. Omeniti velja tudi, da pri raku prostate nekatere nove molekularne slikovnodiagnosticske tehnike, kot sta PET/CT s fluor-18 označenim holinom (PET/CT z 18F-FCH) in z za prostato specifičnim membranskim antigenom (angl. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA), celo nadomeščajo konvencionalne slikovnodiagnosticske tehnike (slika 1A) (9).

TEMELJI ZDRAVLJENJA OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Še nedolgo nazaj je klasična kemoterapija predstavljala standardno zdravljenje za več-

no metastatskih rakov, v zadnjih nekaj letih pa je prišlo do skokovitega napredka. Danes se namreč poleg citostatikov uporabljajo še hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila, imunoterapija in lokalno zdravljenje posameznih zasevkov (angl. *metastases directed therapy*, MDT). Cilj MDT je odstranitev posameznih zasevkov z lokalnim ablativnim zdravljenjem. Slednje se zaradi ugodnih prognozičnih izidov vse bolj uveljavlja pri zdravljenju OMB. Pri tem je ključno, da so vsi ali vsaj večina zasevkov dostopnih za lokalno zdravljenje, to je bodisi operativna odstranitev, radioterapija ali radiofrekvenčna ablacija. Prednost operacije je pridobitev vzorca tkiva za histološke in druge preiskave, prednost radioterapije pa je, da ni potreben poseg v anesteziji, zdravljenje poteka ambulantno in je primerno tudi za tiste bolnike, ki za operativni poseg niso sposobni. Poleg tega lokalno zdravljenje lahko odloži uporabo sistemske terapije in s tem povezano toksičnost. Eno najbolj učinkovitih tehnik lokalnega ablativnega zdravljenja OMB predstavlja stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT), pri čemer gre za neinvazivno, natančno, omejeno visokodozno in slikovno vodeno hipofrakcionirano obsevanje (slika 1 B). Tehnika se uporablja tako za zdravljenje kostnih zasevkov kot zasevkov v bezgavkah, visceralnih organih (kot so jetra in pljuča) ter pri možganskih zasevkih (10–12).



Slika 1. A – PET/CT s PSMA pri bolniku z oligometastatskim rakom prostate z zasevki v 5. ledvenem vretencu in bezgavki ob aorti (označeno s puščicama). B – Obsevalni načrt za stereotaktično obsevanje 5. ledvenega vretenca in bezgavke ob aorti (obe lokalizaciji sta obkroženi z modro barvo in označeni s puščicama). Zasevka, prikazana s PSMA/PET CT na sliki 1A, sta obkrožena z roza barvo). Levo zgoraj je legenda izodozne porazdelitve v odstotkih predpisane doze (z isto barvo so prikazana področja, ki prejmejo enako dozo).

V sklopu OMB lahko lokalno ablativno zdravljenje pomeni dolgotrajno zazdravitev bolezni, v redkih primerih morda celo ozdravitev. Več retrospektivnih raziskav je potrdilo smiselnost uporabe lokalnega ablativnega zdravljenja OMB, saj gre pri tem za usmerjeno specifično zdravljenje, ki izboljša OS, kakovost življenja, podaljša PFS in omogoča odlog sistemskega zdravljenja (13, 14).

OLIGOMETASTATSKI RAK PROSTATE

Zdravljenje oligometastatskega raka prostate poleg zdravljenja z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT) obsega še intenzivno sistemsko zdravljenje in MDT z operacijo ali obsevanjem. Razlikujemo med obsevanjem primarnega tumorja v prostati in obsevanjem zasevkov. Najvišja stopnja dokazov za zdravljenje sinhrono OMB prostate prihaja s strani randomizirane raziskave faze III STAMPEDE. Ugotovili so, da lokalno obsevanje prostate pri bolnikih z nizkim bremenom bolezni po definiciji CHAARTED (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) (nizko breme – manj kot štirje zasevki v kosteh, ki so vsi v telesih vretenc ali medenici) izboljša OS in preživetje brez ponovitve bolezni (15, 16). Dokazi za lokalno ablativno obsevanje zasevkov so nižje stopnje kot za obsevanje primarnega tumorja prostate, potekajo pa številne raziskave (17).

Standardno sistemsko zdravljenje raka prostate pri bolnikih z nizkim bremenom metastatske bolezni se je od začetka raziskave STAMPEDE do danes precej spremenilo, poleg ADT se danes uporabljajo tudi nekatera novejša hormonska zdravila, kot so abirateron, apalutamid in enzalutamid. Učinke obsevanja prostate pri bolnikih z metastatskim na kastracijo občutljivim rakom prostate, ki se zdravijo s kombinacijo ADT, docetaksela in abiraterona (t. i. trojč-

kom), so preučevali v raziskavi PEACE – 1. Izsledki raziskave so pokazali, da obsevanje prostate pomembno podaljša radiografski PFS in čas do nastopa resnih urogenitalnih zapletov. Dodatek obsevanja pri bolnikih z nizkim bremenom in na kastracijo občutljivim rakom prostate pa pomembno podaljša tudi čas do napredovanja bolezni v obliko, odporno na kastracijo (18–20).

Konec leta 2022 so za zdravljenje OMB prostate z obsevanjem izšla priporočila ESTRO-ACROP, ki ob pomanjkanju randomiziranih raziskav z daljšim časom sledenja nudijo pomoč pri razreševanju dilem pri zdravljenju z obsevanjem (5, 17).

OLIGOMETASTATSKI NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) 25–50 % OMB predstavlja sinhrona OMB (9). Pljučni rak pogosto zaseva v kosti, možgane, nadledvičnici, kontralateralna pljuča in jetra. Randomizirana raziskava Gomeza s sodelavci, ki je proučevala zdravljenje NDPR v IV. stadiju, se je predčasno zaključila, ker so ugotovili pomembno podaljšanje PFS pri bolnikih, ki so poleg sistemskega zdravljenja prejeli še lokalno zdravljenje zasevkov (21). Nadaljnja raziskava je potrdila, da je OS bistveno daljše pri bolnikih, ki so poleg sistemskega prejeli še lokalno zdravljenje. Uvodno sistemsko zdravljenje lahko privede do razvoja na zdravljenje odpornih klonov malignih celic, te pa so lahko izvor novih zasevkov (22, 23). Oligoprogres NDPR se razvije pri 15–47 % bolnikov. Pri zdravljenju prihaja v poštev operativna odstranitev, ablativno obsevanje s SBRT-tehniko, v primeru možganskih zasevkov pa operacija in/ali stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*, SRS) (21). Potekajo številne raziskave, ki proučujejo kombinacije imunoterapije in ablativnega obsevanja.

Pri izbiri primernih kandidatov za lokalno zdravljenje OMB NDPR so v pomoč

priporočila ASTRO/ESTRO, ki obsegajo indikacije, zaporedje, trajanje sistemskega in lokalnega zdravljenja ter optimalen režim obsevanja (24).

OLIGOMETASTATSKI RAK DOJK

Pri bolnicah z OMB dojke lahko, če poleg prve linije zdravljenja le-to vključuje še operativno odstranitev zasevkov in/ali SBRT, dosežemo tudi dolgotrajno remisijo. Bolnice s sinhrono OMB imajo daljše OS kot bolnice z metahrono OMB (25). Bolnice, ki imajo tri ali manj zasevkov, imajo boljše OS v primerjavi s tistimi, ki imajo več kot tri zasevke (26).

Raziskava SABR-COMET je potrdila, da je bilo 5-letno OS bolnic z OMB rakom dojke bistveno daljše, če so bile poleg standardnega zdravljenja zdravljene še s SBRT zasevkov. Po drugi strani pa je zanimivo, da raziskava NRG-BR002 ni pokazala izboljšanja OS in PFS po dodatku SBRT ali operativne odstranitve zasevkov k prvotnemu sistemskemu zdravljenju (27). Milano s sodelavci je objavil raziskavo, v kateri so bolnice prejele lokalno ablativno obsevanje vseh zasevkov. Ugotovili so, da je 10-letno preživetje pri bolnicah z zasevki v skeletu pomembno daljše v primerjavi s tistimi, ki so imele tudi izvenskeletne zasevke. Bolnice s skeletnimi zasevki so bile bistveno mlajše in so imele tudi večjo verjetnost za hormonsko odvisen rak dojke, kar je lahko vplivalo na boljši izid zdravljenja (28).

OLIGOMETASTATSKI RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je definiran kot OMB, kadar obsega do pet zasevkov, ki se pojavljajo v največ treh organih. Najpogostejša mesta zasevanja RDČD so jetra, pljuča, trebušnica, bezgavke in jajčnik (29). Zlati standard lokalnega zdravljenja je še vedno kirurška odstranitev zasevkov, ki pa je v primeru jetrnih zasevkov možna le v približno 20 % primerov. Pri ostalih bolnikih pride v poštev stereotak-

tično obsevanje jeter, ki velja za tehnično zahtevno. Potrebne so namreč prilagoditve zaradi dihanja in s tem povezanih premikov obsevalne tarče, hkrati pa so jetrni zasevki na CT, ki ga potrebujemo za sestavo obsevalnega načrta, pogosto slabo vidni (9, 30).

ODPORNOST RAKAVEGA OBOLENJA NA ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju rakavega obolenja neizogibno pride tudi do odpornosti rakavih celic na zdravljenje. Nekatere raziskave, narejene v tej smeri, kažejo, da bi lahko z lokalnim ablativnim zdravljenjem pri oligoprogresu odložili potrebo po menjavi sistemskega zdravljenja, ki je povezano z večjo toksičnostjo. Lokalno ablativno zdravljenje namreč učinkovito, ne glede na genotip mutacije, uničuje tudi klone, odporne na zdravljenje, in potencira učinke sistemskega zdravljenja, saj naredi rakave celice dovzetnejše za prvotno sistemsko zdravljenje, zmanjša velikost primarnega tumorja in s tem tudi verjetnost oddaljenih zasevkov, kar privede do pomembno izboljšane kakovosti življenja in OS (23).

VARNOST KOMBINACIJE TARČNEGA ZDRAVLJENJA ALI IMUNOTERAPIJE S SBRT

Pri kombiniranem zdravljenju OMB z obsevanjem in tarčnim zdravljenjem ali imunoterapijo lahko pride do morebitnih toksičnih interakcij, zato je pri vpeljavi tega potrebna izredna previdnost. EORTC-ESTRO OligoCare konzorcij je v ta namen naredil raziskavo, ki je proučevala varnost tovrstne kombinacije zdravljenja (31).

Za posamezno vrsto tarčnega zdravljenja so po delfski metodi sestavili priporočila. Določili so, pri kateri vrsti zdravljenja se sistemsko zdravljenje lahko izvaja istočasno kot SBRT, kdaj je potreben premor in koliko naj le-ta traja. Priporočilo je, da se za nobeno obliko imunoterapije ali tarčnega zdravljenja, ne glede na lokacijo

zasevkov, ne zmanjša doze in ne spremeni števila frakcij SBRT (31).

ZAKLJUČKI

OMB predstavlja vmesno stanje med omejeno in razsejano oz. metastatsko boleznijo. Predstavlja ločeno klinično entiteto, ki s prilagojenim režimom zdravljenja obeta nekoliko boljšo prognozo kot polimeta-

statska bolezen. Glede na biologijo raka in oligometastatski potencial se odločamo med različnimi kombinacijami kirurškega, radioterapevtskega in sistemskega zdravljenja. Številne raziskave so potrdile, da imajo bolniki z OMB daljše OS in PFS, če je v načrt zdravljenja poleg standardnega sistemskega zdravljenja vključeno še lokalno ablativno zdravljenje.

LITERATURA

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13 (1): 8–10.
2. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology*. 2020; 148: 157–66.
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (1): 18–28.
4. Ratoša I, Stanič K, Ovčariček T, et al. Oligometastatski rak. *Onkologija*. 2022; (2): 22–8.
5. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2022; 168: 256–64.
6. Vietti Violi N, Hajri R, Haefliger L, et al. Imaging of Oligometastatic Disease. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (6).
7. deSouza NM, Tempany CM. A Risk-based Approach to Identifying Oligometastatic Disease On Imaging. *Int J Cancer*. 2019; 144 (3): 422–30.
8. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, et al. Strategies and Technical Challenges for Imaging Oligometastatic Disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Imaging Group. *Eur J Cancer*. 2018; 91: 153–63.
9. Zobec Logar HB, Ratoša I, ed. Oligometastatski rak. *Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov s strokovnega srečanja Oligometastatski rak 2022*; 2022; Ljubljana, Slovenija; 2022. p. 64.
10. Qiu H, Katz AW, Milano MT. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Metastasectomy for Oligometastases. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (4): 1082–4.
11. Guckenberger M, Dahele M, Ong WL, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases: Benefits and Limitations. *Semin Radiat Oncol*. 2023; 33 (2): 159–71.
12. Beckham TH, Yang TJ, Gomez D, et al. Metastasis-directed Therapy for Oligometastasis and Beyond. *Br J Cancer*. 2021; 124: 136–141.
13. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (25): 2830–8.
14. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression – Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2021; 111 (5): 1325–6.

15. Nicholls L, Chapman E, Khoo V, et al. Metastasis-directed Therapy in Prostate Cancer: Prognostic Significance of the ESTRO/EORTC Classification in Oligometastatic Bone Disease. *Clin Oncol.* 2022; 34 (1): 63–9.
16. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet.* 2018; 392 (10162): 2353–66.
17. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, et al. Recommendations for Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer: An ESTRO-ACROP Delphi Consensus. *Radiotherapy and Oncology.* 2022; 176: 199–207.
18. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the Prostate for Men with Metastatic Prostate Cancer in the UK and Switzerland: Long-term Results From the STAMPEDE Randomised Controlled Trial. *PLoS Med.* 2022; 19 (6).
19. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone Plus Prednisone Added to Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (PEACE-1): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Study with a 2 × 2 Factorial Design. *The Lancet.* 2022; 399 (10336): 1695–707.
20. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al. Prostate Irradiation in Men with De Novo, Low-Volume, Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSP): Results of PEACE-1, a Phase 3 Randomized Trial with a 2x2 Design. *Journal of Clinical Oncology.* 2023; 41 (17 Suppl 1): LBA5000–LBA5000.
21. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, et al. Oligoprogression in Non-small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *J Thorac Dis.* 2022; 14 (12): 4998–5011.
22. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37 (18): 1558–65.
23. Patel PH, Palma D, McDonald F, et al. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin Oncol.* 2019; 31 (12): 824–33.
24. Iyengar P, All S, Berry MF, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2023.
25. Piroth MD, Krug D, Feyer P, et al. Oligometastasis in Breast Cancer – Current Status and Treatment Options from a Radiation Oncology Perspective. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2022; 198 (7): 601–11.
26. Steenbruggen TG, Schaapveld M, Horlings HM, et al. Characterization of Oligometastatic Disease in a Real-World Nationwide Cohort of 3447 Patients with De Novo Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5 (3).
27. ASCO:NRG-BR002 Trial: Adding Ablation to Systemic Therapy Fails to Boost PFS in Oligometastatic Breast Cancer. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; c2022 [citirano 2023 Jun 12]. Dosegljivo na: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/nrg-br002-trial-adding-ablation-systemic-therapy-fails-boost-pfs-oligometastatic-breast>.
28. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastatic Breast Cancer Treated with Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy: Some Patients Survive Longer Than a Decade. *Radiotherapy and Oncology.* 2019; 131: 45–51.
29. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology.* 2016; 27 (8): 1386–422.
30. Chandy ETJ, Saxby HJ, Pang JW, et al. The Multidisciplinary Management of Oligometastases from Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Ann Palliat Med.* 2021;10 (5): 5988–6001.
31. Kroeze GC, Pavic M, Jereczek-Fossa A, et al. Metastases-directed Stereotactic Body Radiotherapy in Combination with Targeted Therapy or Immunotherapy: Systematic Review and Consensus Recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare Consortium [Internet]. Vol. 24, Policy Review *Lancet Oncol.* 2023. Dosegljivo na: <https://www.thelancet.com/oncology>.

Erika Matos¹

Paraneoplastični sindromi

Paraneoplastic Syndromes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevrološki paraneoplastični sindromi, endokrinološki paraneoplastični sindromi, paraneoplastična vročina, paraneoplastična kaheksija, hiperkalcemija

Paraneoplastični sindromi so redki klinični sindromi, ki nastanejo kot posledica sistemskih učinkov tumorjev. Nastanejo po dveh glavnih mehanizmi: neimunološki in imunološki mehanizmi. Neimunološki mehanizmi so povezani s tumorskim izločanjem hormonov, funkcionalno aktivnih peptidov ali citokinov, imunološki mehanizmi pa so posledica navzkrižnih reakcij protiteles med tumorskimi in normalnimi tkivi. Prizadeti so lahko različni organi in organski sistemi. Skladno s tem je različna klinična slika. Najpogostejši paraneoplastični sindromi so: nevrološki, endokrinološki, dermatološki in revmatološki. Drobnocelični pljučni rak je najpogostejše pridružena maligna bolezen, sledijo limfoproliferativne bolezni, ginekološki raki in rak dojk. Paraneoplastični sindromi so lahko prva manifestacija maligne bolezni in zato pogosto predstavljajo diagnostični in terapevtski izziv. Izid zdravljenja bolnikov s paraneoplastičnimi sindromi je odvisen predvsem od učinkovitosti zdravljenja osnovne maligne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: neurological paraneoplastic syndromes, endocrine paraneoplastic syndromes, cancer cachexia, neoplastic fever

Paraneoplastic syndromes are rare clinical syndromes due to the systemic effects of tumors. The two main underlying mechanisms are non-immunological and immunological. Non-immunological mechanisms are related to the tumor secretion of hormones, functionally active peptides or cytokines, and immunological mechanisms are the result of cross-reacting antibodies between tumor and normal tissues. Different organs and systems can be affected with diverse clinical presentation. The most commonly involved systems are the neurologic, endocrine, dermatologic and rheumatologic. Small-cell lung cancer is the most commonly associated malignancy, followed by lymphoproliferative disorders, gynaecologic and breast cancer. Paraneoplastic syndromes could be the first manifestation of malignant disease. They often present a diagnostic and therapeutic challenge. The outcome of patients with paraneoplastic syndromes mainly depends on the efficacy of underlying malignant disease treatment.

¹ Doc. dr. Erika Matos, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ematos@onko-i.si

KAJ SO PARANEOPLASTIČNI SINDROMI?

Definicija

Paraneoplastični sindromi (PNS) so skupina nepravilnosti, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z različnimi, običajno malignimi neoplazmami, in niso neposredno povezane z lego in rastjo primarnega tumorja ali zasevkov in tudi niso povezane z zdravljenjem. So posledica izločanja hormonov ali funkcionalnih peptidov (encimi, rastni dejavniki, citokini) iz tumorskih celic ali posledica navzkrižne imunske reakcije med tumorskim in gostiteljskim, to je bolnikovim tkivom (1).

Pojavnost

Natančna pojavnost in razširjenost PNS nista znani. Ocenjujejo, da ima 10–20 % bolnikov z maligno boleznijo tudi PNS. PNS so pri teh bolnikih drugi najpogostejši neposredni vzrok smrti, takoj za maligno boleznijo. Pojavijo se lahko pri katerem koli malignomu, najpogostejši so pri drobno-celičnem pljučnem raku, sledijo drugi, predvsem adenokarcinomi (adenokarcinom jajčnika, požiralnika, ledvic), med limfoproliferativnimi boleznimi je na prvem mestu Hodgkinova bolezen. Prizadenejo lahko bolnika katere koli starosti, prav tako ni razlike med spoloma. Pojav PNS je lahko povezan tudi z nekaterimi manj agresivnimi neoplazmami, najpogostejše s timomom (2).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi številnih PNS so še vedno slabo poznani. Večino PNS razložita dva mehanizma: imunološki, ki je verjetno pogostejši, in neimunološki (2, 3). Tumorske celice so imunogene in povzročijo aktivacijo tako celičnega kot humoralnega imunskega odziva. Ob oblikovanju protitumorskega odziva celice gostiteljevega pridobljenega imunskega sistema začnejo proizvajati protitelesa, ki niso usmerjena proti tumorju, pač pa proti zdravim tkivom gostitelja. Zaradi podobnosti

določenih tumorskih antigenov z antigeni, ki se izražajo na zdravih tkivih gostitelja, preko imunopatogenetskih mehanizmov pride do avtoimunskih pojavov (2, 4).

Nosilci neimunološkega mehanizma so hormoni ali njim podobne snovi, funkcionalne beljakovine ali citokini, ki jih lahko izdelujejo nekatere tumorske celice. Ti lahko povzročajo elektrolitske in/ali presnovne nepravilnosti, npr. hiponatremijo zaradi prekomernega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH) ali hiperkalcemijo zaradi prekomernega izločanja paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (angl. *parathyroid hormone-related protein*, PTHrP). Zlasti tumorske celice nekaterih limfoproliferativnih bolezni pogosto izločajo patološke imunoglobuline, katerih tarča so različni deli živčnega sistema. Posledica so različne nevrološke manifestacije. Nekateri PNS lahko resno ogrozijo bolnikovo življenje, so nujna stanja in zahtevajo prednostno ukrepanje. Prepoznava je nujna, saj lahko potencialno reverzibilno stanje, če ostane prezrto ali prepozno prepoznano, vodi v nepopravljive poškodbe ali celo smrt (2, 4).

Klinična slika

Vpliv izločenih hormonov ali funkcionalnih peptidov se kaže na različnih organskih sistemih, zato so tudi manifestacije PNS zelo raznolike. PNS se lahko izrazijo kadar koli. Pomembno je dejstvo, da se lahko izrazijo že pred znano diagnozo maligne bolezni in so lahko povod za načrtovanje diagnostike, ki privede do odkritja klinično prikrita tumorja. Lahko pa se izrazijo tudi kasneje, v času že znane diagnoze. Prav tako pojav PNS lahko nakazuje ponovitev, relaps maligne bolezni, ki je bila v remisiji. V večini primerov se PNS pojavijo v poznejših fazah, ko je maligna bolezen že razširjena, in so pogosto, vendar ne nujno, povezani s slabo prognozo (1, 2, 5).

Pogostejše paraneoplastične manifestacije so: nevrološke, revmatološke, endo-

krinopatije, prizadetost hematopoetskega sistema in kože. Najpogostejša pa je večorganska prizadetost, ki se kaže kot splošna utrujenost, pomanjkanje apetita, hujšanje, kaheksija in povišana telesna temperatura brez dokazane okužbe.

Diagnostika

Diagnostični postopki pri sumu na PNS so usmerjeni v iskanje prikrite maligne bolezni, kadar ta še ni znana, ali na ugotavljanje njene ponovitve. Vključujejo osnovne laboratorijske in slikovne preiskave in glede na najdbe ter klinično sliko usmerjene, dodatne preiskave, kot npr. elektroforeza seruma, likvorja, določanje nekaterih specifičnih avtoprotiteles v serumu, likvorju, kot so anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, protitelesa proti amfifizinu itd. (1, 3).

Proгноza

Proгноza PNS je raznolika. Ker so PNS običajno povezani z napredovalim stadijem maligne bolezni, je prognoza bolnikov s PNS pogosto slaba. V največji meri je odvisna od razpoložljivosti učinkovitega zdravljenja maligne bolezni in zmogljivosti bolnika za takšno zdravljenje. Večina bolnikov s PNS umre zaradi napredovanja osnovne, maligne bolezni ali zapletov njenega zdravljenja. Ocenjujejo, da približno ena četrtna bolnikov umre zaradi nepopravljivih okvar na enem ali več organskih sistemih, ki so posredno povezane s PNS, največkrat zaradi večorganske odpovedi (1, 2, 4, 5).

ZDRAVLJENJE

Ključno zdravljenje je učinkovito zdravljenje osnovne, maligne bolezni. Vse druge oblike zdravljenja so simptomatske, kar pomeni, da PNS ne zdravijo, ampak lahko le ublažijo njihove simptome in zmanjšajo ali preprečijo nastanek nepopravljivih okvar. Sem sodi imunosupresivno zdravljenje in plazmaferza. Med imunosupresivnimi zdravili so prva izbira kortikoste-

roidi, redkeje imunoglobulini (poliklonalni imunoglobulini G, v literaturi se omenja tudi rituksimab) in ciklosporin (2–5). V nadaljevanju bodo predstavljene pogostejše oblike PNS. Podrobneje bosta predstavljena primera neimunološko in imunološko posredovanega PNS.

Paraneoplastični endokrini sindromi

Številni endokrini PNS so povezani z ektopičnim izločanjem različnih hormonov ali hormonom podobnih funkcionalnih peptidov iz tumorskih celic (tabela 1). Najpogostejši so: ektopično izločanje PTH-rP, adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), ADH in vitaminu D podobnega steroida (6).

Paraneoplastična hiperkalcemija

Hiperkalcemija je najpogostejša elektrolitska motnja pri bolnikih z malignimi boleznimi (tabela 2). Povezana je lahko s kostnim zasevki ali pa gre za paraneoplastično (humoralno) hiperkalcemijo, ki je lahko posledica ektopičnega izločanja PTH-rP, 1,25-dihidroksiholeskalciferola (1,25-OHD; vitamin D) ali druge aktivne substance, ki se vpleta v presnovo kosti oz. homeostazo kalcija. PTH-rP po strukturi in delovanju posnema paratiroidni hormon (PTH). Spodbuja resorbcijo kosti in ledvično izgubo fosfata. To vodi v hiperkalcemijo in hipofosfatemijo, vrednosti intaktnega PTH (iPTH) je ob tem normalna ali znižana. Ta patofiziološki mehanizem hiperkalcemije je najpogostejši pri bolnikih s pljučnim rakom in tudi nekaterimi drugimi, predvsem solidnimi raki, kot je rak glave in vratu, ledvice, dojke. Pri nekaterih limfoproliferativnih malignih boleznih je vzrok za hiperkalcemijo ektopično izločanje 1,25-OHD, kar vodi v prekomerno absorpcijo kalcija iz prebavil ter preko povratne zanke supresijo izločanja PTH. Nivo fosfata v krvi pri teh bolnikih je lahko normalen ali povišan. V laboratorijskih izvidih izstopa visoka

vrednost serumskega kalcija in ob tem zmanjšana kalciurija. Klinična slika bolnika je zelo odvisna od hitrosti nastanka hiperkalcemije in višine kalcija v serumu. Bolniki tožijo o slabosti, suhih ustih, žeji, poliuriji, zaprtju, splošni oslabelosti. Če ti simptomi niso prepoznani, sledi dehidracija, ledvična okvara, nevrološki simptomi, kot

je hipertonijska, mišični krči, psihična spremenjenost, hipertenzija, življenjsko nevarne aritmije. V diferencialni diagnozi je treba pomisliti na primarni hiperparatiroidizem. Nivo iPTH je pri paraneoplastični hiperkalcemiji nizek. Zdravljenje je simptomatsko in specifično. Potrebna je izdatna hidracija bolnika z infuzijami fizio-

Tabela 1. Najpogostejši endokrinološki paraneoplastični sindromi. SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (angl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release*), SCLC – drobnocelični pljučni rak (angl. *small-cell lung cancer*), iPTH – intaktni paratiroidni hormon, GIT – gastrointestinalni tumorji, ACTH – adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotrophic hormone*).

Sindrom	Klinična slika	Laboratorijski izvidi	Pridruženi malignomi	Zdravljenje
SIADH	slabost, izguba apetita, glavobol, prebavne motnje, mišični krči, letargija, motnje zavesti, depresija dihanja, koma	hiponatremija, hipoosmolaren serum, hiperosmolaren urin, visok natrij v urinu	SCLC, rak sečnega mehurja, rak prostate, raki glave in vratu, GIT, rak dojke, limfom	omejitev vnosa tekočine, dosoljevanje hrane, demeklocilin, hipertonična raztopina NaCl (3 %) 1–2 ml/kg/h
Hiperkalcemija	slabost, žeja, poliurija, mišična šibkost, krči, zaprtje, hipertenzija, motnje zavesti, aritmije	hiperkalcemija iPTH normalna ali nizka vrednost PTHrP povišan	rak dojke, multipli mielom, rak ledvice, glave in vratu, ploščatocelični karcinomi (predvsem pljučni)	infuzija fiziološke raztopine, furosemid, bisfosfonati, kalcitonin, hemodializa
Cushingov sindrom	centripetalna razporeditev maščobe, pridobivanje telesne teže, periferne otekline, mišična šibkost	hipokalemija, hiperglikemija, povišan ACTH (ni supresije po deksametazonu), metabolna alkaloz	SCLC, karcinoid pljuč, timom, medularni karcinom ščitnice, GIT, karcinom trebušne slinavke, glave in vratu	ketokonazol, oktreotid, aminoglutetimid, mitotan, metirapon, adrenaletomija
Hipoglikemija	tremor, nemir, lakota, potenje, krči, motnje zavesti	hipoglikemija in nizek inzulin (pri »non-islet cell« tumorjih; hipoglikemija in visok inzulin (pri insulinomu)	mezoteliom, GIT, sarkomi, pljučni rak, GIT, inzulinom	glukoza, deksametazon, prednizon, glukagon, oktreotid

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

Tabela 2. Mehanizmi nastanka hiperkalcemije. PTHrP – paratiroidnemu hormonu podoben hormon (angl. *parathyroid hormone-related protein*), PTH – paratiroidni hormon, 1,25-OHD – 1,25-dihidroksihoalekalciferol/vitamin D.

Oblika hiperkalcemije	Pojavnost (%)	Zasevki v kosteh	Povzročitelj
humoralna	80	redko/majhno breme	PTHrP
osteolitčno/osteoplastna	20	obsežna prizadetost	zasevki
ektopično izločanje 1,25-OHD; vitamin D	< 1	različno	1,25-OHD (vitamin D)
ektopično izločanje PTH	< 1	različno	PTH

loške raztopine in stimulacija kalciurije. Ključno simptomatsko zdravilo so bisfosfonati. Zdravljenje s kalcitoninom ima manjši pomen. Vrednost serumskega kalcija po uporabi kalcitonina običajno hitro pade, vendar je učinek le kratkotrajen. Zato se uporablja redko. V redkih primerih je potrebna tudi dializa. V zdravljenju paraneoplastične hiperkalcemije imajo mesto tudi kortikosteroidi, ki so pogosto del specifičnega zdravljenja, zlasti pri limfoproliferativnih boleznih. Za doseg trajnejše normokalcemije je ključno učinkovito zdravljenje osnovne maligne bolezni (1, 5, 6). Med pogostejšimi endokrinimi paraneoplastičnimi sindromi sta sindrom neustreznega izločanja ADH in Cushingov sindrom, kot posledica ektopičnega izločanja ACTH (1, 5, 6).

Paraneoplastični nevrološki sindromi

Nevrološki PNS so redki. Natančna pojavnost ni poznana, ocenjujejo, da je 1–5%, vendar je verjetno podcenjena, saj so zaradi redkosti in kompleksnosti številni PNS neprepoznani (8). Prizadet je lahko kateri koli del živčnega sistema: osrednje živčevje, živčno-mišični stik, periferno živčevje ali več nivojev sočasno. Skladno s tem je klinična slika odvisna od nivoja, na katerem je patološko dogajanje. Diagnostika nevroloških PNS je zahtevna, saj so prvi simptomi in znaki lahko prisotni že pred znano diagnozo maligne bolezni. Najpogostejše maligne bolezni, pri katerih se pojavljajo nevrološki PNS, so: pljučni rak, predvsem drobnocelični rak (do 5 % bolnikov), limfoproliferativne maligne bolezni (do 10 % bolnikov), rak dojke, jajčnikov, germinalni tumorji in timom. Patogeneza je verjetno raznolika in pogosto ni pojasnjena. Za nekatere je poznan imunsko posredovan mehanizem, to je navzkrižna reakcija med antigeni tumorskih celic in njim podobnimi antigeni živčnega sistema (onkonevralni antigeni), ki jo izzovejo t. i. onkone-

vralna protitelesa. Prisotnost nekaterih protiteles je povezana z različnimi nevrološkiimi sindromi. Prav tako je pri nekem nevrološkem sindromu lahko prisotnih več različnih protiteles. Zelo pomembna je zgodnja prepoznavna, saj onkonevralna protitelesa lahko povzročijo trajno poškodbo živčnega sistema, ki vodi v trajno zmanjšano kakovost življenja bolnika. Diagnostični postopki so pogosto zahtevni in vključujejo klinični pregled, slikovne (MR, FDG-PET/CT), serološke, elektrofiziološke preiskave (elektroencefalografija, elektromiografija (EMG)), analizo likvorja in drugo. Pomembna preiskava je določanje onkonevralnih protiteles v likvorju in serumu. Slabost te diagnostične metode je nizka občutljivost in specifičnost. Do 30 % bolnikov nima zaznavnih protiteles v serumu ali likvorju, zaznamo pa jih tudi pri posameznikih brez znakov in simptomov in brez znane maligne bolezni. Primeri onkonevralnih protiteles, ki so pogosto povezani z maligno boleznijo: anti-CV2 (angl. *crossveinless-2*), anti-ANNA-1/Hu (angl. *type 1 antineuronal nuclear antibody*), anti-Ma2, anti-PCA-1/Yo (ATP-aza PCA-1), anti-AGNA/SOX1 (angl. *SRY-Box Transcription Factor 1*) (7, 9–11).

Primer PNS na živčno-mišičnem stiku je Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LAMS). Klinična slika spominja na miastenijo gravis. Bolnik toži o šibkosti proksimalnih mišic, predvsem spodnjih okončin. Težave ima pri osnovnih dejavnostih, kot so hoja po stopnicah in vstajanje s stola. Večkratna ponovitev določenega giba težave zmanjša. Zgodaj se lahko razvijejo tudi simptomi prizadetosti avtonomnega živčevja: suha usta, zmanjšano znojenje, zaprtje, erektilna disfunkcija. Vzrok so onkonevralna protitelesa anti-VGCC (angl. *voltage-gated calcium channel antibody*), usmerjena na presinaptično membrano živčno-mišičnega stika (slika 1). To ima za posledico zmanjšan vtok kalcija v živčni končič in zmanjšano sproščanje acetilholina. LEMS je pogost pri bolnikih

z drobnoceličnim rakom pljuč (do 3 % bolnikov), bolnikih z rakom prostate, raki glave in vratu ter pri bolnikih z limfomi. Diagnostični postopek vključuje klinični pregled, določanje protiteles anti-VGCC, EMG. S kliničnim pregledom ugotovimo zmanjšane ali odsotne kitne reflekse, tipično se bolnikova mišična moč izboljša ob ponavljajočih se enakih gibih v nasprotju z miastenio gravis, pri kateri se zmanjša. Protitelesa anti-VGCC v serumu so pozitivna pri približno 85 % bolnikov z LEMS. Značilen je izvid EMG. S ponavljajočo stimulacijo določenega živca izzovemo postopno vse višje amplitude motoričnih akcijskih potencialov. Zdravljenje je simptomatsko in specifično. Simptomatsko vključuje kortikosteroide, v težjih primerih intravenske imunoglobuline in plazmaferezo. Vzdrževalno zdravljenje vključuje rituksimab, azotioprin in ciklofosfamid. Klinično izboljšanje lahko dosežemo s 3,4-diaminopiridinom, ki je zaviralec kalijevih kanalčkov, in z zaviralci acetilholin este-

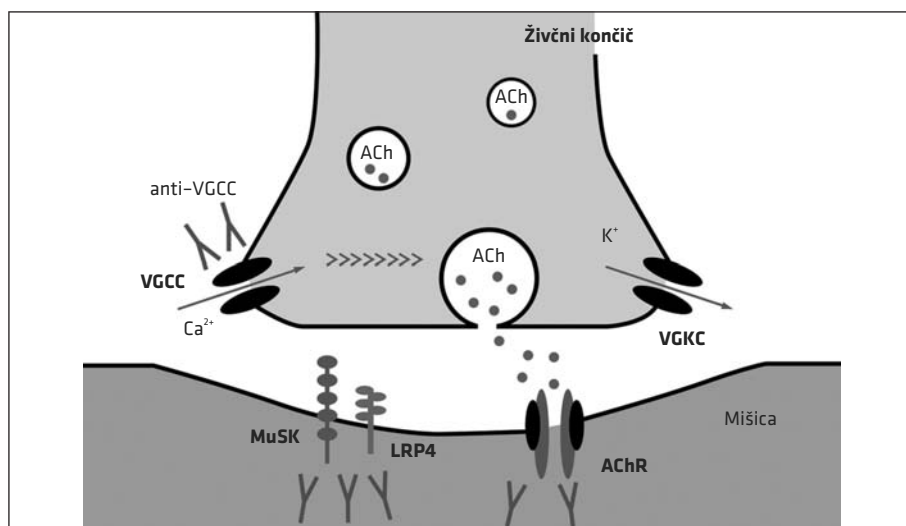
raze. Dolgoročno pa je edino učinkovito zdravljenje osnovne maligne bolezni (7, 9, 12, 13).

Nekateri drugi nevrološki PNS so: limbični encefalitis, encefalomyelitis, subakutna cerebelarna degeneracija, sindrom zakrnelosti (angl. *stiff person*), nevromiotonija, optična nevropatija, paraneoplastična miastenija gravis, avtonomna, motorična ali senzorična nevropatija in drugi. V tabeli 3 so predstavljeni nekateri najpogostejši nevrološki PNS (7, 9, 11).

Za številne PNS patogeneza ni znana. Med te sodijo številni PNS, ki prizadenejo kožo (tabela 4), revmatološki PNS (tabela 5) in koagulacijske motnje s trombemboličnimi zapleti. Verjetno najpogostejša PNS sta paraneoplastična vročina in kaheksija ob maligni bolezni (1, 2, 5, 14).

Povišana telesna temperatura (paraneoplastična vročina)

Bolnik toži o splošnem slabem počutju, ima zagone porasta telesne temperature, splo-



Slika 1. Mehanizem nastanka Lambert-Eatonovega miasteničnega sindroma. ACh – acetilholin, ACh – acetilholin, VGCC – napetostno uravnavan kalcijev kanalček (angl. *voltage-gated calcium channel*), VGKC – napetostno uravnavan kalijev kanalček (angl. *voltage-gated potassium channel*), MuSK – za mišico specifična kinaza (angl. *muscle specific kinase*), LRP4 – z receptorjem za lipoproteine majhne gostote povezana beljakovina 4 (angl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*), AChR – acetilholinski receptor.

šno propada, ima slab apetit, izgublja telesno težo. Vzrok so verjetno pirogeni citokini ali njim podobne substance, ki jih proizvajajo tumorske celice, kot so interleukin-1 (IL-1), tumorje nekrotizirajoči dejavnik (angl. *tumor necrosis factor*, TNF),

IL-6 itd. Najprej je treba izključiti vnetni (infektivni) vzrok za povišano telesno temperaturo. Diagnoza paraneoplastične vročine je izključitvena. Spremlja lahko številne maligne bolezni, najpogostejša je pri limfoproliferativnih boleznih, pojavlja pa se

Tabela 3. Najpogostejši paraneoplastični nevrološki sindromi. SCLC – drobnocelični pljučni rak (angl. *small-cell lung cancer*), IVIG – intravenski imunoglobulini, EEG – elektroencefalografija, EMG – elektromiografija, FGD-PET – fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija.

Sindrom	Klinična slika	Onkonevralna protitelesa	Pridruženi malignomi	Zdravljenje ^a	Ključne diagnostične metode
Limbični encefalitis	spremenjeno razpoloženje, obnašanje, spominske motnje, krči, halucinacije	anti-Hu anti-Ma2 anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC, germinalni tumorji, rak dojk, Hodgkinov limfom	kortikosteroidi, IVIG plazmafereza, ciklofosfamid, rituksimab	EEG, MR, pregled likvorja, FDG-PET
Cerebelarna degeneracija	ataksija, diplopija, dizartrija, disfagija, slabost, bruhanje, zmedenost	anti-Yo anti-Hu anti-CRMP5 anti-Ma anti-Tr, anti-VGCC anti-MGluR1	SCLC, rak dojk, ginekološki raki, Hodgkinov limfom	kortikosteroidi, IVIG plazmafereza, ciklofosfamid, rituksimab	MR, pregled likvorja, FDG-PET
Miastenija gravis	napredujoča mišična šibkost ob ponavljajočih gibih (bulbarne in obrazne mišice, distalne mišice okončin)	anti-AchR	timom	timektomija, piridostigmin, kortikosteroidi, azotioprin, IVIG, ciklosporin A, mikofenolat mofetil, rituksimab, plazmafereza	EMG
Avtonomna nevropatija	prizadene simpatično, parasimpatično in enterično živčevje: ortostatska hipotenzija, suha usta, oči, moten papilarni refleks, disfunkcija prebavil sečnega mehurja, disfagija aritmije	anti-Hu anti-AchR anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC timom	simptomatsko	odvisno od simptomov
Subakutna periferna nevropatija	parestezije, bolečine, ataksija, oslavljeni globoki kitni refleksi	anti-Hu anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC, rak dojk, jajčnikov, sarkomi, Hodgkinov limfom		EMG, pregled likvorja

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

tudi pri nekaterih solidnih rakih. Specifično zdravljenje je zdravljenje osnovne bolezni, simptomatsko vključuje nesteroidne anti-revmatike in kortikosteroide (2, 15).

Kaheksija ob maligni bolezni

Kaheksija je pogosta spremljevalka številnih malignih bolezni, predvsem v napredovalen stadiju bolezni. Značilna je izguba želje po hrani, spremeni se okus hrane, bolniki navajajo hitro sitost. To vodi v splošno zmanjšano zmogljivost, hujšanje, izgubo mišične mase. Mehanizem je zelo kompleksen in ni v celoti pojasnjen, verjetno je vpletenih več dejavnikov. Razlog so številni citokini in tumorski dejavniki, ki jih

sproščajo tumorske celice, kot so TNF, IL, proteoglikani, inzulin, kortikotropin, rastni dejavniki. To vodi v presnovne nepravilnosti, ki so prilagojene potrebam tumorskih celic in ne gostitelju, bolniku. Spremlja lahko katero koli maligno bolezen. Pomembna je zgodnja prepoznava, v stadiju prekaheksije, saj je takrat pričakovana dobrobit prehranske podpore največja. Nekateri pa poudarjajo tudi pomen telesne aktivnosti, v prid kateri govorijo predvsem rezultati nekaterih predkliničnih raziskav (16). Specifičnega zdravljenja ni. V preteklosti je bilo več poskusov zdravljenja z megestrol acetatom, derivati kanabiola in eikozapentae-noične kisline, tudi parenteralno prehrano,

Tabela 4. Najpogostejši dermatološki paraneoplastični sindromi. AML – akutna mieloična levkemija, PCO – sindrom policističnih ovarijev.

Sindrom	Klinična slika	Zapleti, druga opažanja	Pridruženi malignomi	Zdravljenje ^a
Akantozis nigrikans	žametaste hiperpigmentacije in papilomatozen izpuščaj na vratu, v pazduhah, na pregibih, v anogenitalnem področju	se pojavlja tudi pri nekaterih nemalighnih boleznih (diabetes, debelost, sindrom PCO) rak jajčnikov	adenokarcinomi, predvsem rak želodca, tudi pljučni rak, rak jajčnikov	topični kortikosteroidi
Ihtioza	suha koža z romboidnimi luskami, ki imajo privzdignjen rob, na ekstenzornih površinah okončin	poznana kongenitalna oblika; povezana tudi z nemalighnimi boleznimi (AIDS, sarkoidoza) ali povzročena z zdravlili	ne-Hodgkinov limfom, pljučni rak, rak dojke	topični lumbrikanti, keratolitiki (salicilna kislina), antihistaminiki
Paraneoplastični pemphigus	mehurji in boleče erozije po trupu in okončinah, možna tudi prizadetost sluznic in notranjih organov	če so prizadeta pljuča, je nevarnost odpovedi dihanja	limfomi, Waldenstromova makroglobulemija	kortikosteroidi, ciklosporin, mikofenolat mofetil, rituksimab, plazmafereza
Eritroderma	suha, luščeča in pordela koža, pogosto srbi		levkemije, limfomi	topični kortikosteroidi
»Sweet« sindrom	akuten pojav bolečih, eritematoznih vozličev po obrazu, oprsju, okončinah	povišana tel. temperatura, nevtrofilija	AML	kortikosteroidi
Leser-Trelatov znak	nenaden pojav številnih, srbečih seboroičnih keratoz po trupu		rak želodca, črevesja, dojke, pljuč	

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

vendar jasna korist katere koli vrste prehranske podpore doslej ni bila dokazana. Najučinkovitejše je zdravljenje, ki je usmerjeno na obvladovanje osnovne, maligne bolezni (1, 5).

ZAKLJUČKI

PNS so redki klinični sindromi, katerih pojav je povezan s prisotnostjo maligne bolezni. Razlog za pojav so hormoni, funkcionalno aktivni peptidi ali citokini, ki se sproščajo iz tumorskih celic, ali pa gre za imunološki mehanizem, tj. za navzkrižno reakcijo protiteles, usmerjenih proti tumorskim antigenom in podobnim antigenom zdravih tkiv bolnika. Prizadeti so lahko

različni, primarnemu tumorju oddaljeni organi oz. organski sistemi. Klinična slika je zelo raznolika. Ker so PNS lahko prva manifestacija še neznane maligne bolezni, je diferencialna diagnoza zelo široka, diagnostični postopki pa zahtevni. Prav tako je lahko pojav PNS pri bolniku, ki je bil v preteklosti zdravljen zaradi maligne bolezni, prvi znak ponovitve bolezni. Ne glede na to, ali gre za bolnika z znano ali novo odkrito maligno boleznijo, je v primeru suma na PNS treba izključiti druge možne razloge za bolnikove težave. Izid zdravljenja bolnikov s PNS je odvisen predvsem od učinkovitosti zdravljenja osnovne, to je maligne bolezni.

Tabela 5. Najpogostejši revmatološki paraneoplastični sindromi. D/L – desno/levi; RF – revmatoidni faktor, NSAR – nesteroidni antirevmatiki, EMG – elektromiografija.

Sindrom	Klinična slika	Laboratorijski izvidi	Pridruženi malignomi	Zdravljenje
Hipertrofična osteoartropatija	betičasti prsti, periostozе tubularnih kosti, sinovijski izlivi	ni specifičnih lab. kazalcev, patognominočne so radiološko vidne periostozе na tubularnih kosteh (distalni deli okončin)	tumorji v prsnem košu, lahko tudi nemaligne bolezni: cistična fibroza, D/L šant	ni specifičnega zdravljenja, v primeru hujših bolečin bisfosfonati ali radioterapija
Paraneoplastični poliartritis	migratorni, neerozivni, nedeformirajoči, asimetrični poliartritis z akutnim izbruhom, pogosteje prizadeti veliki sklepi	ni specifičnih lab. kazalcev, nespecifično povišani vnetni kazalci, artritis je običajno seronegativen, RF je lahko povišan	pljučni rak, rak dojke, jajčnikov, pankreasa, tudi različni hematološki raki	ni specifičnega zdravljenja, slab odziv na NSAR
Dermatomiozitis in polimiozitis	hitro napredujoče bolečine in mišična šibkost, predvsem proksimalne mišice, vendar lahko tudi distalne, v hujših primerih prizadete dihalne mišice; ob tem lahko tudi heliotropni raš, običajno po obrazu in oprsju in Gottronove papule, rdeče-vijolično obarvane papule z luskami, predvsem nad malimi sklepi rok, na komolcih, kolenih	lahko povišana kreatin kinaza, aldolaza, nespecifično povišani vnetni kazalci, značilne najdbe na EMG, biopsiji mišice; lahko pozitivni nekateri serološki testi (antiMi-2, antiMDA-5, antiTIF1γ in drugi)	pljučni rak, rak dojke, rak jajčnikov, rak zgornjih prebavil	kortikosteroidi, NSAR

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

LITERATURA

1. Govinda R, Stinchcombe TE, et al. Paraneoplastic Syndromes. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. Wolters Kluwer Health; ISBN 978-1-4511-9294-0.
2. Sardiña González C, Martínez Vivero C, López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jun; 174: 103676.
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (9): 838–54.
4. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019; 36 (4): 204–10.
5. Devita VT, Gadgeel SM, Wozniak AJ, et al. Paraneoplastic Syndromes. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 85.
6. Onyema MC, Drakou EE, Dimitriadis GK. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022; 36 (3): 101621.
7. DeRight J. Essential Neuropsychology: A Concise Handbook for Adult Practitioners. Cham: Springer; 2022.
8. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020; 267: 26–35.
9. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003; 349 (16): 1543–54.
10. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023; 23 (3): 67–82.
11. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1756286420985323.
12. Sanders DB, Gupitill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20 (5): 1413–25.
13. Binks S, Uy C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022; 22 (1): 19–31.
14. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25 (1): 44–9.
15. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005; 13 (11): 870–7.
16. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy. *Am J Lifestyle Med*. 2017; 13 (1): 46–60.

Prispelo 22. 6. 2023

Urh Šenk¹, Andraž Perhavec²

Deeskalacija kirurškega zdravljenja v onkologiji

De-escalation of Surgical Treatment in Oncology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kirurška onkologija, deeskalacija onkološkega zdravljenja, radikalna mastektomija, ohranitvena operacija dojke, disekcija pazdušnih bezgavk, biopsija varovalnih bezgavk, bolniku prijazno zdravljenje

Čeprav predstavlja kirurška onkologija že od nekdaj temelj zdravljenja solidnih rakov, je napredek v dopolnilnem onkološkem zdravljenju omogočil deeskalacijo kirurškega zdravljenja, kar pomeni manj agresivne oblike zdravljenja ob enakem oz. pogosto celo boljšem izidu bolezni. Potrebna agresivnost kirurškega zdravljenja je namreč odvisna od prepleta bioloških značilnosti raka in učinkovitosti dopolnilnih metod zdravljenja (obsevanja in sistemskega zdravljenja). V tem prispevku navajamo primer deeskalacije kirurškega zdravljenja raka dojke, pri čemer se opiramo tudi na zgodovinski kontekst in razvoj različnih kirurških tehnik. Opisujemo prehod od radikalne mastektomije k ohranitvenim operacijam dojke ter prehod od disekcije pazdušnih bezgavk k biopsiji varovalne bezgavke in celo opustitvi posega v pazduhi pri skrbno izbranih bolnicah, kar izboljšuje kakovost življenja bolnic. Poleg tega obravnavamo vpliv neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja na izbiro konzervativnejših kirurških posegov tako na dojki kot v pazduhi. Proces deeskalacije kirurškega zdravljenja še ni končan, saj raziskave, ki še vedno potekajo, obetajo nadaljnji napredek na področju manj agresivnih in bolnikom prijaznejših kirurških posegov.

ABSTRACT

KEY WORDS: surgical oncology, de-escalation of oncologic treatment, radical mastectomy, breast-conserving surgery, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy, patient-friendly treatment

Although surgical oncology has always been the mainstay of solid cancer therapy, advances in complementary oncology treatments have allowed for the de-escalation of surgical treatment, i.e. the implementation of less aggressive therapeutic measures, with the same or often better disease outcome. The necessary aggressiveness of surgical treatment depends on the interplay between the biology of the cancer and the efficacy of complementary treatment (radiation and systemic therapy). In this paper, we present an example of breast cancer surgery de-escalation, reviewing the historical context and the evolution of different surgical techniques. We describe the transition from a radical mastectomy to breast-conserving surgery, and the transition from axillary lymph node dissection to

¹ Urh Šenk, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; us2244@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

sentinel lymph node biopsy, and even the omission of axillary surgery in carefully selected patients, resulting in a better quality of life for the patient. Additionally, we discuss the impact of neoadjuvant systemic treatment, which allows us to perform more conservative surgical procedures on both the breast and axilla. The process of de-escalating surgical treatment is still ongoing, as ongoing research promises further advances in less aggressive and more patient-friendly surgical interventions.

UVOD

Zdravljenje onkoloških obolenj je multidisciplinarna panoga, ki zahteva tesno sodelovanje zdravnikov specialistov z različnih področij medicine, npr. internistične onkologije, kirurgije, radioterapije itd. Kirurška onkologija je torej le eden izmed temeljnih stebrov zdravljenja, ki se jih poslužujemo v spopadanju z rakavimi obolenji. V zadnjih nekaj desetletjih so nova dognanja in hiter napredek na področju onkologije omogočili t. i. deeskalacijo onkološkega zdravljenja – manj agresivno zdravljenje ob enakem oz. v večini primerov celo boljšem izhodu bolezni (1). Deeskalacija je do neke mere zajela celoten spekter onkološkega zdravljenja, v tem prispevku pa se bomo osredotočili predvsem na deeskalacijo kirurškega zdravljenja (1).

ZGODOVINA ONKOLOŠKE KIRURGije

Zgodovinsko so kirurški pristopi zdravljenja raka oz. onkoloških bolezni obstajali že dolgo pred uveljavitvijo onkološke kirurgije kot samostojne stroke. Prvi zapisi o tumorjih in rakavih boleznih segajo v čase starih Egipčanov (2, 3). Poleg zdravljenja z različnimi mazili in drugimi pripravki so prvi zdravitelji h kirurškemu zdravljenju tumorjev pristopili po načelu »čim več, tem bolje«, kar je pogosto pomenilo agresivnejše in bolniku neprijazne posege z namenom popolne odstranitve celotne bolezenske spremembe oz. vseh rakavih celic (2, 4).

S stalnim razvojem kirurških tehnik, perioperativne medicine, antiseptice in anti-

mikrobne zaščite je kirurgija do konca 19. stoletja predstavljala glavni način zdravljenja malignih bolezni, začetek uporabe radioaktivnega sevanja v terapevtske namene in odkritje prvih kemoterapevtikov pa sta v 20. stoletju korenito spremenila miselnost na področju onkologije (4–8). Ugotovitve o primerljivi uspešnosti posegov in preživetju bolnikov, zdravljenih s kombinacijo različnih terapevtskih pristopov, npr. s kombinacijo kirurškega zdravljenja in radioterapije za zdravljenje raka dojke, so omogočile, da so manj obsežni kirurški posegi v drugi polovici 20. stoletja v kombinaciji z ostalimi oblikami zdravljenja postopoma nadomestili številne radikalne operacije, ki so na področju onkologije prevladovalle vse od njenih začetkov (8). Počasi in postopoma je torej prišlo do razvoja multimodalnega onkološkega zdravljenja, kot ga poznamo danes in za katerega je značilno prepletanje in medsebojno dopolnjevanje različnih terapevtskih prijemov, ki obsegajo tako lokalno kot tudi sistemsko terapijo.

VPLIV MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA NA ONKOLOŠKO KIRURGIJO

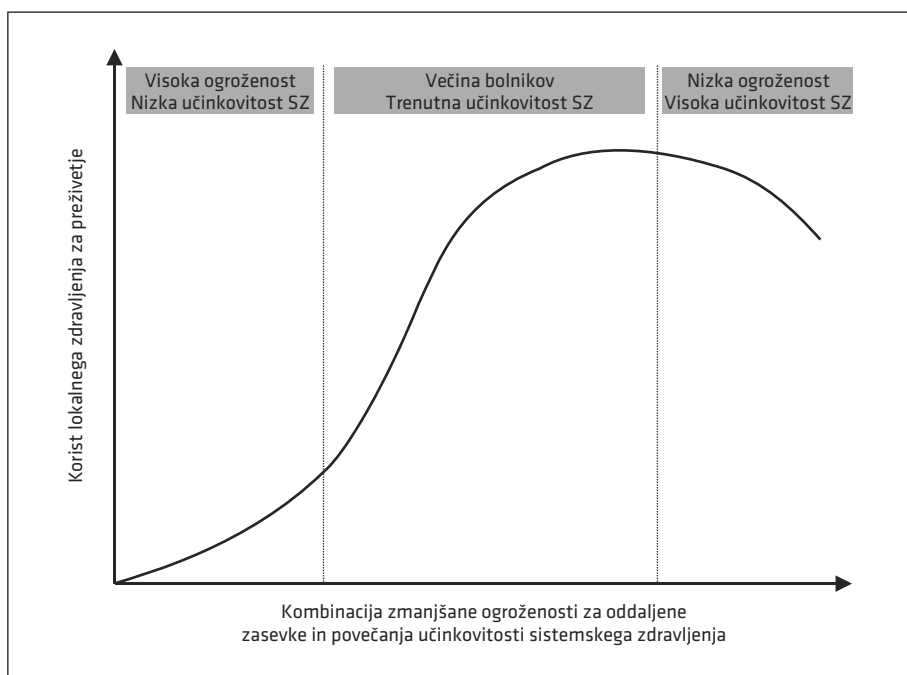
Kirurško zdravljenje je dandanes še vedno najuspešnejša posamezna metoda zdravljenja večine solidnih rakov, zaradi razvoja drugih načinov zdravljenja pa postaja čedalje manj agresivna. Razvijajo se manj invazivne kirurške tehnike, npr. laparoskopska in robotska kirurgija, ki omogočajo odlične estetske rezultate in manjšo obolevnost z vidika manjše poškodbe tkiv, krajše bol-

nišnične oskrbe, hitrejšega okrevanja itd. Pomemben del kirurškega zdravljenja rakov so tudi rekonstruktivni posegi po odstranitvi obsežnih tumorjev, s katerimi skušamo zmanjšati funkcionalne izpade in izboljšati kakovost življenja bolnikov. Trend manj agresivnega kirurškega zdravljenja se še ni končal, saj nove dopolnilne metode zdravljenja onkološkemu kirurgu omogočajo, da je čedalje manj radikalen (9).

Kljub hitremu razvoju drugih načinov onkološkega zdravljenja ostaja onkološka kirurgija pomemben in običajno prvi del zdravljenja solidnih rakov. S kirurgijo skušamo fizično odstraniti vso ali veliko večino bolezni, radioterapija in sistemsko zdravljenje pa sta dopolnilni metodi zdravljenja po kirurškem posegu (ali redkeje pred njim), s katerima zatremo morebitni mikroskopski ostanek bolezni. Zato je kirurgija še vedno najuspešnejša posamična metoda zdravljenja, s katero bi pozdra-

vili največ bolnikov, če bi jih zdravili samo z eno metodo. Pri večini rakov zagotavlja tudi najboljši lokalni in regionalni nadzor bolezni (9).

Korist kirurškega zdravljenja je močno odvisna od sposobnosti raka za tvorbo oddaljenih zasevkov in učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja, tako radioterapije kot sistemskega zdravljenja, ki je na voljo. Ker prognozo bolezni največkrat določajo oddaljeni zasevki, je pomen agresivnega lokalnega zdravljenja (tako kirurškega zdravljenja kot obsevanja) manjši, če je verjetnost oddaljenih zasevkov velika, dopolnilno sistemsko zdravljenje, ki bi zatrla morebitne mikrozasveke, pa slabo učinkovito. Po drugi strani ima agresivno lokalno zdravljenje velik pomen, če je bolezen lokalno agresivna z majhno sposobnostjo tvorbe oddaljenih zasevkov ali če imamo na voljo učinkovito dopolnilno sistemsko zdravljenje, ki zatre morebitne mikrozasveke. Katera



Slika 1. Korist lokalnega zdravljenja raka za preživetje bolnikov v odvisnosti od ogroženosti za oddaljene zasevke in učinkovitosti sistemskega zdravljenja (10). SZ – sistemsko zdravljenje.

oblika lokalnega zdravljenja (kirurško ali obsevanje) je primernejša, je odvisno od radiosenzibilnosti in lege tumorja in s tem obolevnosti, ki jo povzroči eno in drugo zdravljenje. Navadno je potrebna kombinacija obeh. Slika 1 prikazuje korist lokalnega zdravljenja za preživetje v odvisnosti od ogroženosti za oddaljene zasevke in učinkovitosti sistemskega zdravljenja (10).

DEESKALACIJA KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PRIMERU RAKA DOJKE

Radikalna mastektomija

Kirurško zdravljenje raka dojke že od samih začetkov kirurške stroke temelji na radikalnih posegih (2). Konec 19. stoletja je ameriški kirurg William S. Halsted (1852–1922) izpopolnil in uvedel postopek radikalne mastektomije, za katerega je poleg *en bloc* resekcije tumorja in žleznega tkiva dojke značilna še odstranitev prekrivajoče kože, pektoralnih mišic, limfnih vodov in istostranskih pazdušnih bezgavk. S posegom je Halsted lokalno ponovitev bolezni s 50–80-% ponovitve uspel zmanjšati na 6-% v obdobju treh let po operaciji. Operacija je zaradi agresivnega pristopa povezana s precejšnjo pooperativno obolevnostjo, npr. kroničnim limfedemom zgornje okončine ter zmanjšano močjo in gibljivostjo v ramenskem sklepu po odstranitvi pektoralnih mišic. Poleg tega ne smemo pozabiti na psihološke posledice in negativen vpliv na samopodobo žensk kot posledico hude telesne iznakaženosti zaradi obsežnosti posega. Kljub temu je Halstedova tehnika radikalne mastektomije z manjšimi spremembami postala poglavitna metoda kirurškega zdravljenja raka dojke v obdobju do konca 20. stoletja (6, 11).

Danes se radikalna mastektomija opravlja le še v zelo redkih primerih lokoregionalno hudo napredovale bolezni (predstavlja 0,05 % vseh mastektomij) (12). Nova dognanja na področju onkologije in ume-

stitev ostalih terapevtskih modalnosti v proces zdravljenja raka dojke so omogočili postopno uvedbo manj agresivnih kirurških posegov ob ohranjenem enakem ali celo ugodnejšem izhodu bolezni (1). Radikalno mastektomijo so torej nadomestile manj obsežne oblike kirurškega zdravljenja, kot so enostavna mastektomija, pri kateri odstranimo dojko s kožnim pokrovom, mastektomija z ohranitvijo kože in mastektomija z ohranitvijo kolobarja in bradavice (13).

Treba je dodati, da so bile kljub današnjim smernicam obsežne radikalne operacije v preteklosti do neke mere upravičene. Zaradi slabše ozaveščenosti javnosti, odsotnosti presejalnih programov in težje dostopnosti diagnostičnih preiskav so bili raki dojke namreč pogosto odkriti šele v napredovalem stadiju, ko manjši posegi niso bili smiselni. Posebej zanimiv vpogled v takratno pojmovanje bolezni nam omogoča Halstedovo poročilo, v katerem je tumor premera osem cm opisal kot »majhno« lezijo (11). Poleg tega v preteklosti ni bilo na voljo učinkovitega dopolnilnega zdravljenja, ki prav tako prispeva k lokoregionalnemu nadzoru bolezni in dopušča manj obsežne kirurške posege.

Ohranitvene operacije

Bistvo tovrstnih posegov je odstranitev tumorskega tkiva v zdravo in ohranitev čim več preostalega tkiva dojke (13). Ohranitveni posegi torej predstavljajo najmanj agresivno obliko kirurškega zdravljenja karcinoma dojke in kot taki predstavljajo manjše breme za kakovost bolničnega življenja po operaciji. V kombinaciji z dopolnilno radioterapijo nudijo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje kot mastektomija. Dodatek obsevanja zmanjša verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni (1, 13, 14). Danes opravimo ohranitveno operacijo, ko nam razmerje med velikostjo tumorja in dojke to dopušča. Poleg neugodnega razmerja med velikostjo tumorja in dojke je mastektomija

indicirana tudi pri vnetnem raku dojke, in ko dopolnilno obsevanje iz kakršnega koli razloga ni možno (14). Novejše raziskave so dokazale, da je ohranitvena operacija dojke varna tudi v primeru več tumorjev bodisi v istem ali različnih kvadrantih dojke (14–17).

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje omogoča ohranitev dojke tudi v primeru neugodnega razmerja med velikostjo tumorja in dojke ob postavitvi diagnoze, saj se lahko s tovrstnim zdravljenjem tumor zmanjša do te mere, da je ohranitvena operacija možna (1, 14). Poleg zmanjšanja primarnega tumorja in posledično manjšega kirurškega posega ima uvedba neoadjuvantnega sistema zdravljenja številne druge prednosti pri skrbno izbranih bolnicah, kot so npr. manj obsežni kirurški posegi v pazduhi, spremljanje učinka zdravljenja in prilagoditev dopolnilnega zdravljenja glede na odgovor, točnejša določitev prognoze idr. (14).

Velik napredek dopolnilnega zdravljenja se kaže tudi na primeru čedalje manjšega varnostnega roba pri ohranitvenih operacijah. Včasih je bil zaželen varnostni rob, tj. plašč zdravega tkiva okrog tumorja, vsaj en cm. Danes je dovolj, če je tumor odstranjen v zdravo, torej odsotnost tumorskih celic v robu preparata, obarvanem s tušem (angl. »no ink on tumor«). Priporočilo temelji na rezultatih obsežne metaanalize, ki ni dokazala statistično pomembne povezave med izrezom tumorja s širšim varnostnim robom in manjšo verjetnostjo lokalne ponovitve bolezni. Pred objavo teh smernic je bil pri pomembnem deležu žensk s sicer negativnim, vendar ozkim varnostnim robom po ohranitveni operaciji opravljen ponoven izrez. Tovrstni dodatni kirurški posegi niso povezani le z višjimi stroški zdravljenja, temveč lahko vodijo v slabše estetske rezultate ter dodaten stres za bolnice in njihove družine (18). V nekaj letih po spremembi priporočil se je številno ponovnih operacij oz. dodatnih izrezov

dojke ali celo mastektomij hitro in pomembno zmanjšalo (1, 19).

Disekcija pazdušnih bezgavk in biopsija varovalnih bezgavk

Disekcijo pazdušnih bezgavk je kot sestavni del radikalne mastektomije opisal že Halsted (20, 21). Poseg zagotavlja odličen regionalni nadzor bolezni, a je povezan z veliko obolenostjo (limfedem, slabša razgibanost rame, parestezije itd.) (22). V zadnjih desetletjih se je kot alternativa disekciji pazdušnih bezgavk uveljavila biopsija varovalne bezgavke, ki jo izvedemo, če pred operacijo nismo dokazali zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Gre za poseg, pri katerem odstranimo le prve bezgavke (redko več kot pet), ki drenirajo limfo iz področja tumorja. To so namreč prve bezgavke, ki so prizadete, če je rak že zaseval v bezgavke. Če je prizadeta varovalna bezgavka, je velika verjetnost, da je prizadeta tudi katera od preostalih, še neodstranjenih bezgavk, zato smo sprva pri vseh bolnicah s prizadeto varovalno bezgavko opravili disekcijo pazdušnih bezgavk (23). Korenito spremembo v obravnavi takšnih primerov je prinesla objava rezultatov raziskave združenja ACOSOG (The American College of Surgeons Oncology Group) Z0011 leta 2011. Raziskava je vključevala bolnice z rakom dojke premera do pet cm in z največ dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke z dopolnilnim obsevanjem, ter jih randomizirala v skupini z disekcijo pazdušnih bezgavk ali brez nje. Raziskava ni pokazala razlik v regionalni kontroli bolezni in preživetju, zato pri bolnicah, ki izpolnjujejo opisane vključitvene kriterije, disekcije pazdušnih bezgavk ne opravljamo več (1, 22). Med letoma 2010 in 2011 se je v populaciji bolnic z rakom dojke velikosti do 5 cm in z do dvema pozitivnima bezgavkama, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke in bile naknadno obsevane, delež opravljenih pazdušnih disekcij zmanjšal za 62 %

na 31 %, leta 2016 pa je znašal le še 14 % (24).

Neoadjuvantna sistemska terapija je omogočila manjši poseg v pazduhi tudi pri bolnicah, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah. Znano je namreč, da pride pri 13–60 % bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantno sistemsko terapijo dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, do popolnega patološkega odgovora bolezni v pazduhi (25). V tem primeru opravimo prilagojeno biopsijo varovalnih bezgavk, tako da za označitev varovalnih bezgavk uporabimo dvojno metodo (radioizotop in modriilo) in odstranimo vsaj tri varovalne bezgavke. Ugotovljeno je, da je stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk v tem primeru manj kot 10 %, kar je podobno kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje začeli z operacijo in ne neoadjuvantno sistemsko terapijo (26–28). Z namenom dodatnega izboljšanja stopnje lažno negativnih primerov so se uveljavile še druge minimalno invazivne tehnike odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim imenom imenujemo ciljana pazdušna disekcija (angl. *targeted axillary dissection*, TAD). Pri tej metodi odstranimo tako varovalne bezgavke kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Poznamo različne metode označitve dokazano pozitivnih bezgavk. V eno skupino sodijo s sponkami (angl. *clips*) ali s t. i. seme-ni označene bezgavke, v drugo skupino pa s pigmentom označene bezgavke. V obeh primerih dokazano pozitivno bezgavko označimo pred pričetkom neoadjuvantne sistemske terapije in jo odstranimo med operacijo skupaj z varovalnimi bezgavkami (29). Tako biopsija treh varovalnih bezgavk kot TAD nam omogočata ohranitev pazdušnih bezgavk pri približno 40 % bolnicah, ki bi jim morali opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk, če ne bi prejemale neoadjuvantne sistemske terapije (30).

Dodatne možnosti deeskalacije

Poleg naštetih primerov deeskalacije, ki so že bili uspešno umeščeni na področje kirurškega zdravljenja raka dojke, so raziskave pokazale, da bi lahko opustili tudi nekatere druge kirurške prakse, ki jih v manjšem obsegu še vedno izvajamo (24). Poleg tega potekajo številne raziskave, ki preučujejo varnost dodatne deeskalacije kirurškega zdravljenja, zato lahko z veliko verjetnostjo pričakujemo nadaljevanje trenda deeskalacije tudi v prihodnje.

Primer kirurške prakse, ki bi jo lahko opustili, je preventivna kontralateralna mastektomija, pri kateri odstranimo nepri-zadeto dojko z namenom zmanjšanja ogroženosti za nastanek kontralateralnega raka. Z izjemo žensk z visoko družinsko ogroženostjo za raka dojke (prisotnost mutacij v genih za rak dojke (angl. *breast cancer gene 1/2*, *BRCA1/2*) idr.) ta poseg ne vpliva na preživetje (31). V zadnjih desetletjih se je delež obojestranskih mastektomij predvsem v ZDA povečal, čeprav je bil v istem obdobju zabeležen pomemben upad incidence razvoja kontralateralnega raka dojke (24, 31, 32). Vzroki za porast kontralateralnih mastektomij niso povsem jasni. Največkrat se kot razlog navajajo želje bolnic in izboljšanje njihovega duševnega počutja po posegu, vendar pa raziskave na tem področju niso potrdile boljših rezultatov v primerjavi z enostransko mastektomijo (19).

Obetavni so tudi rezultati nedavne randomizirane raziskave SOUND (Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound), ki so bili predstavljeni na konferenci za raka dojke v St. Gallenu leta 2023 (33). Raziskava je randomizirala bolnice z enostranskim rakom dojke velikosti do dva cm brez kliničnih in ultrazvočnih znakov prizadetosti pazdušnih bezgavk, pri katerih sta bila predvidena ohranitveni kirurški poseg in pooperativna radioterapija, v skupino z biopsijo varovalne bezgavke in brez nje. Namen raziskave je bil ocena varnosti opustitve biopsije varovalnih bezgavk v popu-

laciji bolnic, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem. Rezultati kažejo, da opustitev kirurškega posega v pazduhi ni bila povezana s slabšim izidom zdravljenja raka dojke. Pričakujemo lahko, da bo na podlagi rezultatov te raziskave opustitev biopsije varovalne bezgavke pri skrbno izbranih bolnicah kmalu vključena v mednarodne smernice.

Potekajo tudi raziskave, ki preučujejo varnost opustitve disekcije pazdušnih bezgavk pri bolnicah s prizadetimi varovalnimi bezgavkami po neoadjuvantni sistemski terapiji. Pri teh bolnicah se disekcija pazdušnih bezgavk dandanes še vedno rutinsko izvaja. Pričakujemo lahko, da se bo obseg kirurškega zdravljenja v pazduhi še naprej zmanjševal.

ZAKLJUČEK

Kirurška onkologija je v zadnjih desetletjih doživela razcvet in danes pomeni temelj

zdravljenja solidnih rakov. Hkrati se razvijajo tudi dopolnilne metode zdravljenja, kot sta sistemsko zdravljenje in radioterapija. Te omogočajo izbiro manj obsežnih kirurških posegov ob enakem ali pogosto boljšem izidu bolezni. Obsežni kirurški posegi niso povezani le z višjimi stroški zdravljenja, temveč lahko povzročijo tudi velike telesne in duševne obremenitve za bolnike in njihove družine. Lep primer deeskalacije kirurškega zdravljenja je rak dojke, ki smo ga še pred nekaj desetletji zdravili izključno z radikalno mastektomijo, danes pa je večina bolnic deležnih ohranitvene operacije dojke z biopsijo varovalne bezgavke. V prihodnje lahko pričakujemo, da bo kirurško zdravljenje raka dojke še manj obsežno, saj se proces deeskalacije še ni končal.

LITERATURA

1. Varsanik MA, Shubeck SP. De-escalating Breast Cancer Therapy. *Surg Clin North Am.* 2023; 103 (1): 83–92.
2. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, part 1. *Cancer.* 2011; 117 (5): 1097–102.
3. Zargarani A, Fazelzadeh A, Mohagheghzadeh A. Surgeons and Surgery from Ancient Persia (5,000 years of surgical history). *World J Surg.* 2013; 37 (8): 2002–4.
4. Lizarraga IM, Nau PN, Mezhr JJ, et al. Evolution of Surgical Oncology. In Morita SY, Balch CM, Klimberg VS, et al., editors. *Textbook of complex general surgical oncology*, New York, NY, USA. McGraw-Hill Education: 2018.
5. Lawrence W, Lopez MJ. Radical Surgery for Cancer: A Historical Perspective. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005; 14 (3): 441–6.
6. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, part 4. *Cancer.* 2012; 118 (20): 4914–28.
7. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 2008; 68 (21): 8643–53.
8. Hajdu SI, Vadmal M. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 6. *Cancer.* 2013; 119 (23): 4058–82.
9. Perhavec A, Žgajnar J. Onkološka kirurgija. In Strojan P, Hočevnar M, editors. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*, Ljubljana, Slovenija. Onkološki inštitut Ljubljana: 2018, pp. 177–82.
10. Poortmans P. Postmastectomy Radiation in Breast Cancer with One to Three Involved Lymph Nodes: Ending the Debate. *Lancet.* 2014; 383 (9935): 2104–6.
11. Halsted CP, Benson JR, Jatoti I. A Historical Account of Breast Cancer Surgery: Beware of Local Recurrence But Be Not Radical. *Future Oncol.* 2014; 10 (9): 1649–57.
12. Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2018; 98 (4): 835–44.

13. Takač I, Arko D, Gorišek B. Zdravljenje raka dojk. *Med Razgl.* 1996 (35): 75–86.
14. Leidenius M. Surgery to the Breast: Breast Conservation Techniques. In Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, et al., editors. *Breast cancer management for surgeons*, Cham, Switzerland. Springer International Publishing: 2018, pp. 213–27.
15. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative Surgery in Patients with Multifocal/multicentric Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113 (3): 577–83.
16. Kadioğlu H, Yücel S, Yildiz Ş, et al. Feasibility of Breast Conserving Surgery in Multifocal Breast Cancers. *Am J Surg.* 2014; 208 (3): 457–64.
17. Shaikh T, Tam TY, Li T, et al. Multifocal and Multicentric Breast Cancer is Associated with Increased Local Recurrence Regardless of Surgery Type. *Breast J.* 2015; 21 (2): 121–6.
18. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-conserving Surgery with Whole-breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (3): 704–16.
19. Shubeck SP, Morrow M, Dossett LA. De-escalation in Breast Cancer Surgery. *NPJ Breast Cancer.* 2022; 8 (1): 25.
20. Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907; 46 (1): 1–19.
21. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020; 47 (6): 341–52.
22. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2011; 305 (6): 569.
23. Bergkvist L, Frisell J. Management of the Axilla: Sentinel Lymph Node Biopsy. In Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, et al., editors. *Breast Cancer Management for Surgeons*, Cham, Switzerland. Springer International Publishing: 2018, pp. 275–84.
24. Wang T, Bredbeck BC, Sinco B, et al. Variations in Persistent Use of Low-value Breast Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2021; 156 (4): 353.
25. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients with Initially Clinically Node-positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021; 156 (6): e210891.
26. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node Biopsy in Patients with Breast Cancer Before and After Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): A Prospective, Multicentre Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (7): 609–18.
27. Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) Clinical Trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1455.
28. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, et al. The False-Negative Rate of Sentinel Node Biopsy in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg.* 2012; 36 (9): 2239–51.
29. Song Y, Xu Z, Liang M, et al. Diagnostic Accuracy of De-escalated Surgical Procedure in Axilla for Node-positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Med.* 2022; 11 (22): 4085–103.
30. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269 (3): 432–42.
31. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, et al. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite No Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg.* 2017; 265 (3): 581–9.
32. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of Patient Characteristics and Outcomes of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Unilateral Total Mastectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (8): 2600–6.
33. Gentilini OD. Omission of Surgical Staging of the Axilla. *Breast.* 2023; 68: S7.

Uroš Tršan¹, Barbara Perić²

Kirurška odstranitev solitarnih zasevkov nadledvične žleze – sistematični pregled literature

Surgical Removal of Solitary Metastasis of the Adrenal Gland – A Systematic Review of Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zasevki nadledvične žleze, kirurška odstranitev nadledvične žleze, indikacije za varno odstranitev nadledvične žleze, laparoskopski pristop, tarčno zdravljenje

Solitarnе zasevke raka v nadledvični žlezi odkrijemo pri tretjini ali več bolnikov z rakom in so pogosto znak sistemsko napredovale bolezni. Najpogosteje so to zasevki pljučnega raka, raka ledvice, debelega črevesa, dojke in melanoma. Sodobno sistemsko zdravljenje pogosto omogoča učinkovito zdravljenje bolnikov s solitarnim zasevkom nadledvične žleze, v izbranih primerih pa lahko preživetje učinkovito podaljšamo tudi s kirurško odstranitvijo žleze. Zaradi majhnega števila bolnikov s solitarnimi zasevki v nadledvični žlezi in heterogenosti raziskav je indikacije za varen, učinkovit in v zdravljenje časovno pravilno umeščen kirurški poseg težko oblikovati. S pregledom sodobne literature, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze smo skušali oblikovati priporočila in opredeliti morebitne pomanjkljivosti področja.

ABSTRACT

KEY WORDS: metastases of the adrenal gland, surgical removal of the adrenal gland, indications for safe removal of the adrenal gland, laparoscopic approach, targeted treatment

Adrenal metastasizes are found in a third or more of cancer patients and are often a sign of systemically advanced disease. Most often, these originate from lung, kidney, colon, melanoma, and breast cancer. Modern systemic treatment often enables effective treatment of patients with adrenal tumors, and in selected cases, survival can be effectively extended by surgical removal of the gland. Due to the small number of patients with tumors in the adrenal gland and the heterogeneity of research, it is difficult to formulate indications for a safe, effective, and timely surgical intervention. By reviewing the modern literature on the surgical removal of solitary adrenal tumors, we tried to formulate recommendations and define potential shortcomings in the field.

¹ Uroš Tršan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; trsan.uros@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zasevki v nadledvični žlezi se pojavljajo pri številnih bolnikih z rakom različnih primarnih histologij in so pogosta naključna obdukcijiska najdba. Kar v tretjini obdukcij v nadledvični žlezi naključno odkrijejo prisotnost zasevkov različnih rakov (1–3). V žlezo najpogosteje zasevajo pljučni rak, rak ledvic, rak debelega črevesa, rak dojke in melanom. V raziskavi so Moreno in sodelavci v vzorcu 317 bolnikov po kirurški odstranitvi nadledvične žleze zabeležili največ zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka (46,7 %), raka debelega črevesja (13,6 %) in raka ledvic (11,7 %) ter nekoliko manj zasevkov raka dojke (3,5 %) in melanoma (3,5 %). Preostalih 21,1 % je bilo rakov druge etiologije (4). Običajno najdba zasevka v nadledvični žlezi nakazuje razsejano maligno bolezen, zato je zaradi slabe prognoze večinoma indicirano zgolj paliativno in podporno zdravljenje. V izbranih primerih je ob solitarnem zasevku nadledvične žleze, ki je v današnjih časih zaradi boljšega radiološkega slikanja, obravnave osnovne maligne bolezni in nadzora čedaje pogostejša najdba, smotno razmišljati o kirurški odstranitvi nadledvične žleze.

Za zdaj zaradi majhnega števila opisanih primerov solitarnih zasevkov nadledvične žleze in heterogenosti raziskav indikacije za varno kirurško odstranitev nadledvične žleze niso jasne (1). Namen tega dela je predstaviti pregled literature, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze, na podlagi rezultatov oblikovati priporočila in opredeliti morebitne pomanjkljivosti področja.

METODOLOGIJA

Pregled literature smo opravili s pomočjo baze PubMed. Uporabili smo iskalni gesli »adrenalectomy« in »metastasis« in članke, objavljene med 2003 in 2023. Iskalnemu nizu je ustrezal 101 članek. Kot vključitvena kriterija smo vzeli vsaj 10 vključenih bolnikov v raziskavo in obravnavanje izključno

zasevkov v nadledvični žlezi brez primarnih rakov nadledvične žleze.

Izmed najdenih smo izključili 90 člankov; od tega je bilo 25 takih, ki je imelo vključenih premalo bolnikov, 39 jih je bilo izključenih, ker so obravnavali tudi primarne malignosti nadledvične žleze, v 13 primerih kirurške odstranitve nadledvičnice niso obravnavali kot posamezno spremljivko, 11 je bilo sistematskih pregledov, dva članka pa sta predstavljala robotsko metodo. Kriterijema je ustrezalo 11 raziskav (tabela 1).

REZULTATI

V pregled literature smo vključili 11 raziskav, od tega je bilo devet retrospektivnih in dve prospektivni. Tri raziskave (Tanvetyanon in sodelavci, Krumeich in sodelavci, Moreno in sodelavci) so vključevale bolnike iz različnih medicinskih centrov, ostalih osem pa je imelo bolnike iz enega samega centra. Tri raziskave so obravnavale nadledvične zasevke samo enega tipa primarnega raka, medtem ko so preostale obravnavale različne etiologije zasevkov. Vse raziskave razen ena so beležile, kakšen tip kirurškega posega je bil opravljen. V tabeli 1 je predstavljen delež laparoskopskih pristopov. Celokupno preživetje so opazovale vse raziskave. Povprečen čas do pojava zasevkov je obravnavalo osem raziskav, sinhron pojav zasevkov pa beležilo sedem raziskav in ena raziskava, ki je vključevala zgolj bolnike z metahronim nastankom zasevkov. Obravnavali smo tudi delež bolnikov, ki so imeli izolirane zasevke v nadledvični žlezi. Te je obravnavalo sedem raziskav. Podatki so predstavljeni v tabeli 1.

Potek in zaplete kirurških posegov raziskave navajajo zelo različno. Tako Drake in sodelavci v 30-dnevnem obdobju po kirurškem posegu niso zabeležili smrti, imeli pa so šest zabeleženih zapletov. Podrobno so potek kirurških posegov zabeležili Piédrola in sodelavci; povprečen kirurški poseg je trajal 150 minut (razpon od 90 do 206 minut),

Tabela 1. Pregled lastnosti raziskav, ki so bile vključene v raziskavo. IZ – interval zaupanja (1–11).

Raziskava (leto objave)	Tip raziskave	Število bolnikov	Število obravnavanih vrst raka	% laparoskopskega pristopa	Preživetje	Povprečen čas do pojava zasevkov	Delež sinhronih odkritij (%)	Zgolj izoliran zasevek v nadledvižnici (%)
Zerweck in sod. (2012) (5)	retrospektivna	65	več	50	5-letno preživetje 48 % (95 % IZ = 30–58 %)	/	27	66
Howell in sod. (2013) (1)	retrospektivna	62	več	66	5-letno preživetje 31 %	22 mesecev	18	85
Zheng in sod. (2012) (9)	retrospektivna	47	več	21	srednje preživetje 29,7 meseca (95 % IZ = 29,5–38,9)	/	13	/
Zippel in sod. (2020) (11)	retrospektivna	15	ena	100	med pregledom po v povprečju 24 mesecih po operaciji 67 % živih	26 mesecev	/	/
Tanvetyanon in sod. (2008) (8)	retrospektivna	114	ena	40	5-letno preživetje 25 %	9 mesecev (IZ 7–36) za sinhrone in 11 mesecev za metahrone	42	100
Vazquez in sod. (2012) (2)	retrospektivna	166	več	17	5-letno preživetje 31 %	1,3 leta	/	36
Krumeich in sod. (2022) (7)	retrospektivna	122	ena	/	5-letno preživetje 35,2 %	11 mesecev	/	/
Piédrola in sod. (2010) (10)	retrospektivna	12	več	100	2-letno preživetje 55,6 %	/	vse metahrone	25
Drake in sod. (2019) (3)	prospektivna	62	več	95	5-letno preživetje 37 % (95 % IZ = 24–50)	2,5 leta	27	37
Moreno in sod. (2013) (4)	retrospektivna	317	več	46	29 mesecev (95 % IZ = 24,7–33,3)	18,5 meseca	23	/
Russo in sod. (2019) (6)	prospektivna	174	več	41	5-letno preživetje 40 %	9,5 meseca	36	52

bolniki so v povprečju izgubili 60 ml krvi (razpon od 15 do 150 ml), kirurški zapleti so se pojavili pri 3 % bolnikov. Podoben čas posega so zabeležili tudi Zippel in sodelavci (130 min). Howell in sodelavci so zabeležili smrt kot posledico kirurškega posega nadledvične žleze v 3 % primerov, enak odstotek so zabeležili tudi Moreno in sodelavci, medtem ko so Zerrweck in sodelavci smrt zaznali v 9 %. Ostale raziskave podatkov o poteku in zapletih kirurških posegov niso predstavile.

RAZPRAVA

Pregled literature zadnjih 20 let, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze, je pokazal, da je pri skrbno izbranih bolnikih kirurška odstranitev smiselna in varna. V nadledvično žlezo najpogosteje zasevajo pljučni rak, melanom, rak ledvičnih celic, rak debelega črevesja, sarkomi in rak sečnega mehurja. Raziskave kažejo, da je srednje preživetje pri vseh oblikah maligne bolezni, ki je zasevala v nadledvično žlezo, višje po kirurški odstranitvi zasevka nadledvične žleze, kot če tega kirurškega posega ne bi opravili. Najbolj raziskana tipa teh bolezni sta pljučni in ledvični rak (1, 7).

Načrtovanje vsakega kirurškega posega zahteva razmislek, kaj lahko s posegom dosežemo in kakšni so možni zapleti. Glavni cilj kirurške odstranitve zasevka v nadledvični žlezi pri maligni bolezni je podaljšanje preživetja posameznika, zato je smiselnost posega odvisna od možnega podaljšanja preživetja. Howell in sodelavci so pokazali 5-letno preživetje po odstranitvi nadledvične žleze v 31 % oz. srednje preživetje 30 mesecev, kar je dlje, kot bi pričakovali pri posameznikih brez kirurškega posega (okoli 12 mesecev, odvisno od tipa rakavega obolenja). V raziskavo je bil vključen visok delež bolnikov s pljučnim rakom (41 %) (1). Podobne rezultate navajajo raziskovalci iz Francije v raziskavi, ki je pokazala 45-% 5-letno preživetje oz. srednje preživetje 48 mesecev pri 65 vključenih bol-

nikih. Boljše preživetje, prikazano v raziskavi, lahko pripišemo večjemu deležu raka ledvičnih celic, ki ima za razliko od pljučnih rakov statistično značilno boljše preživetje (5). Na podlagi raziskav so določili nekaj kliničnih spremenljivk, ki podpirajo odstranitev nadledvične žleze. Slabše preživetje po posegu so namreč zasledili pri bolnikih, katerih primarna maligna bolezen je bil pljučni rak, zasevki, prisotni ob odkritju primarne bolezni (t. i. sinhroni zasevki), in interval brez bolezni (angl. *disease-free interval*, DFI) krajši od 12 mesecev (1–3, 6).

Nadledvična žleza je pogosto mesto zasevanja nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki je bolj agresiven od drugih rakov, ki zasevajo v žlezo. Bistveno nižje 5-letno preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je zato pričakovano (1, 3). V svoji raziskavi so Howell in sodelavci navedli, da je bilo srednje preživetje po kirurškem posegu ob nedrobnoceličnem pljučnem raku 17 mesecev, 5-letno preživetje pa 27-%. Srednje preživetje ljudi s primarnim rakom izven pljuč je bilo 47 mesecev, 5-letno preživetje pa 38-%, kar je statistično značilno boljše kot pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (vrednost $p = 0,033$) (1).

Kljub vsemu pa je tudi pri zasevku pljučnega raka v nadledvični žlezi smiselno pomisliti na kirurško odstranitev žleze. Vazquez in sodelavci so v svoji raziskavi pregledali podatke svojih bolnikov z razsejano boleznijo, ki so jim med letoma 1992 in 2010 odstranili nadledvično žlezo (skupaj 166 bolnikov), in jih primerjali z bolniki iz baze podatkov National Institute of Health Surveillance Epidemiology and End Results z enako osnovno boleznijo, pri katerih odstranitev zasevkov nadledvične žleze ni bila opravljena. Primerjali so preživetje po enem, dveh in treh letih po odstranitvi zasevka pljučnega raka v nadledvični žlezi. Rezultati so pokazali, da je preživetje bolnikov po opravljenem posegu bistveno višje od preživetja bolnikov brez posega. Celokupno preživetje po treh letih

je bilo 52-% pri bolnikih po posegu in 25-% pri bolnikih brez posega (2).

Kljub zanimivim rezultatom so zaključki opravljenih raziskav s pomočjo podatkov o bolnikih s pljučnim rakom neenotni. Ena od možnih razlag neenotnih rezultatov temelji na različnih poteh zasevanja pljučnega raka; zasevanje po limfatičnem drenažnem sistemu med pljuči in retroperitonejem naj bi predstavljalo manj agresivno obliko regionalnega razsoja, medtem ko naj bi bila prisotnost kontralateralnega zasevka v nadledvični žlezi posledica hematogenega razsoja, ki je agresivnejša oblika, in tako razlog za slabše preživetje (1). V času napredujoče molekularnogenetske opredelitve afinitete tumorskih celic do posameznih predilekcijskih mest (in organov) ter vloge imunskega sistema pri nastanku zasevkov tovrstna razlaga verjetno nima večjega pomena.

Vazquez in sodelavci so raziskali tudi preživetje posameznikov, katerih osnovna maligna bolezen je bil rak ledvic. Ugotovili so, da je tu preživetje boljše kot pri pljučnem raku; po treh letih je preživel 72 % bolnikov po kirurškem posegu. Prav tako so tudi pri tej bolezni ugotovili, da je kirurška odstranitev zasevkov nadledvične žleze statistično značilno izboljšala preživetje posameznikov, saj je bilo 3-letno preživetje brez kirurškega posega 27-% (2).

Kot je bilo mogoče pričakovati, se je čas pojava zasevkov izkazal za negativen napovedni dejavnik. Prisotnost sinhronih zasevkov v nadledvični žlezi (odkritih sočasno z osnovno boleznijo) napoveduje bistveno krajše preživetje kot pojav zasevkov več kot šest mesecev po odkritju primarnega tumorja (t. i. metahroni zasevki). Sinhroni zasevki namreč kažejo na višjo mero agresivnosti primarnega tumorja in hitrejši potek bolezni ter zgodnejše razsejanje (1, 6).

Dolžino DFI metahronih lezij uporabljamo kot mero agresivnosti primarne lezije. Običajno je opredeljen kot interval med primarno diagnozo in zaznavo nad-

ledvičnega zasevka ne glede na druge zasevke. Daljši kot je interval, manj agresivno je primarno maligno obolenje, indikacija za odstranitev nadledvične žleze pa je bolj utemeljena. Žal pa so raziskave še neenotne glede opredelitve DFI. Do nasprotnih rezultatov prihaja predvsem zaradi neenotno uporabljene *cut-off* vrednosti dolžine DFI. Howell in sodelavci so ugotovili, da so bolniki z DFI, večjim ali enakim 12 mesecev, imeli statistično značilno daljše srednje preživetje kot tisti z DFI, manjšim od 12 mesecev (srednje preživetje 41 mesecev z večjim DFI in 13 mesecev z manjšim DFI od 12 mesecev) (1).

Tanvetyanon in sodelavci so opazovali izid kirurške odstranitve izoliranih sinhronih in metahronih zasevkov nadledvične žleze pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in prav tako ugotovili daljše preživetje po opravljeni kirurški odstranitvi zasevkov posameznikov z metahronimi zasevki. Bolniki z metahronimi zasevki so imeli namreč srednje preživetje 2,5 leta, medtem ko so imeli tisti s sinhronimi zasevki srednje preživetje po kirurškem posegu 1 leto. Kljub slabši prognozi sinhronih zasevkov pa so beležili 25-% 5-letno preživetje, kar je podobno oz. celo boljše kot preživetje bolnikov s paliativno kemoterapijo (8).

Zanimivo pa je, da za razliko od časa pojava zasevkov količina drugih zasevkov nima tolikšnega vpliva na prognozo bolezni. Howell in sodelavci so namreč ugotovili, da ni statistično značilnih razlik v preživetju po odstranitvi nadledvične žleze pri bolnikih z izoliranim zasevkom in pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo, ki imajo dobro urejene in nadzorovane ostale zasevke. Podobne najdbe so dobili tudi Zerrweck in sodelavci, ki so ugotovili, da so imeli bolniki z nadzorovanim oligometastatskim rakom ledvičnih celic, ki je bil reseciran sočasno ali pred kirurško odstranitvijo zasevkov nadledvične žleze, primerljivo preživetje tistim z odstranjenimi izoliranimi nadledvičnimi zasevki (1, 5).

Ustrezno izveden laparoskopski poseg nudi enake ali celo boljše rezultate kot odprta resekcija, saj manjša obseg poškodbe tkiv in povzročiti manjši stres, kar je posebno pomembno za posameznike z razsejano boleznijo. Skrajša se tudi čas bolnišnične oskrbe in pospeši rehabilitacija. Do sedaj je bil laparoskopski pristop zlati standard zgolj za kirurške odstranitve benignih tvorbo nadledvične žleze, kdaj je tovrsten pristop smiselni pri malignih obolenjih, pa še ni jasno dokazano (9, 10). Zheng in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da je bil laparoskopski poseg sicer koristen, vendar ni povečal preživetja v primerjavi z odprto resekcijo.

Tudi laparoskopski pristop je lahko precej zahteven in odvisen od kirurgove spretnosti. Posegi lahko trajajo dlje in so povezani z večjo izgubo krvi, kar vodi v nadaljevanje posega na klasičen, odprt način (9). Pogostost prehoda na odprt kirurški pristop so beležili Drake in sodelavci. Od 62 laparoskopskih pričetkov posegov so zaradi zapletov le v dveh primerih postopek spremenili v odprt kirurški pristop (3).

Piedrola in sodelavci so v svoji raziskavi beležili 10 laparoskopskih posegov, v povprečju so posegi trajali 150 min (razpon od 90 do 206 min), bolniki so izgubili povprečno 60 ml krvi (razpon od 15 do 150 ml) in ostali po posegu v povprečju tri dni (razpon od 3 do 5 dni) v bolnišnici. Pri vseh so dosegli uspešne odstranitve brez pozitivnih robov in zaključili, da je laparoskopska metoda varna metoda in primerljiva z odprtim kirurškim pristopom (10).

V zadnjih letih se razvija tudi robotska odstranitev nadledvične žleze, ki pa se še ne uporablja rutinsko (9).

Nove možnosti zdravljenja nekaterih primarnih tumorjev, ki zasevajo v nadledvično žlezo, so v zadnjih letih bistveno izboljšale celokupno 5-letno preživetje bolnikov. Primer takega zdravljenja je razvoj imunoterapije in tarčne terapije (zaviralci kinaze hitro pospešenega fibrosarkoma

(angl. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, BRAF) in zaviralci z mitogenom aktivirane protein kinaze, ki aktivira z zunajceličnim signalom uravnava kinazo (angl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, MEK)) zasevkov kožnega melanoma (KM). KM je zanimiv zaradi razvoja odpornosti na zdravlila. Vsak zasevek KM ima namreč lahko drugačen odgovor na imunoterapijo, ki je odvisen od lokacije zasevka, tumorskega antigenskega bremena in bremena mutacij. Zanimivo je, da so predvsem zasevki KM v nadledvični žlezi zaradi neznanih razlogov pogosto neodzivni na sistemsko zdravljenje in delujejo kot področje, ki je razmeroma zaščiteno pred sistemsko terapijo. Kirurško zdravljenje tako ostaja pogosto edina učinkovita metoda zdravljenja. Pričakovati je mogoče, da bo v prihodnosti zaradi izboljšanja celokupnega preživetja bolnikov z zasevki KM ob napredovali sistemski terapiji kirurško zdravljenje celo pogostejše indicirano (11).

Zippel in sodelavci so opisali minimalno invazivno kirurško zdravljenje bolnikov po imunoterapiji in zdravljenju z zaviralci kinaze B-Raf in MEK ter ugotovili, da je kirurški poseg varen in povezan z izboljšanim srednjeročnim preživetjem bolnikov v primerjavi z bolniki brez kirurškega zdravljenja. Zanimivo je, da so kar pri petini bolnikov v povprečju po 20 mesecih sledenja po posegu (razpon od 19 do 22 mesecev), odkrili kontralateralno ponovitev bolezni v nadledvični žlezi. To še dodatno podpira hipotezo o nadledvični žlezi kot predilekcijskem mestu zasevanja KM in hkrati mestu, ki je na sistemsko zdravljenje rezistentno (11).

Rezultati dosedanjih raziskav odstranitve nadledvične žleze zaradi solitarnih zasevkov raka so sicer spodbudni, vendar imajo raziskave številne omejitve. Poglavitna omejitev je pristranskost izbora bolnikov (t. i. *selection bias*). Bolniki, ki jim je predlagano kirurško zdravljenje, so namreč obi-

čajno v dobri telesni pripravljenosti in imajo ugodne lastnosti osnovne bolezni. Izsledki raziskav, ki kažejo, da kirurška odstranitev zasevkov nadledvične žleze podaljša preživetje, so tako lahko zgolj posledica selektivnega izbora tistih bolnikov, ki imajo že v osnovi daljše pričakovano preživetje. Dodatna omejitev je tudi majhno število vključenih bolnikov v večini raziskav in heterogenost skupin glede na osnovno diagnozo maligne bolezni. Ker so zasevki v nadledvični žlezi redek pojav, v prihodnje ne moremo pričakovati kakovostnejših prospektivnih raziskav, namenjenih vplivu kirurškega posega na preživetje bolnikov.

Omeniti velja tudi omejitve naše raziskave; iskali smo namreč zgolj po eni bazi člankov, se omejili na članke, ki so objavljeni v angleščini oz. imajo dostopno angleško različico. Omenimo lahko tudi heterogenost raziskav in izbor posameznih vzorcev bolnikov. Zavedati pa se moramo tudi pristranskosti objav raziskav. Revijam je namreč

običajno bolj v interesu objaviti rezultate raziskav, ki statistično značilno pokažejo nova spoznanja, in ne raziskav, ki tega ne uspejo dokazati, pa čeprav so tudi ta pomembna za klinično uporabo.

ZAKLJUČKI

Na podlagi pregleda literature je mogoče sklepati, da je kirurška odstranitev nadledvične žleze smiselna, vendar pri skrbno izbranih bolnikih. To so posamezniki s posameznim zasevkom nadledvične žleze in možnostjo popolne odstranitve, sam histološki tip osnovne maligne bolezni vpliva na prognozo bolezni, vendar raziskave kažejo, da je kirurški poseg smiseln ne glede na tip raka. Preživetje je daljše po pojavu metahronih zasevkov kot po sinhronih. Poseg je smiseln predvsem, če je interval do ponovitve bolezni daljši od 12 mesecev in je osnovna bolezen dobro vodena. Na podlagi raziskav ni mogoče trditi, da predstavlja laparoskopski pristop prednost pred odprtim.

LITERATURA

1. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (11): 3491–6.
2. Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. 2012; 36 (6), 1400–5.
3. Drake FT, Beninato T, Xiong MX, et al. Laparoscopic adrenalectomy for metastatic disease: Retrospective cohort with long-term, comprehensive follow-up. *Surgery*. 2019; 165 (5): 958–64.
4. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013; 154 (6): 1215–22.
5. Zerrweck C, Caiazzo R, Clerquin B, et al. Renal origin and size are independent predictors of survival after surgery for adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (11): 3621–6.
6. Russo AE, Untch BR, Kris MG, et al. Adrenal metastasectomy in the presence and absence of extraadrenal metastatic disease. *Ann Surg*. 2019; 270 (2): 373–7.
7. Krumeich LN, Roses RE, Kuo LE, et al. Survival after adrenalectomy for metastatic lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (4): 2571–9.
8. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (7): 1142–7.
9. Zheng QY, Zhang GH, Zhang Y, et al. Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases. *Oncol Lett*. 2012; 3 (4): 917–20.
10. Pascual Piédrola JI, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, et al. Laparoscopic adrenalectomy for metachronous metastasis. Experience in 12 cases. *Actas Urol Esp*. 2010; 34 (2): 201–5.
11. Zippel D, Yalon T, Nevo Y, et al. The non-responding adrenal metastasis in melanoma: The case for minimally invasive adrenalectomy in the age of modern therapies. *Am J Surg*. 2020; 220 (2): 349–53.

Prispelo 19. 7. 2023

Sašo Mravljak¹, Petra Hudler², Blaž Grošelj³

Biološke osnove zdravljenja z ionizirajočim sevanjem

The Biological Principles of Ionizing Radiation Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ionizirajoče sevanje, radioterapija, rak, radiosenzitivnost, DNA-popravljalni mehanizmi

Ionizirajoče sevanje se uporablja za zdravljenje raka. Temelji na glavnem učinku ionizirajočega sevanja, poškodbi molekule DNA in posledičnem odmrtnju obsevane celice. Poleg poškodb DNA povzroča tudi druge znotrajcelične poškodbe makromolekul. Glavna razlika med zdravim in rakastim tkivom je boljša sposobnost zdravih celic v popravljanju znotrajceličnih poškodb. Obsevanje se izvaja v dnevni odmerkih – frakcijah, kar omogoči zdravemu tkivu, da lahko sproti in učinkoviteje kot rakasto popravlja nastale znotrajcelične poškodbe. V prispevku bomo predstavili različne učinke ionizirajočega sevanja na celico. Predstavljeni bodo glavni biološki mehanizmi, ki jih zdrava celica uporabi, da je zdravljenje z ionizirajočim sevanjem učinkovito.

ABSTRACT

KEY WORDS: ionizing radiation, radiotherapy, cancer, radiosensitivity, DNA repair mechanisms

Ionizing radiation is a method used to treat cancer. It is based on the main effect of ionizing radiation, namely, the damage to the DNA molecule, and the resulting death of the irradiated cell. In addition to DNA damage, it also causes other intracellular damage to macromolecules. The big difference between healthy and cancerous tissue is that healthy cells are better able to repair intracellular damage. Irradiation is delivered in daily doses – fractions – so that healthy tissue can repair intracellular damage more efficiently than cancerous tissue. This article presents the various effects of ionizing radiation on the cell. The main biological mechanisms used by the cell to make ionizing radiation treatment effective are also presented.

¹ Sašo Mravljak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; saso.mravljak@mf.uni-lj.si

² Izr. prof. dr. Petra Hudler, univ. dipl. mikr., Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; petra.hudler@mf.uni-lj.si

³ Doc. dr. Blaž Grošelj, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bgroselj@onko-i.si

UVOD

Ionizirajoče sevanje se že več kot stoletje uporablja za zdravljenje raka, v redkih primerih pa tudi za benigna obolenja. Slovenci so, še v Avstro-Ogrski monarhiji, bili med prvimi na svetu, ki so tovrstno sevanje uporabljali za zdravljenje. Dr. Emil Bock iz Deželne bolnišnice v Ljubljani je že leta 1902 kupil prvi radijev aplikator. Prav tako pa smo bili med prvimi na svetu, kjer se je tovrstno zdravljenje razvilo v samostojno medicinsko specializacijo – radioterapijo – onkološko vedo, ki ionizirajoče sevanje uporablja za zdravljenje pretežno malignih bolezni. Temelji predvsem na glavnem učinku ionizirajočega sevanja – poškodbah najpomembnejše molekule v celici – DNA, kar navadno vodi v odmrte obsevane celice (1, 2). Vsaka prizadeta celica po tovrstnem zdravljenju lahko odmre – tako zdrava kot tudi rakasta, kar je odvisno od sevalnega odmerka. Glavna razlika med zdravim in rakastim tkivom pa je boljša sposobnost zdravih celic v popravljanju znotrajceličnih poškodb. Tkiva, tako zdrava kot tudi rakasta, so različno občutljiva za ionizirajoče sevanje, zato govorimo o radiosenzitivnosti. Obsevanje (zdravljenje z ionizirajočim sevanjem) se izvaja po dnevni odmerkih – frakcijah. Na ta način se omogoči, da zdravo tkivo lahko sproti učinkoviteje popravlja nastale znotrajcelične poškodbe in si opomore. Zdravljenje se izvaja načeloma do sevalne meje, ko je popravo zdravih celic še učinkovito in torej poškodba zdravega tkiva še popravljiva. Ob teh odmerkih je verjetnost, da tumorsko tkivo odmre, še vedno velika. V prispevku bomo podrobneje predstavili različne učinke, ki jih ima sevanje na celico – biološke osnove zdravljenja z ionizirajočim sevanjem.

FIZIKALNI UČINKI SEVANJA

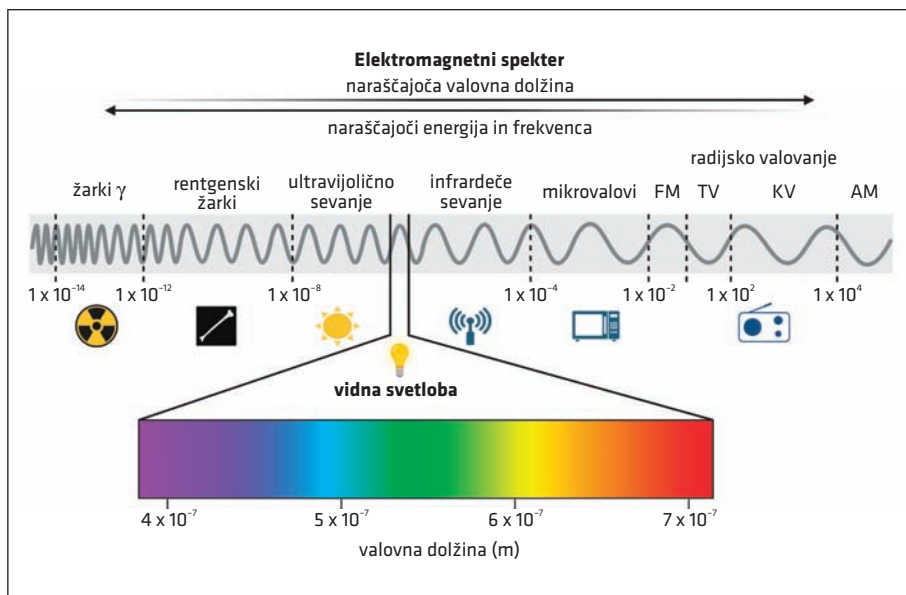
Sevanje je naravno prisotno v našem okolju že od začetka obstoja planeta. Posledično se je življenje razvilo in prilagodilo v okolju, na katerega deluje tudi sevanje. Poznamo

več vrst sevanj. Sevanja prihajajo iz vesolja (prasevanje oz. mikrovalovno sevanje ozadja) ter iz zemlje, kar imenujemo zemeljsko sevanje. Prav tako sevanje izvira tudi iz naših lastnih teles, kar opisujemo kot notranje sevanje. V sledeh je prisotno v zraku, hrani, vodi in v gradbenih materialih, ki se uporabljajo pri gradnji domov in drugih konstrukcij (3).

Sevanje je oddajanje elektromagnetnih valov ali osnovnih delcev iz izvora v prostor (4). Elektromagnetno sevanje potuje skozi prazen prostor s hitrostjo $3,0 \times 10^8$ metrov na sekundo – 300.000 kilometrov na sekundo. Elektromagnetni spekter vključuje na nizkofrekvenčnem (dolgovalovnem) koncu spektra radijske valove (pod katere spada tudi kratkovalovno sevanje (KV), katerega navidežno paradokсно poimenovanje izhaja iz prvotne razdelitve radijskih valov), nato mikrovalove, infrardeče sevanje, vidno svetlobo, ultravijolično sevanje (UV), rentgenske žarke in na skrajnem visokofrekvenčnem (kratkovalovnem) koncu še žarke gama (slika 1). Energija fotona je premo sorazmerna s frekvenco valovanja, zato imajo žarki gama najvišjo energijo (približno eno milijardo elektronvoltov (eV)), medtem ko imajo radijski valovi zelo nizko energijo (približno 1 feV) (3, 5, 6).

Ionizirajoče in neionizirajoče sevanje

Sevanje delimo na ionizirajoče in neionizirajoče – kot pove ime, na lastnost, če lahko povzroči ionizacijo snovi, s katero medsebojno delujejo. To pomeni, da ionizirajoče sevanje izbija elektrone atomom, ki pridejo v stik s sevanjem. Okoljsko sevanje je večinoma neionizirajoče vrste, vključno s pretežnim delom ultravijoličnega (UV) in velikim delom ostalega elektromagnetnega spektra. Ionizirajoče sevanje vključuje visokofrekvenčni del elektromagnetnega spektra – rentgenske žarke in žarke gama ter sevanje v obliki delcev, kot so delci alfa, beta in nevtroni. Pod ionizirajoče sevanje



Slika 1. Elektromagnetno sevanje ima lastnost elektromagnetnega valovanja in hkrati delca energije (fotona) in ga lahko ponazorimo s t. i. elektromagnetnim spektrom. Visokofrekvenčni del elektromagnetnega spektra spada pod ionizirajoče sevanje. Sposobnost ionizacije ima tudi sevanje nekaterih drugih delcev, ki niso del elektromagnetnega spektra in nimajo omenjene dvojne lastnosti. Ustvarjeno s spletnim orodjem BioRender.com (4, 6, 7).

se lahko uvršča tudi UV-sevanje z višjimi frekvencami oz. višjo energijo – del UV-C-spektra, del daljnega UV-spektra (angl. *far ultraviolet*) in skrajni UV-spekter (angl. *extreme ultraviolet*) (5–7). Sevanje, ki se uporablja v radioterapiji, je bodisi elektromagnetno (npr. rentgensko sevanje) bodisi sevanje delcev (npr. obsevanje z elektroni) in vodi v ionizacijo snovi/bioloških molekul (8).

Sevanje delcev sestavljajo delci alfa, ki so jedra helija z dvema protonoma in dvema nevtronoma. So težki in pozitivno nabiti delci. Ker energijo izgubljajo izredno hitro, ne morejo prodreti skozi kožo oz. dlje kot 0,04 mm v tkivo, zato se za zunanje obsevanje ne uporabljajo. Težava lahko nastane, če jih zaužijemo ali vdihnemo. Tovrstno tveganje poznamo npr. pri vdihovanju plina radona in lahko predstavlja tveganje za občutljive organe, predvsem pljuča (3, 8, 9). Delci alfa imajo visok linearni prenos energije (angl. *linear energy*

transfer, LET), kar pomeni, da na svoji poti skozi snov ionizirajoči delec odda veliko energije snovi, preko katere prehaja. Tako na svoji poti oddajajo energijo, ki je od 100- do 1000-krat večja od energije, ki jo oddajajo žarki gama, in povzročijo veliko ionizacij (10). Energija, ki se absorbira v enoti mase snovi, je absorbiran odmerek (enota za merjenje je gray (Gy)). Če ta odmerek uravnovesimo glede na relativno biološko učinkovitost, dobimo ekvivalentni odmerek (enota za merjenje je sievert (Sv)). Delci alfa imajo zelo visok dejavnik relativne biološke učinkovitosti (4). Poškodbe, ki jih povzročajo alfa delci, so predvsem dvojni prelomi DNA (angl. *double-strand breaks*, DSB), ki so kot poškodbe večinoma težje popravljivi (8, 9). Terapevtsko se delce alfa uporablja pri notranjem obsevanju z npr. Ra^{223} za zdravljenje razsejanega raka prostate pri bolnikih s kostnimi zasevki (10). Brahiterapija oz. notranje obsevanje je

način zdravljenja z ionizirajočim sevanjem, pri katerem so viri sevanja v neposredni bližini ali pa v tumorju (4).

V drugo skupino sevanja delcev uvrščamo delce beta, ki so visokoenergijski elektroni. Gibljejo se hitro in imajo negativni naboj. Imajo večji doseg v zraku v primerjavi z alfa delci in lahko prodrejo skozi kožo, a jih zaustavi že tanka plast plastične ali aluminijaste folije in oblačila. Podobno kot delci alfa so nevarnejši pri zaužitju ali vdihavanju (3). V medicini se delci beta uporabljajo pri zdravljenju različnih vrst raka, predvsem z brahiterapevtskimi aplikatorji stroncija (Sr^{90}) za zdravljenje tumorjev očesne veznice (11).

V tretjo skupino ionizirajočega sevanja prištevamo fotone visoke energije, kot so rentgenski žarki (oz. žarki X) in žarki gama, ki so oboji del spektra elektromagnetnega sevanja (8). Rentgenski žarki in žarki gama imajo bistveno višjo energijo, kot delci alfa ali beta, kar jim omogoča prehod večjih razdalj. Imajo izjemno prodorne lastnosti in zahtevajo robustnejšo zaščito, kot je debela svinčena obloga, da se zmanjša njihov učinek. Rentgenski žarki se uporabljajo v slikovni diagnostiki (npr. rentgensko slikanje in slikanje s CT) zaradi svoje značilnosti, da lažje prodirajo skozi kožo in druga mehka tkiva kot skozi kosti. Uporabljajo se tudi za radioterapevtsko zdravljenje praktično vseh tumorjev in v nekaterih primerih celo pri zdravljenju benignih lezij (3, 8). Viri sevanja z nizkim LET, kot so rentgenski žarki in žarki gama, povzročajo redko (sporadično) ionizacijo na poti skozi snov (12).

Na kvantni ravni neionizirajoče sevanje nima dovolj energije, da bi popolnoma izbil elektron iz atoma oz. molekule (kar se imenuje ionizacija), vendar lahko vzbudi elektrone in povzroči prehod atoma v vzbujeno stanje (13). V nasprotju z neionizirajočim je ionizirajoče sevanje veliko agresivnejše pri medsebojnem delovanju z makromolekulami, a tudi neionizirajoči

viri sevanja lahko škodujejo biološkim tkivom (7, 14, 15).

KEMIČNI UČINKI SEVANJA

Osrednja dogma radiobiologije je, da ionizirajoče sevanje poškoduje tako celične strukture kot tudi celične molekule, predvsem nukleinske kisline, kar lahko vodi v celično smrt. Poškodbe nukleinskih kislin se kažejo kot spremembe kemijske strukture nukleotidnih baz in sladkorjev, enojni prelomi DNA (angl. *single-strand breaks*, SSB) in DSB ter združevanje oz. navzkrižno povezovanje molekul DNA. V celično smrt pa poleg sevalnih poškodb molekule DNA lahko vodijo tudi poškodbe znotrajceličnih beljakovin in lipidov ter organelov, npr. mitohondrijev in endoplazemskega retikuluma (7, 16).

Izpostavljenost sevanju povzroči poškodbe dušikovih baz, kot so oksidativne spremembe dušikovih baz in prelomi DNA, ki lahko vodijo do nastanka abazičnih mest. Reakcije med dušikovimi bazami, hidroksilnimi radikali kot tudi hidriranimi elektroni potekajo s hitrostjo, ki jo omejuje difuzija. Reakcije lahko obsegajo npr. desaturacijo (uvajanje dvojnih vezi, da molekula nastane nenasičena) ter odvzem vodikovih atomov od metilnih in aaminskih skupin (7).

Glavni vzrok za nastanek prelomov DNA je sevalna poškodba deoksiriboze. Ta poškodba se pojavi naključno in pogosto neposredno zaradi t. i. hidroksilnega napada – ko hidroksilni radikal neposredno učinkuje na molekulo DNA ter na encime, vezane na nukleinsko kislino. DSB nastanejo, ko dva hidroksilna radikala koordinirano medsebojno delujeta z bližnjimi sladkornimi mesti, kar vodi do pretrganja vijačnice. Hidroksilni radikali lahko poleg deoksiriboze poškodujejo tudi dušikove baze (7). DSB, ki jih povzroča ionizirajoče sevanje, predstavljajo najbolj smrtonosno vrsto poškodb DNA, če jih popravljalni mehanizmi poškodb DNA ne uspejo popraviti. Učinkoviti popravljalni mehanizmi

tako predstavljajo ključno obrambno linijo proti tovrstnim poškodbam (1).

BIOLOŠKI UČINKI SEVANJA

Biološki učinki sevanja so odvisni od vrste sevanja, količine izpostavljenosti ter vrste tkiv, ki so izpostavljena sevanju. Različne vrste ionizirajočega sevanja povzročajo različne vzorce poškodb. Delci alfa navadno povzročijo poškodbe na površini kože, če jih vdihnemo, pa lahko povzročijo tudi poškodbe v tkivih. Delci beta običajno povzročajo lokalne poškodbe, kot so opekline, vendar lahko poškodujejo tudi globlja tkiva, če jih zaužijemo ali vdihnemo. Nevtroni, rentgensko sevanje in sevanje gama lahko povzročijo tako lokalne poškodbe kot tudi sevalno bolezen, če je prizadet velik del telesa (12).

Biološki učinki sevanja so odvisni tudi od vrste izpostavljenih tkiv. Michalowski deli tkiva na hierarhična in fleksibilna. Glede na model obstajajo tri celične vrste. Matične celice služijo namenu podvajanja, pri čemer nastanejo hčerinske celice, ki ohranjajo nabor matičnih celic ali se diferencirajo v različne vrste celic. Te celice so predvsem v bazalni plasti kože ali znotraj črevesnih kript. Funkcionalne celice predstavljajo popolnoma zrele celice, ki niso sposobne nadaljnje delitve. Zajemajo zrele epiteljske celice v črevesju in koži ter krvne celice, kot so nevtrofilci in rdeče krvničke. Tretja vrsta so dozorevajoče, delno diferencirane celice, ki se še lahko delijo, a je njihov delitveni potencial omejen zaradi odsotnosti telomeraze. Takšne celice najdemo npr. v kostnem mozgu (17, 18).

Za hierarhična tkiva (tip H) je značilna prisotnost vseh treh vrst celic. Matične celice nenehno ustvarjajo dozorevajoče celice, ki sčasoma dosežejo popolno zrelost in postanejo funkcionalne celice. Hierarhična tkiva obsegajo večino epiteljskih plasti in kostni mozeg. V splošnem se tkiva tipa H hitro odzovejo na poškodbe zaradi sevanja, saj je prizadeta občutljiva populacija

matičnih celic. To zavira proizvodnjo zrelejših celic, kar vodi do znakov, kot je stanjšanje pokožnice ali zmanjšana proizvodnja krvnih celic. Nasprotno pa fleksibilna tkiva (tip F) obsegajo funkcionalne celice, ki se načeloma redko delijo, vendar jih je mogoče k temu spodbuditi kot odgovor na poškodbo. Te celice so funkcionalne, vendar ohranijo sposobnost ponovnega vstopa v celični cikel, če je to potrebno. Primeri tkiv tipa F vključujejo jetra, ščitnico in usnjico kože. Večina tkiv je mešanica obeh tipov in se njihov odziv na sevanje temu primerno razlikuje (17, 18).

Torej, tkiva s celicami, ki imajo kratek življenjski cikel, so dovzetnejša za sevanje. To sevanje sproži znotrajcelične mehanizme, ki vodijo v eno od vrst celične smrti – najpogosteje apoptozo, lahko pa tudi nekrozo. Hitro deleče se celice, npr. spermatociti, hematopoetski prekurzorji, krožeči limfociti in črevesne kriptne celice, spadajo med najobčutljivejše celične tipe (12, 19).

NEPOSREDNI IN POSREDNI UČINKI SEVANJA

Dva glavna mehanizma medsebojnega delovanja ionizirajočega sevanja z biološkimi molekulami so neposredni učinki, kjer gre za odlaganje energije v makromolekule, in posredni učinki, pri katerih energija medsebojno deluje z vodo in tvori reaktivne kisikove zvrsti (angl. *reactive oxygen species*, ROS). ROS imajo samoojačevalni učinek preko medsebojnega delovanja z lipidi, predvsem membranskimi, in s kisikom. Neposredni škodljivi učinki se navadno hitreje popravijo, medtem ko lahko škoda zaradi posrednih učinkov, posredovanih z ROS, vztraja in se krepi. Neposredni učinki so tudi redkejši, ker je verjetnost, da žarek zadene DNA, relativno majhna, saj te kritične komponente sestavljajo majhen del celice (20).

Neposredni učinki ionizirajočega sevanja vključujejo medsebojno delovanje energije s snovjo, ki vodi v ionizacijo na molekuli

DNA (20). To lahko vodi v strukturne spremembe DNA in posledično v poškodbe celic ali celo njihovo smrt. Poškodovane celice, ki preživijo, lahko kasneje povzročijo karcinogenezo ali druge nepravilnosti. Ta proces je prevladujoč pri sevanjih z visokim LET ter pri obsevanju z visokimi odmerki (21). Rakave celice lahko pridobijo tudi genetske spremembe, ki povzročajo izgubo učinkovitih mehanizmov obrambe proti poškodbam DNA, kar vodi v večjo občutljivost za ionizirajoče sevanje (radiosenzibilnost) rakavih celic (1). V vsakodnevni radioterapevtski praksi je ravno razlika v občutljivosti zdravih in rakavih celic na sevalne poškodbe ključen dejavnik za uspešno izvedeno zdravljenje. Iskanje načinov, kako oslabilo popravilne mehanizme rakavih celic, je predmet številnih raziskav. Tako je ciljanje signalnih poti odziva na poškodbe DNA eden izmed ključnih in obetavnih pristopov za selektivno radiosenzibilizacijo rakavih celic.

Usmerjenost žarkov gama ali rentgenskih žarkov v vodo celic vodi v tvorbo ROS, kot sta hidroksilni radikal ($\cdot\text{OH}$) in ionizirana voda (H_2O^+). Obstaja tudi vrsta drugih manj raziskanih reducentov, kot sta vodikov radikal ($\text{H}\cdot$) in hidrirani elektroni (e_{aq}^-). V zelo kratkem času se tvorijo tudi sekundarni ROS, ki so posledica primarnih ROS, npr. superoksid ($\text{O}_2^{\cdot-}$) in vodikov peroksid (H_2O_2). Med radiolitičnimi produkti vode so najpogostejši hidroksilni radikali, ki lahko povzročijo pomembne poškodbe nukleinskih kislin (7). Kar 60 % celične škode ionizirajočega sevanja z rentgenskimi žarki in žarki gama povzročijo posredni učinki sevanja (1). V nekaterih primerih so poškodbe s prostimi radikali neposreden vzrok bolezenskega stanja (npr. poškodbe tkiva zaradi izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju) (22). Nastanek ROS lahko vodi tudi v nastanek reaktivnih dušikovih zvrsti (angl. *reactive nitrogen species*, RNS), kot so peroksinitritni anion (OONO^-), dušikov dioksid ($\text{NO}_2\cdot$) in didušikov trioksid (N_2O_3). Na splošno je

tvorba ROS in RNS zaradi ionizirajočega sevanja še posebej škodljiva za celico, saj so v mnogih primerih novonastali reakcijski produkti bolj reaktivni kot njihovi predhodniki (7).

Skupni (kumulativni) učinki zgodnjih, hitrih biokemičnih procesov, ki jih povzroča ionizirajoče sevanje, se kažejo v kasnejših fazah celične škode, vključno z upočasnjevanjem celične delitve, poškodbami signalnih beljakovin in poškodovanjem membrane. Ti celični učinki se lahko pojavijo v obdobju od nekaj minut do 10 ur (7).

Učinek očividca

Učinek očividca (angl. *bystander effect*) je opredeljen kot biološki učinek, ki se izrazi v (bližnjih) celicah, katerih jedra niso bila neposredno obsevana. V onkologiji je ta učinek znan tudi kot sevalno sprožen učinek očividca (angl. *radiation induced bystander effect*, RIBE). Učinek sta prva opisala Nagasawa in Little in vključuje različne učinke na celico in jedro, med drugimi DNA-poškodbe, kromosomsko nestabilnost, genetske spremembe in apoptozo. Vloga in razsežnost RIBE v klinični radioterapiji še ni dobro opredeljena (1, 23, 24).

Posredovanje signalov med neposredno obsevano celico in celicami v bližini se lahko doseže preko različnih mehanizmov. Možna je izmenjava molekul med sosednjimi celicami skozi presledkovne stike, sporazumevanje med oddaljenimi celicami s prenosom topnih dejavnikov, izmenjava hlapnih komponent med fizično ločenimi populacijami celic ter prenosom elektromagnetnih signalov (npr. preko UV-sevanja) od obsevanih celic do oddaljenih celic (25, 26).

Obsevane celice izločajo signalne molekule, ki vstopajo v neizpostavljene zdrave celice, kar lahko pri njih vodi v podoben odziv kot pri neposredno obsevanih celicah. Med signalnimi molekulami učinka se je izkazal za pomembnega posrednika transformirajoči rastni dejavnik beta 1 (angl. *transforming growth factor beta 1*, TGF- β 1), verjetno pa tudi

številni drugi potencialni posredniki, kot so tumorje nekrotizirajoči dejavnik alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), interlevnik 6 (IL-6), IL-8 in ROS (1).

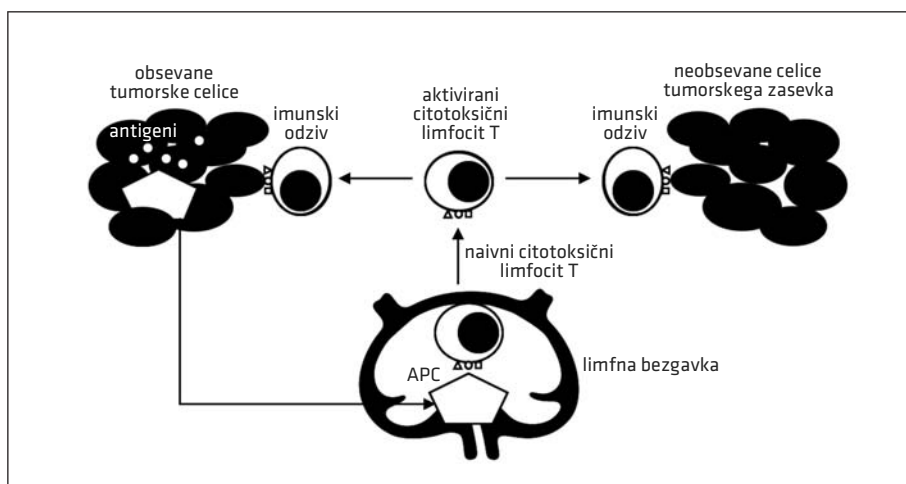
Nedavno objavljene raziskave nakazujejo, da je eden od pomembnih mehanizmov celičnega sporazumevanja, posredovanega s topnimi dejavniki, (tudi) medcelično sporazumevanje z zunajceličnimi vezikli, predvsem z eksosomi. Ti vezikli lahko vsebujejo mRNA, mikroRNA (miRNA) in beljakovine, ki so funkcionalne in se lahko prenesejo v druge celice, kar vodi v imunski odziv/karcinogenezo (27). V kontekstu RIBE, posredovanih preko eksosomov, proces verjetno spodbuja tako citotoksične/genotoksične učinke kot tudi zaščitne učinke za celico. V raziskavah so npr. odkrili, da so eksosomi, sproščeni iz obsevanih celic raka dojke, povečali raven kromosomskih aberacij in spodbudili proizvodnjo ROS. Po drugi strani pa je bilo ugotovljeno, da eksosomi, sproščeni iz obsevanih celic raka glave in vratu, spodbujajo popraviljanje DNA in s tem pri-

spevajo k povečani neobčutljivosti celic, tkiv ali organov za ionizirajoče sevanje – radiorezistenci (26, 28, 29).

Daljnotarčni učinek

Abskopalni učinek (angl. *abscopal effect*) je sposobnost lokaliziranega sevanja, da sproži protitumorski odziv na oddaljenih mestih, ki sevanju niso bila izpostavljena. V iskanju primerne slovenskega izraza ga bomo v nadaljevanju poimenovali »daljnotarčni učinek«. Vključuje imunski odziv, ki je v veliki meri posredovan s citotoksičnimi limfociti T (s prisotnim označevalcem tkivne skladnosti 8 (angl. *cluster of differentiation* 8, CD8)) in ga pretežno sprožijo učinki sevanja na tumorsko tkivo, kar povzroči sproščanje antigenov v krvni obtok. Ta proces lahko sproži imunski odgovor (slika 2). Daljnotarčni učinek je prvič opisal Mole v začetku 50. let prejšnjega stoletja (30–32).

Radioterapija običajno deluje imunosupresivno – predvsem, če so v obsevanem polju limfne bezgavke. Obstajajo pa



Slika 2. Diagram, ki prikazuje mehanizem aktivacije imunskega odziva na radioterapijo. Antigene iz poškodovanih tumorskih celic lahko privzamejo antigen predstavitvene celice (APC), ki nato potujejo v limfno bezgavko in sprožijo aktivacijo limfocitov T. Aktivirani limfociti T, usmerjeni proti tumorsko specifičnim antigenom, nato vstopijo v primarni tumor in neobsevane tumorske zasevke. Legenda receptorjev: Δ – ligand za receptor Fas, membransko beljakovino aktiviranih limfocitov T in nekaterih drugih vrst celic (angl. *first apoptosis signal ligand*, FasL), $\bigcirc$ – T-celični receptor, $\square$ – receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death receptor* 1, PD-1) (33).

raziskave, ki kažejo, da lahko povzroči tudi spremembe v imunskem sistemu, ki so blagodejne za bolnike z rakom. Obsevanje namreč povišuje izražanje kalretikulina na površini umirajočih tumorskih celic, kar dendritičnim celicam olajša prepoznavo in fagocitozo mrtvih tumorskih celic. Te umirajoče tumorske celice lahko izločajo tudi molekule, ki delujejo kot signali nevarnosti in pripomorejo k izboljšanju zorenja dendritičnih celic. Poleg neposrednega ubijanja tumorskih celic sevanje spodbuja tudi izražanje beljakovin, ki olajšajo predstavitev antigenov, kar poteka tako, da antigen predstavljena celica (APC) zajame s tumorjem povezani antigen (angl. *tumor-associated antigene*, TAA) in ga predstavi citotoksičnemu limfocitu T. To vodi v lažjo prepoznavo tumorskih celic in napad tako na primarno tumorsko mesto kot tudi na zasevke drugje v telesu. Kaže, da sevanje spodbuja izražanje kemokinov, ki lahko vpokličejo aktivirane efektorske celice T pomagalk (s prisotnim CD4) in citotoksične limfocite T na mesta, kjer je tumor. Celokupno vsi mehanizmi spodbujajo izkušene citotoksične limfocite T, da odstranijo tumorske celice (33, 34).

Klinični vidik daljnotarčnega učinka je nejasen, trenutno v obsegu poročil o posameznih primerih (35, 36). Zelo verjetno pa sinergistično združevanje radioterapije z imunoterapijo vodi v okrepljen daljnotarčni učinek, kar v prihodnosti morda omogoča uporabo radioterapije tudi za modalnost v zdravljenju razsejane bolezni (33).

DETERMINISTIČNI UČINKI SEVANJA

Deterministični oz. nestohastični učinki so spremembe v organizmu po absorpciji praznega oz. nadpraznega odmerka ionizirajočega sevanja (4). Prag odmerka, pod katerim se ne pojavijo, se razlikuje med zdravljenimi bolniki. Jakost učinka je lahko odvisna od časa in odmerka izpostavljenosti ter vrste sevanja. Vsi zgodnji učinki in

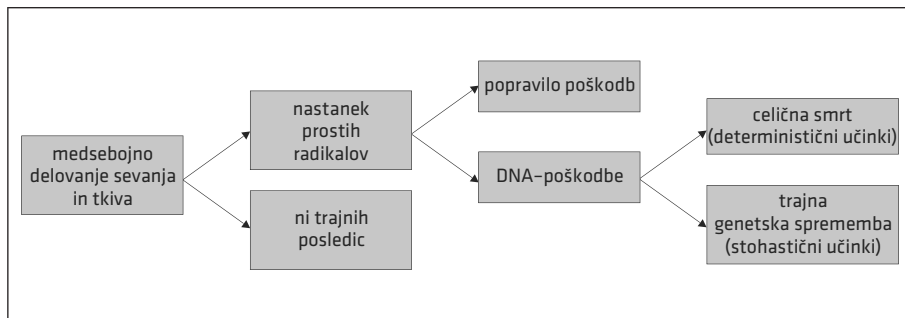
večina pozno nastalih učinkov na tkiva so deterministični učinki. Vedno vodijo v smrt celice, če je odmerek dovolj velik (slika 3). Deterministične učinke lahko delimo na akutne in kronične učinke (13).

Akutni učinki se pojavijo, ko oseba prejme velik odmerek sevanja v kratkem času, kar povzroči takojšnje zdravstvene težave, kot so slabost, bruhanje, glavobol, vročina, opekline kože in tkiva (13). Z akutnimi učinki sevanja je povezan tudi pojem akutne sevalne bolezni, ki je kontinuiteta kliničnih manifestacij in se nanaša na znake in simptome, ki so posledica absorbirane doze ionizirajočega sevanja več kot 1 Sv in se pojavijo v nekaj dneh po izpostavljenosti (4, 37, 38).

Kronični učinki se pojavijo po dolgotrajni izpostavljenosti sevanju in povzročajo dolgoročne učinke, kot so siva mrena, rak, genetske spremembe in začasna ali trajna neplodnost (13). Skupek bolezenskih znakov, ki se pojavijo po daljši izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju v odmerku do 1 Sv, imenujemo kronična sevalna bolezen (4). Kronični učinki so nevarni in težko ozdravljivi ter lahko povzročijo celo smrt. Ti učinki niso takoj opazni in se lahko razvijejo v nekaj mesecih ali letih (13).

STOHAISTIČNI UČINKI SEVANJA

Za stohastične oz. »naključne« učinke je značilno, da se z višanjem odmerka povečuje verjetnost pojavnosti bolezni in nimajo praga, pod katerim je zagotovo, da se negativni učinek ne bo pojavil, ter se lahko pojavijo z zakasnitvijo do nekaj desetletij. Somatski stohastični učinki so omejeni na izpostavljeno osebo in povzročajo posledice, ki se lahko kažejo pri izpostavljenem posamezniku. Dedni stohastični učinki se pojavijo, ko ionizirajoče sevanje poškoduje genetski material v reproduktivnih celicah, kar pomeni, da se lahko ti učinki/genetske spremembe prenašajo iz generacije v generacijo (slika 3). Sevalno povzročene genetske spremembe v genih in posamez-



Slika 3. Diagram nastanka determinističnih oz. stohastičnih učinkov.

nikovi DNA lahko vodijo v splav oz. rojstvo otroka s prirojenimi malformacijami (teratogenost) (13, 39). Pri determinističnih učinkih opisujemo jakost učinka v odvisnosti od odmerka. Pri stohastičnih učinkih pa takšne povezave ni, saj bo oseba razvila raka ali pa ga ne bo, in prag odmerka, pri katerem je tveganje za nastanek raka ničelno, ne obstaja (13).

Posledično lahko opazujemo odvisnost med verjetnostjo nastanka določenega stanja npr. vzbuditev (indukcijo) raka v odvisnosti od odmerka. Za napovedovanje stohastičnih učinkov so bili predlagani različni modeli (13, 39). Brezpražni premo sorazmeren model predpostavlja, da se tveganje za nastanek raka premo sorazmerno povečuje, minimalna količina sevanja, pri kateri ni tveganja za nastanek raka, pa ne obstaja. Dotični model sicer ne upošteva dejstva, da se živa bitja na Zemlji prilagajamo na prasevanje že milijarde let in smo razvili mehanizme, ki škodo sevanja preprečujejo in popravljajo že nastalo škodo (39–42). Linearno-kvadratni model predlaga, da se tveganje za nastanek raka povečuje s kvadratno premo sorazmerno funkcijo. Krivulja je esasta in kaže, da imajo največji vpliv na povečevanje verjetnosti za nastanek raka relativno srednji odmerki (39, 40, 43). Model odziva na odmerek, na katerega smo prilagojeni, imenovan tudi sevalna hormeza, ki predpostavlja, da so nizki odmerki sevanja oz. odmerki, na katere smo prilagojeni,

zaščitni in znižajo verjetnost pojavnosti raka (39, 42). Luckey je leta 2008 predpostavil, da bi dvig izpostavljenosti prasevanju iz običajnih 2–3 $\mu\text{Sv}/\text{leto}$ za 3000-krat na vse do 8 Sv/leto, prinesel mnogotere blagodejne učinke (slika 3) (39, 42, 44, 45). Primer te hipoteze je sporna študija Cohena iz leta 1995, ki je pokazala, da je pri ljudeh, ki živijo v delih ZDA z visokimi ravni radioaktivnega plina radona, manj verjetno, da bodo umrli zaradi pljučnega raka (46, 47). Vendar pa je leta 2003 Puskin pokazal, da je to mogoče bolje razložiti z upoštevanjem različne razširjenosti kajenja v teh pokrajinah (48). Model učinka očitvidca je podrobneje opisan v poglavju *Učinek očitvidca* (glej zgoraj) (39).

DNA-POPRAVLJALNI MEHANIZMI

Neposredne in posredne poškodbe jedrne in mitohondrijske DNA zaradi sevanja in zaradi s sevanjem povzročenega oksidativnega stresa, kot so DSB, abazična mesta in oksidativne poškodbe dušikovih baz in deoksiriboze, zaznajo mehanizmi odziva na poškodbe DNA (angl. *DNA damage response*, DDR) (16, 49, 50). Ti mehanizmi aktivirajo različne DNA-popravljalne mehanizme, odvisno od vrste poškodbe (slika 4) (50). Ionizirajoče sevanje v celicah sesalcev sproži nastanek približno 850 pirimidinskih lezij, 450 purinskih lezij, 1000 SSB in 20–40 DSB na celice na 1 Gy z nizkim LET. Vzorec odlaganja energije sevanja v strukturne

komponente nukleinske kisline določa prostorsko razporeditev lezij v molekuli DNA, ki so lahko razporejene v skupkih na razdalji nekaj nanometrov – zaradi poti žarkov in zaradi strukture kromatina, oz. so razporejene posamično po celotnem kromatinu (51). Slednja razporeditev je značilna predvsem po delovanju ROS. Razlika med endogeno in eksogeno poškodbo je prostorska razporeditev. Pri endogeni poškodbi gre za enakomerno razporeditev vzdolž vijačnice, pri obsevanju pa nastanejo zgoščene poškodbe, ki so za popraviljanje zahtevnejše (52). Abazična mesta, oksidativne poškodbe in SSB prepoznavajo in učinkovito popravljajo številni DNA-popravljalni mehanizmi, kot npr. popraviljanje z izrezovanjem baz (angl. *base excision repair*, BER) po kratki ali dolgi poti (53). Pri obeh poteh prepozna poškodovano bazo ena izmed DNA-glikozilaz in jo odcepi, da nastane abazično mesto. Nato pa delujejo DNA-(apurinsko/apirimidinsko mesto) endonukleaze 1 (APE1) oz. DNA-(apurinsko/apirimidinsko mesto) liaze (AP-liaze), da nastanejo SSB. SSB se popravijo po kratki poti, tako da nastalo vrzel zapolni DNA-polimeraza β , DNA-ligaza III pa katalizira povezovanje (ligacijo) obeh koncev verig, pri tem verjetno sodeluje tudi strukturna oz. povezovalna beljakovina XRCC1 (angl. *X-ray repair cross-complementing protein 1*). Lahko se aktivira tudi dolga pot BER, pri čemer se odcepi več nukleotidov in pri tem sodelujejo še dejavnik procesivnosti PCNA (angl. *proliferating cell nuclear antigen*), DNA-polimeraza δ/ϵ , endonukleaza FEN1 (angl. *flap structure-specific endonuclease 1*) in DNA-ligaza I. Pri obeh poteh sodeluje tudi poli-ADP-riboza polimeraza 1 (PARP1), ki prepozna in se veže na SSB ter aktivira BER (53, 54). Večino oksidativnih poškodb, ki jih povzroči obsevanje, torej popravi sistem BER. V hipoksičnem okolju, ki je pogosto značilno za tumorje, lahko nastajajo tudi ciklodeoksinukleozidi, ki jih popravijo DNA-popravljalni mehanizem z izrezo-

vanjem nukleotidov (angl. *nucleotide excision repair*, NER). Nepopravljene poškodbe, kot so SSB in poškodovane dušikove baze, lahko ustavijo replikacijske vilice, kar povzroči nastanek DSB. DSB so lahko preprosti, pri katerih se prekineta vezi v obeh verigah DNA, lahko pa so kompleksni, pri čemer pride ob prekinutvah tudi do dodatnih poškodb, kot so abazična mesta ali oksidativne poškodbe dušikovih baz (50). Ravno te poškodbe celični mehanizmi najtežje pravilno popravijo in kopičenje takšnih poškodb vodi v celično smrt.

Ker različni odmerki obsevanja in različne vrednosti LET različno vplivajo na poškodbe DNA, potekajo številne raziskave, ki preučujejo, na kakšen način bi lahko spodbudili poškodbe DNA, kot so npr. DSB, ki povzročijo največ škode tumorskim celicam (16, 51).

Zaznavanje dvojnih prelomov DNA

V sesalskih celicah pri popraviljanju DSB sodelujeta dva glavna mehanizma, popraviljanje s homologno rekombinacijo (angl. *homologous recombination*, HR) in nehologno spajanje koncev DNA (angl. *non-homologous end joining*, NHEJ). DSB prepoznajo med drugim serin/treoninske kinaze družine fosfatidilinozitol-3-kinaze-sorodnih kinaz (angl. *phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases*, PIKK), kot so npr. beljakovinski kompleks MRN (sestavljeno iz MRE11, RAD50 in NBS1), ATM-kinaza (angl. *ataxia-telangiectasia mutated kinase*), ATR-kinaza (angl. *ataxia telangiectasia and Rad3-related kinase*) in katalitična podenota od DNA odvisne kinaze (angl. *DNA-dependent protein kinase*, *catalytic subunit*, DNA-PKcs) (55–58). To vodi do fosforilacije številnih drugih beljakovin, ki sprožijo signalne poti, ki aktivirajo HR oz. NHEJ. Pomembno vlogo ima fosforilacija histona H2AX, ki označi prisotnost DSB in vpokliče popravljalne beljakovine na mesto poškodbe, povzročene z obsevanjem (53). Serin/treoninska ATM- in ATR-kinaza poleg tega sodelujeta pri zaustavitvi oz.

vzdrževanju stabilnosti replikacijskih vilic, če je bila poškodba zaznana med podvajanjem DNA (59).

Nehomologno popravljanje s spajanjem koncev DNA

NHEJ deluje tako, da zlepi poškodovana konca molekule DNA. Pri tem ni potrebna homologna matrična DNA, zato ta mehanizem lahko uvede nove napake v DNA, ki potencialno vodijo v kromosomsko nestabilnost, saj zaradi načina popraviljanja DSB brez homologne matrične DNA pogosto nastanejo majhne delecije (mikrodelecije), v nekaterih primerih pa lahko tudi kromosomske translokacije (60, 61). Kljub temu je pri sesalcih pomemben mehanizem popraviljanja DSB, ker lahko deluje v vseh fazah celičnega cikla. Prvi korak mehanizma NHEJ je vezava heterodimerne beljakovine KU70/80 na konca DSB, kar omogoči vezavo z DNA-PKcs (53). Ta kompleks sodeluje pri fosforilaciji številnih beljakovin (npr. H2AX, Artemis, DNA-ligaza IV, NHEJ1 oz. XLF (angl. *non-homologous end joining factor 1* oz. angl. *XRCC4-like factor*)) in aktivaciji popraviljanja s spajanjem koncev DNA. Ena izmed polimeraz, ki sodelujejo pri NHEJ, je DNA-polimeraza μ . Zaradi okvarjenih genov v tumorskih celicah je klasična pot NHEJ pogosto okvarjena, zato se v tem primeru aktivirajo alternativne poti. Ena izmed njih je popraviljanje DNA s spajanjem koncev na podlagi mikrohomologije (angl. *microhomology mediated end joining*, MMEJ oz. angl. *alternative end joining*, a-EJ), pri kateri se na mestu preloma odcepi od 5 do 25 nukleotidov, medtem ko se pri NHEJ običajno odcepijo le štirje nukleotidi. Za MMEJ niso potrebne beljakovine KU, pri popraviljanju pa sodelujejo druge beljakovine, kot so PARP1, XRCC1, DNA-ligaza III, kompleks MRN in DNA-polimeraza θ (62).

Dokazano je bilo, da ima NHEJ pomembno vlogo pri radiorezistenci, saj so nekatere beljakovine tega sistema pogosto čezmerno aktivirane. Hussain s sodelavci je pokazal, da

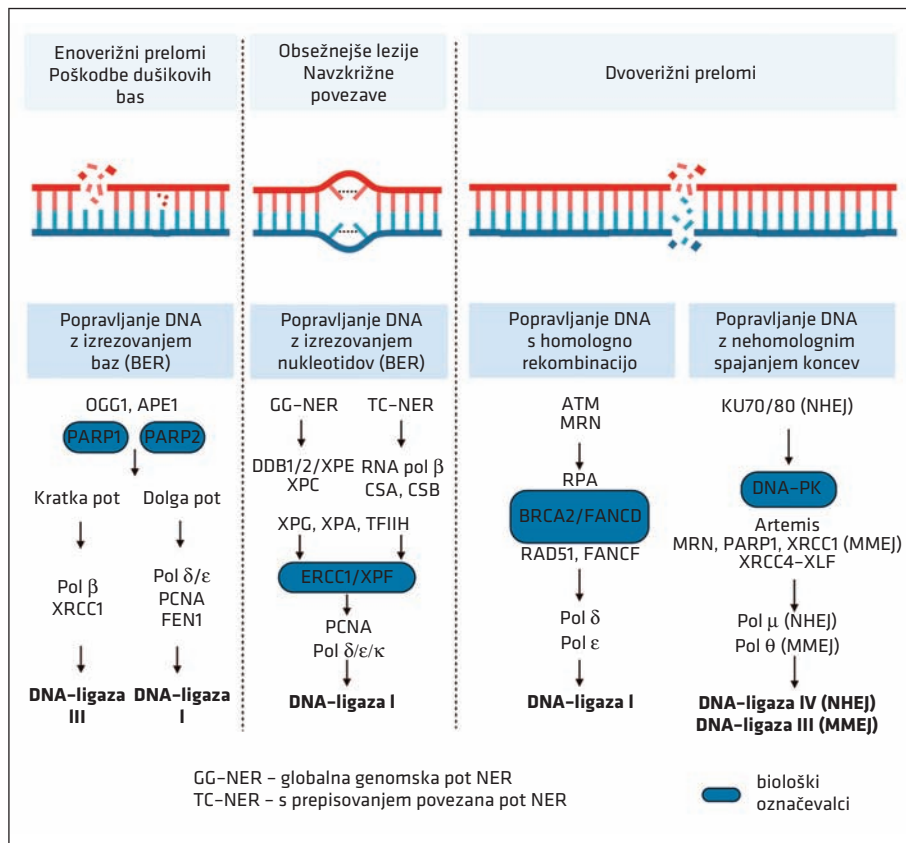
imata NHEJ in MMEJ značilen mutacijski odtis, ki ga lahko zaznamo v celičnih linijah, kar bi lahko omogočilo izbor bolnikov, ki bi jih pred obsevanjem zdravili z zaviralci NHEJ (63). Nekaj zaviralcev NHEJ, kot sta vortmanin, ki zavira delovanje od DNA odvisnih kinaz (angl. *DNA-protein kinase*, DNA-PK) in fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K), ter NU7026, ki specifično zavira DNA-PK, so že preizkušali na celičnih linijah (64–66). Ugotovili so, da je izpostavljanje celic tem zaviralcem okrepilo delovanje obsevanja in celicam povrnilo radiosenzitivnost.

Popraviljanje DNA s homologno rekombinacijo

HR deluje le v fazah G_2 in S celičnega cikla, saj se pri popraviljanju uporabi homologna sestrška kromatida kot matrična DNA (53). Ta način popraviljanja je zato zelo natančen. Za njeno pravilno delovanje sta poleg ostalih beljakovin nujno potrebni beljakovini BRCA1/2 (angl. *breast cancer 1/2*). DSB prepoznajo in vežejo beljakovine kompleksa MRN, ATM- in ATR-kinaza, eksonukleaza 1 (EXO1) ali nukleaza DNA2, helikaza BLM (angl. *bloom syndrome protein*), BRCA1 in CTIP (angl. *carboxy-terminal binding protein*), ki cepijo DNA in sodelujejo pri nastanku enoverižnih 3' koncev DNA (53, 67). Te konce prekrijejo beljakovine RPA (angl. *replication protein A*), da jih zaščitijo, nato pa jih izpodrivajo in se na njihovo mesto vežejo beljakovine RAD51, medtem ko BRCA2, PALB2 (angl. *partner and localizer of BRCA2*), RAD54 in BARD1 (angl. *BRCA1-associated RING domain protein 1*) omogočijo invazijo nukleoproteinskega filameta v homologno sestrsko kromatido, da nastane D-zanka (53). DNA-polimeraze dodajajo nukleotide v vrzeli, pri čemer delujeta verigi sestrške kromatide kot matrična DNA, novo nastala konca nato zlepi DNA-ligaza. Pri tem nastanejo Hollidayeve zanke, ki jih stabilizirajo in razklesajo različne endonukleaze (GEN1 (angl. *flap endonuclease GEN homolog 1*), SLX4

(angl. *structure-specific endonuclease subunit SLX4*), beljakovinski kompleks MUS81-EME1 (angl. *crossover junction endonuclease MUS81-essential meiotic structure-specific endonuclease 1*) ...) (68).

Nekatere genetske razlike v genih za dovzetnost raka dojč 1/2 (angl. *breast cancer 1, BRCA1/2*) in genu ATM (angl. *ataxia telangiectasia mutated*) so povezane s povečanim tveganjem za nastanek raka dojč,



Slika 4. Shematski prikaz DNA-popravljalnih mehanizmov. Ustvarjeno s spletnim orodjem BioRender.com. BER – popravljanje DNA z izrezovanjem baz (angl. *base excision repair*), OGG1 – 8-oksogvanin DNA-glikozilaza 1, APE1 – DNA-(apurinsko/apirimidinsko mesto) endonukleaza 1, PARP1/2 – poli-ADP-riboza polimeraza 1/2, Pol – DNA-polimeraza, XRCC1 (angl. *X-ray repair cross-complementing protein 1*), PCNA (angl. *proliferating cell nuclear antigen*), FEN1 (angl. *flap structure-specific endonuclease 1*), NER – popravljanje DNA z izrezovanjem nukleotidov (angl. *nucleotide excision repair*), DDB1/2 (angl. *DNA damage-binding protein 1/2*), XPE (angl. *xeroderma pigmentosum complementation group E protein*), XPC (angl. *xeroderma pigmentosum complementation group C protein*), CSA (angl. *Cockayne syndrome group A*), CSB (angl. *Cockayne syndrome group B*), XPG (angl. *xeroderma pigmentosum complementation group G protein*), XPA (angl. *xeroderma pigmentosum complementation group A protein*), TFIIH – prepisovalni dejavnik II H (angl. *transcription factor II H*), ERCC1 (angl. *excision repair cross-complementation group 1*), XPF (angl. *xeroderma pigmentosum complementation group F protein*), ATM – ATM-kinaza (angl. *ataxia-telangiectasia mutated kinase*), MRN – beljakovinski kompleks MRN (sestavljen iz beljakovin MRE11, RAD50 in NBS1), BRCA2 (angl. *breast cancer 2*), FANCD (angl. *Fanconi anemia group D protein*), NHEJ – nehomologno spajanje koncev (angl. *non-homologous end joining*), DNA-PK – od DNA odvisna kinaza (angl. *DNA-dependent protein kinase*), MMEJ – spajanje koncev na podlagi mikrohomologije (angl. *microhomology-mediated end joining*), XRCC4-XFL (angl. *X-ray repair cross-complementing protein 4-XRCC4-like factor*).

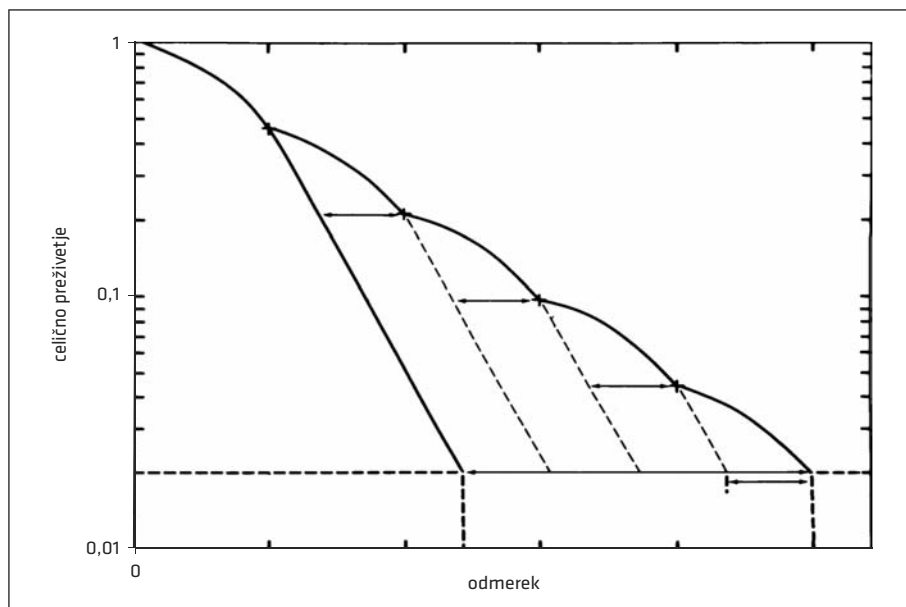
jajčnikov, črevesa, prostate, in ker so te beljakovine pomembne pri popravljanju DSB s HR, bi lahko bile tumorske celice občutljivejše za obsevanje (69). Raziskave so pokazale nasprotujoče si rezultate, saj so v eni raziskavi odkrili, da bi lahko obsevanje žensk, mlajših od 30 let, ki so nosilke mutacij v genih *BRCA1/2*, sprožilo razvoj sekundarnih rakov (70). Kasnejše raziskave na večjih kohortah bolnic so to hipotezo sicer ovrgle (71, 72). Nasprotujoče rezultate so pokazale tudi raziskave obsevanja bolnic z rakom dojk in nosilkami genetskih sprememb v genu *ATM*, saj so v nekaterih študijah odkrili, da so tumorji bolj radio-rezistentni, medtem ko so bili v drugih občutljivi in povezani z manj ponovitvami bolezni po obsevanju v primerjavi z bolnicami, ki so prejele le kemoterapijo (69).

PET R-JEV RADIOBIOLOGIJE

Leta 1975 je Withers objavil članek z naslovom »Štirje R-ji radioterapije« (angl. »*The 4 R's of Radiotherapy*«). V članku so bili prvič zajeti najpomembnejši dejavniki, ki določajo odziv biološkega tkiva na večkratne odmerke sevanja – in tako predstavljajo biološko osnovo za radioterapijo raka in omogočajo razumevanje za učinkovitost oz. neučinkovitost pri zdravljenju raka z obsevanjem. Pojem štirih R-jev zajema popravljanje (angl. *repair*), reoksigenacijo (angl. *reoxygenation*), prerazporeditev (angl. *redistribution*) in regeneracijo (angl. *regeneration*). Pojav regeneracije se je kasneje preimenoval v repopulacijo (angl. *repopulation*) (73, 74). Leta 1989 so Steel in sodelavci predlagali, da se doda še peti R – radiosenzitivnost (angl. *radiosensitivity*) (74). Posledično se v sodobni literaturi opisuje pet R-jev radioterapije: popravilo subletalnih poškodb, reoksigenacija, prerazporeditev celičnega cikla, repopulacija in radiosenzitivnost različnih celičnih tipov. Nekateri avtorji predlagajo še šesti R, ki se nanaša na reaktivacijo protitumorskega imunskega odziva (angl. *reactivation of the immune system*) (74–77).

Popravljanje subletalnih poškodb

Uničenje celic zaradi ionizirajočega sevanja temelji na nastanku nepopravljivih lezij oz. prelomov DNA. Večina poškodb DNA je sicer subletalnih in jih tumorske celice, ko je obsevanje v začetnih frakcijah in pri nižjih odmerkih, lahko popravijo z zgoraj opisanimi mehanizmi. Ko se čez čas – med zdravljenjem z obsevanjem – odmerek viša in poškodbe DNA kopičijo, pa to lahko vodi v celično smrt (78). Ionizacije, ki jih povzroča sevanje, so v obsevanem tkivu porazdeljene naključno, zato je uničenje tumorskih celic naključen proces. Ker je uničevanje celic sorazmerno, je razmerje med odmerkom in preživetjem celic običajno prikazano na logaritemski skali preživetja celic v odvisnosti od odmerka – t. i. krivulja preživetja celic (slika 5) (73). Za razliko od zdravih so tumorske celice običajno manj učinkovite pri popravljanju subletalnih poškodb, ker je zanje pogosto značilno, da imajo okvarjene gene za beljakovine, ki sodelujejo pri DNA-popravljalnih mehanizmi. Dokazano pa je, da se tumorske celice zelo razlikujejo po svoji intrinzični celični radio-rezistenci – tako so lahko nekateri tumorji tudi zelo učinkoviti pri DNA-popravljanju. Številne raziskave so pokazale, da k tumorski radiorezistenci prispeva tudi tumorsko mikrookolje (78–81). Čeprav so dobro poznani blagodejni učinki obsevanja na celice tumorskega mikrookolja, kot so reaktivacija protitumorskega imunskega odziva in drugi, pa ima obsevanje lahko tudi nasproten učinek, in sicer spodbudi infiltracijo tumorjev z imunosupresivnimi imunskimi celicami, ali da spodbudi reprogramiranje s tumorji povezanih fibroblastov (angl. *cancer-associated fibroblasts*, CAF), da izločajo signalne molekule, ki omogočajo in spodbujajo rast tumorskih celic, omogočajo in povečajo njihovo invazivnost, zagotavljajo presnovke za rast in prilagajajo imunski odziv (81, 82). Tako bo izid radioterapevtskega zdravljenja rezultat, ki je odvisen od obsega



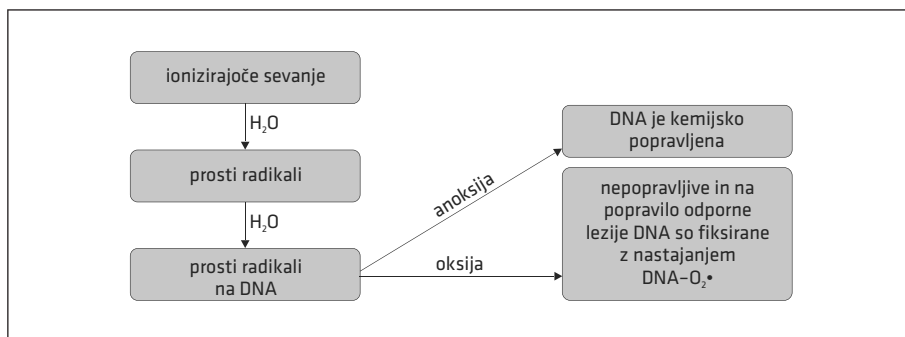
Slika 5. Teoretične krivulje preživetja. Krivulje odmerka in preživetja za celice sesalcev, izpostavljene rentgenskim žarkom ali žarkom gama, običajno kažejo na začetno položnost, čemur sledi strmejšo področje. Naraščajoča učinkovitost odmerka (vidna kot večji naklon krivulje) pomeni, da se v celicah kopičijo subletalne poškodbe, ki vodijo v njihovo smrt. Značilnost večine zdravih celic sesalcev je, da se lahko po nekaj urah po izpostavljenosti sevanju poškodbe popravijo in celice se na ponovno obsevanje odzivajo tako, kot da niso bile predhodno obsevane. To lahko opazujemo kot ponovno izravnanje krivulje preživetja naslednjega odmerka sevanja (73).

poškodb ter učinkovitosti tumorskih celic in tumorskega mikrookolja, da popravijo poškodovano DNA, zavirajo imunski odziv in podpirajo rast tumorskih celic (78).

Reoksigenacija

Kisik je nujno potreben za tvorbo prostih radikalov, ki jih povzroči sevanje. Če je oksigenacija tkiv slabša, je slabši tudi učinek obsevanja. Znano je, da hipoksične celice kažejo 2- do 3-krat večjo radiorezistenco (78). Kisik povzroča radiosenzitizacijo celic, saj lahko fiksira poškodbo, ki bi jo drugače v hipoksičnih razmerah popravili znotrajcelični antioksidanti (hipoteza o fiksaciji kisika) (slika 6), hkrati pa vodi v povečano nastajanje in prisotnost ROS (83, 84). Mikrookolje tumorja je dinamično, s stalno spreminjajočimi se gradienti kisika in vrednostmi pH. Nekateri tumorji vse-

bujejo kronično ali akutno hipoksične podpopulacije, ki potrebujejo višje sevalne odmerke za njihovo uničenje. Prehodne epizode akutne hipoksije tumorja, ki izhajajo iz prekinjenega dotoka krvi, se lahko hitro ponovno oksigenirajo, medtem ko lahko kronična hipoksija zaradi omejene difuzije kisika zahteva daljše obdobje za reoksigenacijo (83). Pomen tumorske reoksigenacije za radioterapijo je, da se s frakcioniranim obsevanjem celic, ki so bile odporne zaradi hipoksije med izpostavljenostjo prejšnjemu odmerku, do naslednjega odmerka lahko oksigenirajo (ker celice odmirajo in pride do prej hipoksične celice več kisika) in tako postanejo bolj radiosenzibilne. Reoksigenacija akutno hipoksičnih celic med dnevnimi odmerki je zato izredno pomemben vidik frakcionirane radioterapije (73, 78, 83, 85).



Slika 6. Shematski prikaz hipoteze o fiksaciji kisika. Ko so celice obsevane, nastanejo reaktivne kisikove vrste. Ti zelo reaktivni prosti radikali medsebojno delujejo z DNA, kar vodi v nastanek prostih radikalov na DNA. V odsotnosti O_2 je te visoko nestabilne radikale DNA mogoče kemično obnoviti z oksidacijo sulfhidrilnih spojin (R-SH) ali z drugimi reducirajočimi molekulami. V oksidnih pogojih O_2 medsebojno deluje z radikali DNA in jih kemično pretvori v nepopravljive oksidirane derivate, kot da so te lezije DNA »fiksirane« (83).

Prerazporeditev celičnega cikla

Občutljivost rakastih celic se spreminja skozi celični cikel. Celice so v mitotizi (faza M) in fazi G_2 najbolj občutljivejše, mirujoče celice v fazi G_1 manj, v pozni fazi S pa najmanj občutljive – tudi do 2,5-krat manj kot celice v fazi G_2 ali mitotizi. Napredovanje celic iz faze G_2 , M, G_1 v fazo S jim tako zagotavlja večjo stopnjo zaščite pred sevanjem. Posledično so celice, ki preživijo odmerek obsevanja v asinhronih populacijah celic, v odpornejših fazah celičnega cikla. Pri frakcionirani radioterapiji tumorjev s hitrim razmnoževanjem celic heterogenost v kinetiki celičnega cikla vodi k redistribuciji (sinhronizaciji celic v celičnem ciklu) (86). Ko je asinhrona populacija celic izpostavljena sevanju, imajo celice v občutljivih fazah celičnega cikla bistveno večjo verjetnost smrti zaradi sevanja. Z naslednjo frakcijo, ki je čez 24 ur, tumorske celice, ki se hitreje delijo kot zdrave celice, že vstopijo v občutljivejšo fazo celičnega cikla. To ponovno vodi v smrt tumorskih celic (73, 85).

Repopulacija

Repopulacija tumorskih celic je eden glavnih vzrokov za omejeno učinkovitost konvencionalnih frakcioniranih oblik radiote-

rapije. Tako normalna tkiva kot tudi tumorji imajo lahko zmožnost regeneracije kot odziv na zmanjšanje populacije celic. Hitrost regeneracije se med tkivi razlikuje. Nekatera normalna tkiva v obdobju običajnih šest tednov trajanja radioterapije ne kažejo opazne delitvene dejavnosti, kar vodi v omejeno depopulacijo in omejeno repopulacijo. Druga tkiva, ki se običajno stalno delijo, pa v obdobju terapije kažejo depopulacijo in kompenzacijsko repopulacijo. Če se regeneracija začne zgodaj in je hitra, je uspeh radioterapije manjši (73, 78).

Že desetletja se predpostavlja, da depopulacija določenih hierarhično normalnih tkiv, kot je tanko črevo, z ionizirajočim sevanjem sproži prehod matičnih celic iz asimetričnega načina delitve celic, pri katerem nastane matična celica in celica, usmerjena v diferenciacijo, v simetrični način delitve celic, ki vodi v nastanek dveh proliferativnih hčerinskih matičnih celic. Izguba celic iz proliferativnega predelka normalnih tkiv se zdi znižana, dokler ni regeneracija končana. Podoben mehanizem je bil predlagan tudi za tumorje in vodi v pospešeno repopulacijo, pri čemer hitrost repopulacije tumorja po zdravljenju s subletalnimi odmerki sevanja preseže rast nezdravljivega tumorja (78).

Radiosenzitivnost različnih celičnih tipov

Celice različnih vrst tumorjev se bistveno razlikujejo v svoji prirojeni radiosenzitivnosti, tj. v strmini krivulje preživetja celic. Celice, izolirane iz klinično manj agresivnih tumorjev, so imele pomembno bolj strmo začetno krivuljo kot celice iz agresivnejših tumorjev. Raziskave so potrdile, da bi lahko različne krivulje preživetja pojasnile klinično opažene odzive različnih tumorjev na zdravljenje. Dodatno je mogoče opaziti, da so razlike v strminah krivulj pri nižjih odmerkih znatnejše (74, 87). Izraz radiosenzitivnost lahko torej ima več pomenov. Najbolj neposreden pomen je strmina krivulje akutnega preživetja po obsevanju, klinično bistven pomen ima krivulja preživetja pri nizkih odmerkih sevanja, tretji pomen pa bi lahko bil občutljivost na začetno vzbuditev poškodb (74).

Celice lahko postanejo radiorezistentne, saj ionizirajoče sevanje vodi tudi v prilagoditvene celične spremembe v rakavih celicah. To lahko vodi v odpornost proti zdravljenju, saj se lahko aktivirajo signalne poti, ki rakavim celicam zagotavljajo proliferativno prednost. Tumorji lahko postanejo radiorezistentni zaradi od liganda neodvisne aktivacije signalnih poti, npr. tistih, ki so uravnane z membransko vezanimi receptorskimi tirozin kinazami (RTK). Pogosto so spremenjene tudi poti, v katerih so vključeni receptorji za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), PI3K, protein kinaza B (PKB oz. Akt-kinaza), mTOR-kinaza (angl. *mammalian/mechanistic target of rapamycin kinase*), STAT (angl. *signal transducer and activator of transcription*) in z mitogenom aktivirana proteinska kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK). Te poti so povezane z najpomembnejšimi značilnostmi (angl. *hallmarks*) raka, vključno s celičnim ciklom, preživetjem, presnovo, invazijo, angiogenezo in genomsko nestabilnostjo (1).

KLINIČNI VIDIK RADIOTERAPIJE

Radioterapijo se uporablja v približno polovici primerov na kateri koli točki zdravljenja rakavih obolenj. Gre za lokalno zdravljenje, ki deluje na točno določen predel telesa. Obsevanje na ostale dele telesa praktično nima učinka (razen v redkih primerih, ko pride do daljnotarčnega učinka, glej zgoraj). Glede na lokacijo vira sevanja delimo radioterapijo na teleradioterapijo oz. zunanje obsevanje – ko je vir ionizirajočega sevanja izven bolnika, kar predstavlja večino radioterapevtskega zdravljenja; ter brahiterapijo, kjer vir sevanja (izotop) dostavimo neposredno v ali ob rakasto tkivo in lahko tako do določenega tkiva dostavimo zelo visoke odmerke, ne da bi prekomerno prizadeli okolno zdravo tkivo. Glede na namen ločimo več vrst obsevanja: radikalno, kjer je cilj ozdravitev; pooperativno, ki je namenjeno zmanjšanju verjetnosti ponovitve bolezni; ter paliativno obsevanje, ki je usmerjeno v lajšanje oz. zaustavitev simptomov in znakov. Najpogosteje se uporablja frakcija odmerka 2 Gy enkrat dnevno. Vsak rak ima svojo zahtevano raven odmerka, ki jo je treba doseči z radioterapijo, da se tumor uniči. Pri radikalnem zdravljenju je ta raven odmerka običajno med 60 in 76 Gy, medtem ko je pri pooperativnem obsevanju dovolj 60 Gy. Pri paliativnem obsevanju so dnevni odmerki običajno višji in celokupno prejet odmerkek nižji.

ZAKLJUČKI

V članku so bile predstavljene različne plati bioloških zakonitosti, ki sodelujejo pri povzročitvi in popravilu znotrajceličnih poškodb po radioterapevtskem zdravljenju z ionizirajočim sevanjem. Uporabi se pri visokem odstotku bolnikov, ki so zboleli za rakom. Biološke osnove so čedalje bolj raziskane, kar je pomembno za prepoznavo morebitnih terapevtskih tarč. Radioterapevtsko zdravljenje se pogosto združuje z zdravili, ki šibijo popravljalne mehanizme v ciljanih celicah.

LITERATURA

1. Baskar R, Dai J, Wenlong N, et al. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci*. 2014; 1: 24.
2. Zupanič Slavec Z. Zgodovina zdravstva in medicine na slovenskem, infektologija, nevrologija, onkologija, dermatovenerologija, zobozdravstvo, strokovnodicine in the slovene lands, infectiology, neurology, oncology, dermatovenerology, dentistry, professional health sciences, preužba; Društvo Mohorjeva družba; 2022.
3. Zakariya NI, Kahn M. Benefits and biological effects of ionizing radiation. *Scholars academic journal of biosciences*. 2014; 2 (9): 583–91.
4. Termania: Slovenski medicinski slovar [internet]. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, c2012–2023. Dosegljivo na: <https://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar>
5. ISO 1. 21348: 2007–space environment (natural and artificial)–process for determining solar irradiances. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland. 2007: 12.
6. Ball DW. The electromagnetic spectrum: A history. *Spectroscopy*. 2007; 22 (3): 14.
7. Reisz JA, Bansal N, Qian J, et al. Effects of ionizing radiation on biological molecules–mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 21 (2): 260–92.
8. Dunne-Daly CF, ed. Principles of radiotherapy and radiobiology. *Seminars in oncology nursing*; 1999: Elsevier.
9. Sgouros G. Alpha particles for targeted therapy. *Advanced drug delivery reviews*. 2008; 60 (12): 1402–6.
10. Fendler WP, Cutler C. More α than β for prostate cancer? *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (11): 1709–10.
11. Hashempour M, Ghorbani M, Amato E, et al. Effect of beta particles spectrum on absorbed fraction in internal radiotherapy. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2019; 7 (1): 71.
12. Allen JY, Dainiak N, Wingard JR, et al. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of acute radiation exposure [internet]. Danz DF, Chao NJ Editorler Up To Date; c2023–2023 [citirano 2023 Jul 11]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-acute-radiation-exposure>
13. Choudhary S. Deterministic and stochastic effects of radiation. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*. 2018; 12 (2): 31–2.
14. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (14): 1588.
15. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94 (3): 224–6.
16. Kim W, Lee S, Seo D, et al. Cellular stress responses in radiotherapy. *Cells*. 2019; 8 (9): 1105.
17. Michalowski A. Effects of radiation on normal tissues: Hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. *Radiation and environmental biophysics*. 1981; 19 (3): 157–72.
18. Wheldon T, Michalowski A, Kirk J. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. *The British journal of radiology*. 1982; 55 (658): 759–66.
19. Obrador E, Salvador R, Villaescusa JL, et al. Radioprotection and radiomitigation: From the bench to clinical practice. *Biomedicines*. 2020; 8 (11): 461.
20. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment–tumorigenesis and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2005; 5 (11): 867–75.
21. Desouky O, Ding N, Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2015; 8 (2): 247–54.
22. Lieberman M, Marks AD, Peet A. Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach. 4th ed. Philadelphia [etc.]: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of α -particles. *Cancer research*. 1992; 52 (22): 6394–6.
24. Marín A, Martín M, Liñán O, et al. Bystander effects and radiotherapy. *reports of Practical Oncology and radiotherapy*. 2015; 20 (1): 12–21.
25. Le M, Fernandez-Palomo C, McNeill FE, et al. Exosomes are released by bystander cells exposed to radiation-induced biophoton signals: Reconciling the mechanisms mediating the bystander effect. *PLoS one*. 2017; 12 (3): e0173685.
26. Smolarz M, Skoczylas Ł, Gawin M, et al. Radiation-induced bystander effect mediated by exosomes involves the replication stress in recipient cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (8): 4169.

27. Kumar Jella K, Rani S, O'driscoll L, et al. Exosomes are involved in mediating radiation induced bystander signaling in human keratinocyte cells. *Radiation research*. 2014; 181 (2): 138–45.
28. Al-Mayah AH, Irons SL, Pink RC, et al. Possible role of exosomes containing rna in mediating nontargeted effect of ionizing radiation. *Radiation research*. 2012; 177 (5): 539–45.
29. Mutschelknaus L, Peters C, Winkler K, et al. Exosomes derived from squamous head and neck cancer promote cell survival after ionizing radiation. *PloS one*. 2016; 11 (3): e0152213.
30. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, et al. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncology*. 2021; 17 (13): 1683–94.
31. Mole R. Whole body irradiation—radiobiology or medicine? *The British journal of radiology*. 1953; 26 (305): 234–41.
32. Nabrinsky E, Macklis J, Bitran J. A review of the abscopal effect in the era of immunotherapy. *Cureus*. 2022; 14 (9).
33. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18 (5): 313–22.
34. Khalil DN, Budhu S, Gasmi B, et al. The new era of cancer immunotherapy: Manipulating t-cell activity to overcome malignancy. *Advances in cancer research*. 2015; 128: 1–68.
35. Seiwert TY, Kiess AP. Time to debunk an urban myth? The »abscopal effect« with radiation and anti-pd-1. *Journal*. 2021; 39 (Issue): 1–3.
36. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase ii trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39 (1): 30.
37. Smith H MA, Bell D, et al. Acute radiation syndrome. *Journal*. 2018; (Issue).
38. Donnelly EH, Nemhauser JB, Smith JM, et al. Acute radiation syndrome: Assessment and management. *Southern medical journal*. 2010; 103 (6): 541.
39. Jones J CR, Murphy A, et al. Stochastic effects [internet]. *Radiopaedia.org*, c2008–2023 [citirano 2023 Jul 9]. Dosegljivo na: <https://radiopaedia.org/articles/5099>
40. Seong KM, Seo S, Lee D, et al. Is the linear no-threshold dose-response paradigm still necessary for the assessment of health effects of low dose radiation? *Journal of Korean medical science*. 2016; 31 (Suppl 1): S10–S23.
41. Calabrese EJ, O'Connor MK. Estimating risk of low radiation doses - a critical review of the beir vii report and its use of the linear no-threshold (Int) hypothesis. *Radiat Res*. 2014; 182 (5): 463–74.
42. Lall R, Ganapathy S, Yang M, et al. Low-dose radiation exposure induces a hif-1-mediated adaptive and protective metabolic response. *Cell Death & Differentiation*. 2014; 21 (5): 836–44.
43. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*. 2004; 73: 39–85.
44. Luckey T. Abundant health from radioactive waste. *International Journal of Low Radiation*. 2008; 5 (1): 71–82.
45. Vaiserman AM. Radiation hormesis: Historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. *Dose Response*. 2010; 8 (2): 172–91.
46. Cohen BL. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Physics*. 1995; 68 (2): 157–74.
47. Luckey T, ed. Radiation hormesis: Biopositive effect of radiations. *Signals and Images: Selected Papers from the 7th and 8th GIRI Meeting, held in Montpellier, France, November 20–21, 1993, and Jerusalem, Israel, December 10–11, 1994; 1993: Springer*.
48. Puskin J. Smoking as a confounder in ecologic correlations of cancer mortality rates with average county radon levels. *Health Physics*. 2003; 84 (4): 526–32.
49. Li L-Y, Guan Y-d, Chen X-S, et al. DNA repair pathways in cancer therapy and resistance. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 11: 629266.
50. Huang R, Zhou P-K. DNA damage repair: Historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6 (1): 254.
51. Lomax M, Folkes L, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: Relevance to radiotherapy. *Clinical oncology*. 2013; 25 (10): 578–85.
52. O'Neill LMFL. P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: Relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25 (10): 578–85.
53. Biau J, Chautard E, Verrelle P, et al. Altering DNA repair to improve radiation therapy: Specific and multiple pathway targeting. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 1009.

54. Schiewer MJ, Mandigo AC, Gordon N, et al. Parp-1 regulates DNA repair factor availability. *EMBO molecular medicine*. 2018; 10 (12): e8816.
55. Angira D, Shaik A, Thiruvengadam V. Structural and strategic landscape of pik1 protein family and their inhibitors: An overview. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2020; 25 (8): 1538–67.
56. Cortez D, Glick G, Elledge SJ. Minichromosome maintenance proteins are direct targets of the atm and atr checkpoint kinases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (27): 10078–83.
57. Shibata A, Jeggo PA. Atm's role in the repair of DNA double-strand breaks. *Genes*. 2021; 12 (9): 1370.
58. Van Der Burg M, Ijspeert H, Verkaik NS, et al. A DNA-pkcs mutation in a radiosensitive t-b-scid patient inhibits artemis activation and nonhomologous end-joining. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119 (1): 91–8.
59. Couch FB, Bansbach CE, Driscoll R, et al. Atr phosphorylates smcra1 to prevent replication fork collapse. *Genes & development*. 2013; 27 (14): 1610–23.
60. Bozzella M, Seluanov A, Gorbunova V. DNA repair by nonhomologous end joining and homologous recombination during cell cycle in human cells au-mao, zhiyong. *Cell Cycle*. 2008; 7: 2902–6.
61. Jan H. HJ genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411 (6835): 366–74.
62. Haince J-F, McDonald D, Rodrigue A, et al. Parp1-dependent kinetics of recruitment of mre11 and nbs1 proteins to multiple DNA damage sites. *Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283 (2): 1197–208.
63. Hussain SS, Majumdar R, Moore GM, et al. Measuring nonhomologous end-joining, homologous recombination and alternative end-joining simultaneously at an endogenous locus in any transfectable human cell. *Nucleic Acids Research*. 2021; 49 (13): e74–e.
64. Kostyushev D, Kostyusheva A, Brezgin S, et al. Suppressing the nhej pathway by DNA-pkcs inhibitor nu7026 prevents degradation of hbv cccdna cleaved by crisper/cas9. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 1847.
65. Manjunath M, Choudhary B, Raghavan SC. Scr7, a potent cancer therapeutic agent and a biochemical inhibitor of nonhomologous DNA end-joining. *Cancer Reports*. 2021; 4 (3): e1341.
66. Niazi M, Mok G, Heravi M, et al. Effects of dna-line n87. *Current Oncology*. 2014; 21 (2): 91–6.
67. Toh M, Ngeow J. Homologous recombination deficiency: Cancer predispositions and treatment implications. *The oncologist*. 2021; 26 (9): e1526–e37.
68. Lilley DM. Holliday junction-resolving enzymes—structures and mechanisms. *FEBS letters*. 2017; 591 (8): 1073–82.
69. Lazzari G, Buono G, Zannino B, et al. Breast cancer adjuvant radiotherapy in brca1/2, tp53, atm genes mutations: Are there solved issues? *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021: 299–310.
70. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of brca1/2 mutations: Retrospective cohort study (gene-rad-risk). *Bmj*. 2012; 345.
71. Chapman BV, Liu D, Shen Y, et al. Outcomes after breast radiation therapy in a diverse patient cohort with a germline brca1/2 mutation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2022; 112 (2): 426–36.
72. Schlosser S, Rabinovitch R, Shatz Z, et al. Radiation-associated secondary malignancies in brca mutation carriers treated for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2020; 107 (2): 353–9.
73. Withers HR. The four r's of radiotherapy. *Advances in radiation biology*. 5: Elsevier; 1975. p. 241–71.
74. Steel GG, McMillan TJ, Peacock J. The 5r's of radiobiology. *International journal of radiation biology*. 1989; 56 (6): 1045–8.
75. Montero A, Alvarez B. The 5r's dilemma of radiotherapy for non-malignant diseases: 5r's to darken or 5r's to shine. *reports of Practical Oncology and radiotherapy*. 2023; 28 (1): 74–8.
76. Boustani J, Grapin M, Laurent PA, et al. The 6th r of radiobiology: Reactivation of anti-tumor immune response. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (6).
77. Marcu LG. Contemporary issues in head and neck cancer management. *InTech*; 2015. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.5772/58653>
78. Pajonk F, Vlashi E, McBride WH. Radiation resistance of cancer stem cells: The 4 r's of radiobiology revisited. *Stem cells*. 2010; 28 (4): 639–48.
79. Chagari C, Clemenson C, Martins I, et al. Understanding the functions of tumor stroma in resistance to ionizing radiation: Emerging targets for pharmacological modulation. *Drug Resistance Updates*. 2013; 16 (1–2): 10–21.
80. Kamochi N, Nakashima M, Aoki S, et al. Irradiated fibroblast-induced bystander effects on invasive growth of squamous cell carcinoma under cancer–stromal cell interaction. *Cancer science*. 2008; 99 (12): 2417–27.
81. Krisnawan VE, Stanley JA, Schwarz JK, et al. Tumor microenvironment as a regulator of radiation therapy: New insights into stromal-mediated radioresistance. *Cancers*. 2020; 12 (10): 2916.

82. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? *Nature reviews Clinical oncology*. 2017; 14 (6): 365–79.
83. Liu C, Lin Q, Yun Z. Cellular and molecular mechanisms underlying oxygen-dependent radiosensitivity. *Radiation research*. 2015; 183 (5): 487–96.
84. Grimes DR, Partridge M. A mechanistic investigation of the oxygen fixation hypothesis and oxygen enhancement ratio. *Biomedical physics & engineering express*. 2015; 1 (4): 045209.
85. Herskind C, Ma L, Liu Q, et al. Biology of high single doses of iort: Rbe, 5 r's, and other biological aspects. *Radiation Oncology*. 2017; 12: 1–14.
86. Lonati L, Barbieri S, Guardamagna I, et al. Radiation induced cell cycle perturbations: A computational tool validated with flow cytometry data. *Scientific reports*. 2021; 11 (1): 925.
87. Todorović V, Prevc A, Nikšić Žakelj M, et al. Induction of radioresistance and cisplatin resistance in hnscc cell line after ionizing radiation. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2016; 2 (1): 18–9.

Prispelo 19. 7. 2023

Neža Božič¹, Martina Vrankar²

Stereotaktična radioterapija

Stereotactic Radiotherapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, stereotaktično obsevanje, stereotaktična radiokirurgija

Stereotaktična radioterapija telesa je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcionirane radioterapije, pri kateri tumorsko tkivo obsevamo z visokimi dozami v nizkem številu obsevalnih odmerkov ali frakcij (1–8). Če je odmerek le en, stereotaktično radioterapijo telesa imenujemo tudi stereotaktična radiokirurgija. Klinična uporaba in indikacije za stereotaktično obsevanje so se v zadnjih dveh desetletjih močno povečale. Stereotaktična radioterapija telesa je primerna za zdravljenje majhnih solidnih tumorjev, predvsem kadar gre za neoperabilne tumorje, bolnik operacijo zavrača oz. zanjo ni primeren. Odločitev za zdravljenje s to metodo je vedno postavljena na multidisciplinarnem konziliju, nanjo vplivajo bolnikove pridružene bolezni, predvideno nadaljnje sistemsko zdravljenje, bližina zdravih kritičnih organov ter breme raka. Z razvojem in uvajanjem novih tehnik obsevanja in slikovne diagnostike je v prihodnosti pričakovati nove indikacije za tovrstno zdravljenje. Stereotaktična radioterapija telesa se je do sedaj izkazala za učinkovito in varno metodo zdravljenja, z dobro lokalno kontrolo bolezni in malo neželenimi učinki.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, stereotactic irradiation, stereotactic radiosurgery

Stereotactic body radiotherapy is a highly precise, non-invasive and image-guided form of hypofractionated radiotherapy that irradiates tumor tissue with high doses of radiation in a low number of fractions (1–8). If there is only one fraction, stereotactic body radiotherapy is also called stereotactic radiosurgery. The clinical use and indications for stereotactic irradiation have increased dramatically over the last two decades. Stereotactic body radiotherapy is an appropriate treatment for small solid tumors, especially when the tumor is inoperable, the patient refuses or is not suitable for surgery. The decision for this treatment method is made by a multidisciplinary board and is influenced by the patient's comorbidities, planned further systemic therapy, the proximity of healthy organs, and the cancer burden. With the development and implementation of new radiation and imaging techniques, new indications for this type of treatment are expected in the future. Stereotactic body radiotherapy has so far proven to be an effective and safe method, with good local control and limited side effects.

¹ Neža Božič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nb9629@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) ali stereotaktična ablativna radioterapija (angl. *stereotactic ablative radiotherapy*, SABR) je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcionirane radioterapije, s katero v tumorsko tkivo dovedemo 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov ali frakcij (1).

Če je odmerek le eden, SBRT imenujemo tudi stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*, SRS), izraz se uporablja predvsem za poimenovanje stereotaktičnega obsevanja znotrajlobanjskih lezij. Gre za tehniko obsevanja, pri kateri v eni frakciji dovedemo obsevalno dozo na majhno, natančno opredeljeno, imobilizirano znotrajlobanjsko tarčo (2).

Za SRS/SBRT je značilen strm padec doze na meji načrtovalnega tarčnega volumna (angl. *planning target volume*, PTV), biološka ekvivalentna doza (angl. *biologically equivalent dose*, BED) pa je približno trikrat višja v primerjavi z radioterapijo v standardnih obsevalnih odmerkih (3, 4). PTV je volumen, ki ga dobimo, ko volumnu tumorja, pridobljenem iz slikovnih podatkov, prištejemo še mikroskopsko bolezen, predvidene premike zaradi dihanja, požiranja sline, bitja srca ipd., ter predvidena odstopanja pri nastavitvi bolnika na obsevalnem aparatu, mehanske nenatančnosti obsevalnega aparata itd. (5). BED je uveljavljeno merilo za količinsko opredelitev pričakovanega biološkega učinka odmerka sevanja (6).

Najbolj razširjena indikacija za SRS je zdravljenje možganskih zasevkov, SBRT pa se najpogosteje uporablja pri zdravljenju pljučnega raka, raka prostate, dojke in ledvice ter melanoma (zunajlobanjske lezije). Pojavnost možganskih zasevkov v zadnjih 20 letih strmo narašča zaradi novih sistemskih možnosti zdravljenja in s tem boljšega preživetja bolnikov z rakom (2). SBRT predstavlja tudi uveljavljeno zdravljenje za

bolnike z zgodnjim, neoperabilnim pljučnim rakom ter za tiste, ki operacijo zavrnejo, v določenih primerih pa je primerna tudi za obsevanje pljučnih zasevkov drugih rakov (3, 7).

V zadnjih letih se tehnika obsevanja SRS/SBRT pogosteje uporablja tudi pri bolnikih s t. i. oligometastatsko boleznijo. Pri oligometastatskem raku je prisotno omejeno število oddaljenih zasevkov v posameznih organih, skupno breme bolezni pa je majhno. Pri nekaterih bolnikih z oligometastatskim rakom lahko z lokalnim zdravljenjem dosežemo celo ozdravitev (8). Cilj SRS/SBRT pri teh bolnikih je dober lokalni nadzor bolezni, nadzor simptomov bolezni in izboljšano preživetje (8, 9). S SBRT zasevkov je včasih možno doseči, da bolniki z oligometastatskim rakom do napredovanja bolezni ne potrebujejo sistemskega zdravljenja ali pa lahko po zdravljenju s SBRT nadaljujejo z enako sistemsko terapijo kot pred obsevanjem in s tem odložimo potrebo po menjavi sistemske terapije (1).

ZGODOVINA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Zametki SRS segajo več kot sto let nazaj, ko je bil prvič opisan stereotaktični okvir, pritrjen na lobanjo, s katerim so bile lokalizirane znotrajlobanjske strukture, zasnovan pa je bil tudi prvi stereotaktični atlas možganskih struktur (1). Začetnik sodobne stereotaktične tehnike pa je švedski nevrokirurg Lars Leksell, ki je leta 1951 uvedel minimalni invazivni pristop zdravljenja možganskih tumorjev z obsevanjem. SRS so najprej izvajali le s pomočjo anatomskih atlasov, ventrikulografije in angiogramov. Leta 1967 pa je bil klinično uveden Leksellov prototip današnjega gama noža z več nenasprotnimi viri kobalta-60, razporejenimi v polkrogu, ki je postal tudi prvi komercialni sistem za izvedbo SRS (10). Od takrat je bilo razvitih veliko novih stereotaktičnih sistemov, ki so sledili tehnološkemu napredku v medicini. Izum CT in MR v sedemdeset-

tih letih prejšnjega stoletja sta omogočila še natančnejše ciljano obsevanje mehkovnih znotrajlobanjskih struktur (1, 11, 12). Do leta 1980 so poleg gama noža za SRS začeli uporabljati tudi linearne pospeševalnike. Čeprav je bil SRS prvotno uveden za funkcionalno nevrokirurgijo – Leksell je npr. sprva zdravil bolnike z arterijsko-venskimi malformacijami in vestibularnimi švanomi – so ga kmalu začeli uporabljati za zdravljenje znotrajlobanjskih zasevkov, kar je prineslo obetavno učinkovitost, primerljivo s kirurškim posegom (1, 10, 11).

Nove možnosti imobilizacije, kot sta vakuumaska blazina in stereotaktični okvir za pritrditev aksialnega skeleta, so omogočile stereotaktično obsevanje zunajlobanjskih struktur, to metodo danes imenujemo SBRT (1, 12). Prva poročila, ki dokazujejo izvedljivost in varnost zdravljenja z visokodoznimi frakcijami v zunajlobanjskem okolju, so bila rezultat zgodnjih prizadevanj Švedov in Japoncev (11, 12). Na njihovi podlagi je nemška skupina začela raziskovati vlogo stereotaktične radioterapije pri neoperabilnih tumorjih pljuč in jeter, v luči teh spodbudnih mednarodnih rezultatov so raziskave kmalu sledile tudi v Severni Ameriki. Leta 2003 so Timmerman in sodelavci poročali o prvi uporabi radiokirurgije s stereotaktično ablacijo za zdravljenje neoperabilnega zgodnjega stadija pljučnega raka, to novo metodo zdravljenja pa so poimenovali »zunajlobanjska stereotaktična radioablacija« (13).

RADIOBIOLOŠKE OSNOVE STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Najpomembnejša tarča ionizirajočega sevanja v celici je dedni material, zbran v jedrni DNA, ionizirajoče sevanje pa lahko poškoduje tudi druge gradnike celice. Stopnja poškodbe DNA je odvisna od prejete doze sevanja in se odraža sprva na celični ravni (radiacijska poškodba), kasneje pa na odzivu tumorskih in normalnih tkiv ter organov, ki so različno občutljivi na ionizirajo-

če sevanje. Ob poškodbi DNA zaradi ionizirajočega sevanja celica običajno po nekaj poskusih celične delitve umre v procesu, ki ga imenujemo mitotska smrt (14). Pri SBRT v primerjavi s konvencionalno radioterapijo, kjer so doze običajno 2 Gy na frakcijo, celice obsevamo z visokimi dozami, npr. večjimi od 10 Gy, zato celice umirajo tudi v procesu interfazne smrti, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah (15).

Najnovejše klinične raziskave so potrdile, da SBRT ne uniči tumorskih celic le neposredno, ampak tudi posredno preko poškodb tumorskega žilja in imunske aktivacije. Endotelijske celice so sicer precej radiorezistentne, vendar jih visoke doze, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo in endotelijske celice umrejo v procesu apoptoze. SBRT močno poškoduje tumorsko žilje, kar v nekaj dneh prav tako vodi v smrt tumorskih celic in poveča protitumorski učinek radioterapije. SBRT povzroča tudi t. i. imunogeno celično smrt, s čimer se aktivira protitumorski imunski odziv. Z aktivacijo imunskega odziva lahko radioterapija včasih izzove krčenje tumorja ne le na mestu zdravljenja, ampak tudi na neobsevanih in oddaljenih mestih zasevkov, kar imenujemo abskopalni (daljnotarčni) učinek (15, 16).

INDIKACIJE ZA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Indikacija za SRS/SBRT je za vsakega bolnika postavljena na ustreznem multidisciplinarnem konziliju. Za SBRT-tehniko so primerni predvsem bolniki z dobro zmogljivostjo in daljšim pričakovanim preživetjem (≥ 6 mesecev). Na odločitev vplivajo tudi bolnikove pridružene bolezni, predvideno nadaljnje sistemsko zdravljenje, bližina zdravih organov ter breme raka (število in velikost zasevkov oz. primarnega tumorja). Praviloma se za SBRT-tehniko odločimo, ko so tumorji/zasevki manjši in je izvedba SBRT varna (1, 3, 4, 7).

Na multidisciplinarnem konziliju za zdravljenje tumorjev v področju centralnega živčnega sistema (CŽS), na katerem se odloči o zdravljenju bolnikov s SRS-tehniko, so prisotni onkolog radioterapevt, nevrokirurg in radiolog (4).

Indikacije in kontraindikacije za uporabo SRS so navedene v tabeli 1. Indikacije in kontraindikacije za uporabo SBRT pri različnih lokacijah primarnih tumorjev ali zasevkov so navedene v tabeli 2.

Tabela 1. Indikacije in kontraindikacije za stereotaktično radiokirurgijo (4). SRS – stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*), KPS – Karnofsky zmogljivostna lestvica (Karnofsky performance status), CŽS – centralni živčni sistem.

Indikacije	Kontraindikacije
- Na novo odkriti posamezni ali številni zasevki, ki ne povzročajo učinka mase^a (≤ 4 cm), - dodatek doze (angl. <i>radiation boost</i>) po obsevanju celotnih možganov zaradi zasevkov, - recidivni možganski zasevki po predhodnem obsevanju celotnih možganov ali SRS zaradi zasevkov, - pooperativna SRS po nevrokirurški resekciji, - predoperativna SRS pred nevrokirurško resekcijo, - drugi tumorji v CŽS (vestibularni švanomi, meningeomi, pituitarni adenomi, hordomi, gliomi) in - arteriovenske malformacije.	- Velikost tumorja ≥ 4 cm, - premik struktur čez mediano linijo za več kot 10 mm, - herniacija možganov in - bolnik v slabšem stanju zmogljivosti (KPS stopnja ≤ 70) (4).

^a Učinek mase je učinek naraščajoče mase, ki ima za posledico sekundarne patološke učinke zaradi potiskanja ali izpodirjanja okolnega tkiva.

Tabela 2. Indikacije in kontraindikacije za stereotaktično radioterapijo telesa (3, 4, 6, 18). SBRT – stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*), WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organisation), PET – pozitronska emisijska tomografija.

Lokacija	Indikacije	Kontraindikacije
Glava in vrat	- Recidivni tumorji, pri katerih je interval od prvega zdravljenja ≥ 6 mesecev, - dodatek doze na ostanek primarnega tumorja/ bezgavke, - primarni tumorji pri starejših bolnikih slabše zmogljivosti, ki niso primerni za kirurško zdravljenje in - zasevki drugih primarnih tumorjev.	Obračanje karotide za več kot 180°.
Prsni koš in pljuča	- Biopsijsko potrjena diagnoza pljučnega raka, - izjemoma pri bolnikih, ki nimajo patohistološko potrjene diagnoze pljučnega raka, pri katerih obstaja visok klinični sum na malignom glede na radiološke preiskave, vendar bi bila invazivna diagnostika za bolnika preveč tvegana za zaplete,	Tumorji, pri katerih interni tarčni volumen leži znotraj 1 cm od sapnika in glavnih bronhov, ali tumorji, ki vrasčajo v centralne mediastinalne strukture (velike žile, sapnik, požiralnik) – ultracentralni tumorji,

Lokacija	Indikacije	Kontraindikacije
Prsni koš in pljuča	- bolniki s pljučnim rakom v kliničnem stadiju T1–T2b N0 M0, ki niso kandidati za operativno zdravljenje ali pa so ga zavrnili, - bolniki s pljučnimi zasevki, pri katerih je ustrezen konzilij indiciral SBRT-zdravljenje, - pri stanju zmogljivosti po WHO 0–3 in pričakovani življenjski dobi nad enim letom, pri čemer starost, pljučna funkcija in ostale komorbidnosti ne predstavljajo absolutne kontraindikacije za SBRT, in - pri tumorjih ≤ 5 cm ali pri tumorjih > 5 cm izjemoma, kadar je možno doseči dozne omejitve na zdrava tkiva. - Dodaten pogoj pri vseh indikacijah so še izhodne diagnostične preiskave (CT, PET/CT), opravljene znotraj dveh mesecev pred načrtovanim obsevanjem.	- tumorji, ki niso jasno vidni na CT-slikah, - ob prisotnosti pljučne fibroze (relativna kontraindikacija) in - ob nezmožnosti sodelovanja pri postopku obsevanja.
Dojka	Zasevek ali primarni tumor dojke, diagnosticiran s slikovnimi preiskavami (s CT in/ali MR in/ali PET/CT) in potrjen z biopsijo, pri čemer mora biti optimalna oddaljenost tumorja od prsne stene in/ali kože in/ali prsne bradavice ≥ 1 cm.	
Trebušna votlina	- Jetrni zasevki, ki so oddaljeni ≥ 5–8 mm od cevastih organov, pri čemer je premer zasevka največ 6 cm, razen če lahko ohranimo 700 cm³ zdravega jetrnega parenhima, in - zasevki v trebušni votlini izven jeter (v bezgavkah, nadledvičnici, trebušni slinavki, itd.), pri čemer je priporočena oddaljenost od cevastih organov ≥ 8 mm; v primeru manjše oddaljenosti pa je priporočljivo predpisati dozo v vsaj petih frakcijah in upoštevati ohlapnejše omejitve (individualna odločitev o manj strogem sledenju protokola doznih omejitev).	
Kosti	Zasevek ali primarni tumor, ki mora biti potrjen z biopsijo oz. slikovnimi preiskavami CT in scintigrafija telesa in/ali MR ali PET/CT in/ali MR.	
Prostata	Kot alternativna možnost uveljavljenemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakah prostate ali pri visoko rizičnem raku prostate brez zajetosti regionalnih bezgavk.	

POTEK STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Celoten postopek stereotaktičnega obsevanja poteka tako kot pri standardnem obsevanju v več fazah, vendar so postopki zahtevnejši in časovno zamudni, saj zahtevajo večjo natančnost. Povečanje odmerka na frakcijo pri SBRT-tehniki prinaša namreč tudi večje tveganje za znatno in lahko nepopravljivo poškodbo zdravih tkiv, zaradi česar so bile razvite posebne tehnike za dovajanje visokih odmerkov sevanja na tarčni volumen ob hkratnem varovanju na sevanje občutljivih zdravih organov in tkiv (angl. *organs at risk*, OAR) (1).

Postopki pred začetkom obsevanja vključujejo pripravo na obsevanje in izdelavo obsevalnega načrta, sledi pa izvedba samega obsevanja in preverjanje natančnosti (3).

Priprava na obsevanje in izdelava obsevalnega načrta

Priprava na obsevanje poteka na CT-simulatorju, pogosto se opravi tudi MR zaradi boljšega prikaza struktur tarčnega volumna (npr. pri možganskih, skeletnih in jetrnih zasevkih). Ponovljivost položaja bolnika na CT-simulatorju in nato kasneje na obsevanju je izrednega pomena za natančnost postopka. Za čim boljše ponovljivost za imobilizacijo položaja bolnika uporabljamo različne pripomočke, najpogosteje vakuumsko blazino ali termoplastično masko, ki so izdelani individualno za vsakega posameznega bolnika (3).

Druga pomembna negotovost pri SBRT-tehniki so premiki notranjih organov in s tem tarčnega volumna. Nekateri organi in tkiva ter tumorji, ki jih zdravimo s SBRT, npr. lezije v hrbtenici in intrakranialne lezije, so dokaj nepomični in fiksni ob ustrezni zunanji imobilizaciji. Drugi, npr. lezije v pljučih, jetrih, ledvicah, nadledvičnicah, pa se bistveno premikajo z dihanjem zaradi gibanja prepone (3, 17). Prav tako se lega nekaterih visceralnih organov med frakcijami spreminja, kot

npr. prostata, glede na polnjenost mehurja in/ali danke (1, 18). V teh primerih se poslužujemo različnih možnosti za upoštevanje sprememb lege tarčnega volumna med eno samo frakcijo in med več frakcijami. Za upoštevanje vpliva premika tarčnega volumna pri SBRT-tehniki obsevanja pljučnih tumorjev se uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri določanju tarčnega volumna in načrtovanju obsevanja. Prav tako 4D-CT lahko uporabimo za pripravo obsevalnega načrta za tumorje v trebušnih organih (jetra, nadledvičnica, trebušna slinavka), za zmanjšanje gibanja pa si v teh primerih lahko pomagamo tudi s t. i. abdominalno kompresijo (3). Ker v nekaterih organih in tkivih (npr. zasevki v jetrih, tumor v prostati) med samim obsevanjem tarčnega volumna s slikovno vodenimi metodami zaradi omejitev slikovnih tehnik ne moremo povsem natančno opredeliti in preveriti skladnosti načrtovanega in aktualnega tarčnega volumna (izjema pri tem je MRIdian Linac ViewRay® (ViewRay Technologies, Inc., Oakwood, ZDA), uporaba katerega pa še ni zelo razširjena), so pred začetkom priprave s pomočjo UZ vstavljeni fiducijski označevalci v treh dimenzijah, ki nam omogočajo sledenje tarčnega volumna pred in med izvedbo obsevanja (18, 19).

Onkolog radioterapevt po postopku priprave natančno označi PTV ter vse pomembne OAR, ki ležijo v bližini PTV. Glede na velikost in lego PTV ter bližino OAR predpiše ustrezno celokupno dozo (3).

Medicinski fiziki z računalniškim programom izdelajo najbolj optimalen obsevalni načrt s predpisano dozo na PTV ob čim boljšem varovanju zdravih tkiv. Pri tem uporabijo različne metode za zmanjšanje izpostavljenosti zdravega tkiva visokim odmerkom sevanja, npr. uporaba več vstopnih žarkov (10 ali več) in/ali rotacija loka obsevanja pod velikim kotom. Vsak načrt obsevanja onkolog radioterapevt preveri in ga

potrdi, če izpolnjuje vse potrebne zahteve za natančno in varno zdravljenje (3).

Izvedba obsevanja

SBRT poteka na linearnem pospeševalniku, ki ima možnost visokodozne hitrosti, ustrezne pritrditve bolnika in slikovno vodene ga obsevanja. Uporabo več koplanarnih in/ali nekoplanarnih žarkov vodi tog koordinatni sistem, pri čemer uporabljamo slikovno vodene tehnike poravnave na tarčni volumen (ang. *image guided radiotherapy*, IGRT) za optimizacijo dovajanja odmerka ter obvladovanje negotovosti gibanja in nastavitve v času zdravljenja (3).

S tehniko SRS/SBRT bolnike obsevamo z ablativno celokupno dozo v 1–8 frakcijah z dozo na frakcijo vsaj 6 Gy. Število frakcij se razlikuje glede na lokacijo in velikost tumorja ter bližine in občutljivosti zdravih tkiv. Razmik med dvema frakcijama naj bo vsaj 24 ur, a ne več kot pet dni. Časovni režim obsevanja je za tri frakcije navadno vsak drugi dan, za pet frakcij pa lahko vsak dan do vsak drugi dan. Skupni čas obsevanja ne sme preseči dveh tednov (3).

Pri SRS možganskih zasevkov oz. tumorjev je predpisana doza v eni frakciji med 12,5 in 25 Gy, odvisno od diagnoze, volumna tarče in števila tarč. Če zaradi bližine OAR ne moremo doseči njihove dozne omejitve, se poslužujemo hipofrakcionacije in uporabimo 2–5 frakcij (4). Pri SBRT pljučnih tumorjev pri predpisu ene frakcije obsevamo z dozo 25–34 Gy, v primeru obsevanja z več frakcijami pa se poslužujemo npr. 3 x 15–20 Gy ali 5 x 10–11 Gy. Za dobro lokalno kontrolo je potrebna BED, ki je višja od 100 Gy, če pa z navedenimi frakcionacijami pri obsevanju pljučnih tumorjev ni možno doseči doznih omejitev na OAR, se lahko celokupna doza zniža na BED < 100 Gy (7). Zasevke v jetrih obsevamo v treh frakcijah (3 x 18–20 Gy), v drugih trebušnih organih pa v treh do osmih frakcijah (npr. 3 x 15 Gy, 5 x 8 Gy, 8 x 7,5 Gy), kar je odvisno od bližine cevastih

organov. Kostne zasevke obsevamo z dozami 5 x 6–7 Gy, 3 x 10 Gy, 1 x 12–16 Gy, v vretencih pa tudi z 2 x 12–14 Gy in 1 x 20–24 Gy (3).

NEŽELENI UČINKI STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Učinke sevanja delimo na akutne, subakutne in pozne/kronične. Na splošno v akutno fazo prištevamo obdobje prvih treh mesecev, v subakutno fazo obdobje od treh mesecev do enega leta, v pozno fazo vse za tem (20).

Tehnika obsevanja SRS/SBRT se je izkazala kot učinkovito in varno neinvazivno lokalno zdravljenje različnih primarnih tumorjev in zasevkov s sprejemljivo toksičnostjo. Večina neželenih učinkov je bila blagih in lahko obvladljivih, nekaj najpogostejših je opisanih v nadaljevanju.

Stereotaktična radiokirurgija možganskih tumorjev

Akutni stranski učinki po SRS nastanejo zaradi poškodbe krvno-možganske pregrade in povečanja edema, kažejo se s slabostjo, glavobolom, redkeje lahko z epileptičnim napadom ali poslabšanjem nevroloških simptomov, večina teh je blagih. Pozni stranski učinek obsevanja je radiacijska nekroza, ki jo lahko opazimo po šestih mesecih po SRS ali kasneje in jo težko ločimo od napredovanja raka. Zdravljenje vključuje kortikosteroidno terapijo, včasih pa tudi kirurški poseg (21).

Stereotaktična radioterapija teles - pljučni tumorji in zasevki

V številnih raziskavah so ugotovili akutne in kronične neželene učinke po zdravljenju pljučnega raka s SBRT. Najpogostejši so bolečine v steni prsnega koša in zlom rebra in so pogostejše opisani pri ženskah. Zdravimo jih simptomatsko s analgetiki, pogosto pa je čas celjenja podaljšan. Od drugih pomembnih neželenih učinkov sta opisana radiacijski pnevmonitis in poslabšanje pljučne fibroze, ki sta lahko tudi življenjsko

ogrožajoča. Prav tako so ob uvajanju SBRT pri obsevanju centralnih tumorjev opazili predrtje požiralnika in krvavitve, ki so bile usodne. Od drugih neželenih učinkov so opisani še dispneja, kašelj, ezofagitis, utrujenost, plevralni izliv, perikardialni izliv, poslabšanje pljučne funkcije. Na splošno pa bolniki ob upoštevanju varnih doz sevanja na OAR zdravljenje dobro prenašajo, pri večini so neželeni učinki minimalni ali odsotni (22–24).

Stereotaktična radioterapija telesa – nespinalni kostni zasevki

SBRT nudi dober lokalni nadzor kostnih zasevkov in izboljšanje bolečine z nizko stopnjo neželenih učinkov. Gre za varno in učinkovito zdravljenje z visoko lokalno kontrolo brez pomembnih neželenih učinkov, najpomembnejši vključujejo redke zlome kosti in poslabšanje bolečine, ki pa jo dobro zdravimo s kortikosteroidi (25).

Stereotaktična radioterapija telesa – zasevki v vretencih

SBRT vretenc bolniki običajno dobro prenašajo, verjetnost resnih zapletov je manj kot 5 %. Neposredno po obsevanju se lahko v nekaj urah ali dneh pojavi bolečina v obsevanem predelu, ki je pogostejša pri eni frakciji in jo uspešno zdravimo s kortikosteroidom. Nekaj mesecev ali let po zdravljenju se lahko pojavi kompresijski zlom vretenca, ki je lahko asimptomatski ali pa povzroča bolečine in redko zahteva kirurško stabilizacijo. Radiacijska mielopatija je resna pozna posledica, vendar izjemno redka, tudi blage oblike mielitisa so opisane v manj kot 0,5 % primerih zdravljenja (26, 27).

Stereotaktična radioterapija telesa – jetrni zasevki in hepatocelularni rak

Podatki kažejo, da je SBRT-tehnika varna in učinkovita za bolnike, ki niso kandidati za

kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov ali primarnega tumorja. Za razliko od drugih lokalnih načinov zdravljenja je SBRT primerna za bolnike z neugodnimi lokacijami (npr. v bližini srca, večjih žil, črevesja ali osrednjih žolčnih struktur). Bolniki SBRT dobro prenašajo, saj v primerjavi z drugimi možnostmi lokalnega zdravljenja povzročajo malo neželenih učinkov stopnje ≥ 3 glede na splošni terminološki kriterij za stranske učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) (28, 29).

ZAKLJUČKI

Stereotaktično obsevanje je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja z visoko celokupno dozo sevanja, s katerim učinkovito zdravimo manjše tumorje in zasevke v telesu, in nam omogoča dobro lokalno kontrolo s sprejemljivo toksičnostjo. V Sloveniji smo začeli tehniko SRS/SBRT uporabljati pred približno 15 leti za zdravljenje možganskih zasevkov, kasneje tumorjev pljuč, raka prostate, zasevkov v vretencih, tumorjev jeter, v zadnjem obdobju tudi tumorjev trebušne slinavke in drugih mest zasevkov. Indikacije za SRS/SBRT so se v zadnjih letih izjemno povečale, pojavljajo pa se nove, ki vključujejo tudi nekatere benigne bolezni.

SRS/SBRT velja za varno in učinkovito možnost za zdravljenje lezij, ki nastanejo v različnih organih in na različnih anatomskega mestih, in predstavlja primerno alternativo kirurškemu zdravljenju tako primarnih tumorjev kot zasevkov. Lokalna kontrola se razlikuje glede na klinične značilnosti bolnika in bolezni, mesto zdravljenja in histologijo. Hkrati je mogoče s SRS/SBRT zdraviti več mest. Kombinacija SRS/SBRT s sistemskim zdravljenjem, predvsem pri bolnikih z oligometastatskim rakom, lahko poveča preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje pri izbranih bolnikih.

LITERATURA

1. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and stereotactic radiation therapy. A practical guide. 1st ed. Cham: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018.
2. Skoblar Vidmar M. Stereotaktična radiokirurgija možganskih tumorjev. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15022>
3. Ratoša I, But Hadžić J, Jenko A, et al. Stereotaktično obsevanje telesa: Protokol: Priporočila za predpis doze, načrtovanje in izvedbo SBRT. Ljubljana: Onkološki inštitut. 2021.
4. Skoblar Vidmar M, Smrdel U, Kos G, et al. Protokol za stereotaktično radiokirurgijo (SRS). Ljubljana: Onkološki inštitut, 2016.
5. Strojani P, Arko D, Hočevar M. Onkologija: Učbenik za študente medicine. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018.
6. Frometa-Castillo T, Pyakuryal A, Wals-Zurita A, et al. Biologically effective dose (BED) or radiation biological effect (RBEF)? Recent Techniques and Applications in Ionizing Radiation Research. n: Maghaby AM, Almayahi B, eds. Recent techniques and applications in ionizing radiation research [Internet]. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87906>
7. Jelerčič S, Čirič E, But Hadžić J, et al. Protokol za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut. 2021.
8. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020; 148: 157–66.
9. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): A randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019; 393 (10185): 2051–8.
10. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951; 102: 316–9.
11. Nabavi M, Nedaie HA, Salehi N, et al. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy: A historical review. *Iran J Med Phys.* 2014; 11 (1): 156–67.
12. Abel S, Hasan S, Horne ZD, et al. Stereotactic body radiation therapy in early-stage NSCLC: Historical review, contemporary evidence and future implications. *Lung Cancer Manag.* 2019; 8 (1): LMT09.
13. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 109: 3–14.
14. Serša G, Čemažar M. Radiobiologija. In: Hočevar M, Strojani P. Onkologija: Učbenik za študente medicine. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018. p. 184–204.
15. Qiu B, Aili A, Xue L, et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. *Front Oncol.* 2020; 10: 1165.
16. Song CW, Glatstein E, Marks LB, et al. Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): Indirect cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110 (1): 21–34.
17. Dieterich S, Green O, Booth J. SBRT targets that move with respiration. *Phys Med.* 2018; 56: 19–24.
18. Zobec Logar HB. Stereotaktično obsevanje prostate. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15026>
19. Oblak I, Dobnikar N. Stereotaktično obsevanje tumorjev jeter. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15024>
20. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, et al. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43 (2): 299–304.
21. Chao ST, Thakkar VV, Barnett GH, et al. Prospective study of the short-term adverse effects of gamma knife radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* 2012; 11 (2): 117–22.
22. Morias S, Marcu LG, Short M, et al. Treatment-related adverse effects in lung cancer patients after stereotactic ablative radiation therapy. *J Oncol.* 2018; 2018: 6483626.
23. Chipko C, Hsia S, Jan N, et al. Long-term side effects of the chest wall following stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the thorax. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96 (2).
24. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1316–25.
25. De la Pinta C. SBRT in non-spine bone metastases: A literature review. *Med Oncol.* 2020; 37 (12): 119.

26. Correia D, Moullet B, Cullmann J, et al. Response assessment after stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases: Results from a single institutional study. *Radiat Oncol.* 2022; 17 (1): 37.
27. Pérez-Montero H, Godino O, Lozano A, et al. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol.* 2022; 24 (2): 276–87.
28. Thomas HR, Feng M. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma. *Cur Hepatol Rep.* 2021; 20 (1): 12–22.
29. Cacic D, Marosevic G. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver oligometastases: Outcomes and safety. *Acta Med Acad.* 2020; 49 (3): 225–31.

Prispelo 25. 6. 2023

Lara Mastnak¹, Lorna Zadravec Zaletel²

Radioterapija s protoni

Proton Irradiation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obsevanje, protoni, Braggov vrh

Radioterapija je zdravljenje bolezni z ionizirajočim sevanjem, ki povzroči okvaro genetskega zapisa celice in s tem onemogoči njeno delitev. V procesu zdravljenja raka jo lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja. Prednost obsevanja s protoni pred konvencionalnim obsevanjem z žarki X ali elektroni je v ugodnejši dozni porazdelitvi in večji radiobiološki učinkovitosti, kar se kaže v manjši dozni obremenitvi zdravih tkiv. Posledično je možno tumor obsevati z višjimi odmerki ionizirajočega sevanja, kar omogoča boljšo kontrolo tumorja. Radioterapija s protoni je v klinični uporabi zadnjih 30 let, vendar je zaradi zahtevne tehnologije in visoke cene dostopna v manjšem številu centrov kot konvencionalno obsevanje. Od obsevanja s protoni naj bi imelo klinično pomembne koristi do 20 % bolnikov, ki so napoteni na radioterapijo. Med indikacije za obsevanje s protoni sodijo tumorji, ki jih je zaradi njihove radioodpornosti treba obsevati z visokimi odmerki in je zato zdrava tkiva/organe v bližini treba učinkovito zaščititi. Večinoma pa bolnike napotujemo na tovrstno obsevanje z namenom zmanjšanja akutne in pozne toksičnosti in boljše kakovosti življenja. To je še posebno pomembno pri otrocih, pri katerih je pričakovana življenjska doba daljša in so za toksično delovanje obsevanja bolj občutljivi kot odrasli. Za zdaj slovenske bolnike na radioterapijo s protoni pošiljamo v tujino.

ABSTRACT

KEY WORDS: irradiation, protons, Bragg's peak

Radiotherapy is the treatment of diseases with ionizing radiation, which causes damage to the genetic material of the cell and thus disables proliferation. In the process of cancer treatment, it is used either alone or in combination with other treatment methods. Proton irradiation has advantages over conventional X-ray irradiation due to a more favourable dose distribution and radiobiological effectiveness of the proton beam, which enables a lower dose to healthy tissues. Therefore, it is also possible to apply higher doses of ionizing radiation to the tumor, which enables better local control. This type of radiation treatment has been in clinical use for the last 30 years, but due to the demanding technology and high price, it is available in a smaller number of cancer centers than conventional irradiation. It's estimated that up to 20% of patients referred for radiotherapy

¹ Lara Mastnak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Lorna Zadravec Zaletel, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; lzaletel@onko-i.si

could benefit from proton irradiation. Indications are the irradiation of tumors, which require high doses due to their radio-resistance, and therefore nearby healthy tissues/organs have to be more effectively protected. In most cases, the aim of referring patients to this type of irradiation treatment is reducing acute and late toxicity, and thus improving the quality of life. This is especially important for children with cancer, who are more sensitive to the toxic effects of radiation treatment than adults. For the time being, patients are sent for proton irradiation to proton centers abroad.

UVOD

Radioterapija je zdravljenje bolezni z ionizirajočim sevanjem, ki povzroči okvaro genetskega zapisa celice in s tem onemogoči njeno delitev. Tumorske celice so za takšno vrsto okvare v splošnem bolj občutljive zaradi večjega proliferacijskega indeksa (hitrejše delitve) in manjše sposobnosti popravljanja poškodb v primerjavi s celicami zdravih tkiv (1). Radioterapijo uvrščamo med lokalne načine zdravljenja, saj je njen učinek omejen na mesto absorpcije ionizirajočih žarkov. Po sodobnih priporočilih naj bi se z radioterapijo kadar koli med potekom maligne bolezni zdravila dobra polovica vseh bolnikov, ki zbolijo za rakom. V procesu zdravljenja raka jo uporabljamo kot samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja (npr. s kirurgijo in sistemskim zdravljenjem). Za konvencionalno radioterapijo velja obsevanje z žarki X in elektroni, ki jih proizvajajo linearni pospeševalniki. Prednost obsevanja s protoni v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem je ugodnejša dozna porazdelitev in večja radiobiološka učinkovitost, kar omogoča manjšo dozno obremenitev zdravih tkiv in boljšo kontrolo tumorja (2–4).

ZGODOVINA

Začetki obsevanja s protoni segajo v leto 1946, ko je njihovo potencialno uporabo v medicini kot prvi prepoznal ameriški fizik Robert Wilson. S principom Braggovega vrha (tj. mesto – globina v tkivu, kjer pro-

toni oddajo večino svoje energije) in vedenjem, da protoni izgubljajo hitrost, ko potujejo skozi tkivo, je prepričljivo predstavil prednosti uporabe protonov pri tarčnem zdravljenju sprememb globoko znotraj sicer zdravega tkiva (2, 5).

Za pospeševanje protonov do dovolj visokih energij je bil ključen razvoj ciklotronov in sinhrotronov. Že leta 1929 je ameriški fizik Ernest Orlando Lawrence razvil prvi ciklotron ter ga v 30. letih prejšnjega stoletja razvil v pospeševalnik delcev. Za ta izum je leta 1939 prejel Nobelovo nagrado. Leta 1931 je ustanovil prvi obsevalni laboratorij, kasneje imenovan Laboratorij Lawrence Berkeley. Desetletje kasneje je s svojo napredno verzijo sinhrotrona uspel protonske delce pospešiti do energije 340 mega elektronvoltov (MeV). Leta 1954 so v Laboratoriju Lawrence Berkeley prvič zdravili bolnika z uporabo protonske radioterapije. Ker pa je radioterapija s protoni smiselna šele tedaj, ko natančno poznamo položaj tumorskega tkiva v vseh treh dimenzijah, je bilo za to treba počakati na izum slikanja s CT (2, 6, 7).

Leta 1990 je bil v Loma Lindi v ZDA zgrajen prvi protonski radioterapevtski center. V njem so pridobili klinične izkušnje na velikem številu obsevanih bolnikov in pokazali, da je obsevanje s protoni učinkovito in ima določene prednosti pred konvencionalnim obsevanjem. Tako se je začela klinična uporaba protonskega obsevanja, kakršno poznamo danes (2).

OSNOVNA NAČELA OBSEVANJA S PROTONI

V osnovi delimo sevanja na neionizirajoča in ionizirajoča. Slednja uporabljamo v radioterapiji. Ionizirajoče sevanje je vsako sevanje, ki ima dovolj veliko energijo, da posredno ali neposredno ionizira atome in molekule, tj. razbije medatomske kemijske vezi. Interakcija z makromolekulami dednega zapisa v celicah povzroča poškodbe, ki lahko vodijo v celično smrt (8, 9).

V konvencionalni fotonski radioterapiji pospešujemo elektrone v linearnem pospeševalniku do energij približno 15 MeV, nato pa se elektroni v tarči v procesu zavornega sevanja pretvarjajo v fotone. Protoni imajo 2000-krat večjo maso od elektronov, posledično pa je njihovo pospeševanje zahtevnejše (10). Za terapevtske namene protone pospešujemo s pomočjo ciklotronov in sinhrotronov. Ciklotron pospešuje nabite delce v krožni obliki navzven iz središča ploščate cilindrične vakuumske komore po spiralni poti. Statično magnetno polje drži delce na spiralni poti, pospešuje pa jih hitro spreminjajoče se električno polje. Protoni, pospešeni na največje energije ciklotrona, izgubijo energijo do želene nižje vrednosti z vstavljanjem razgradnikov energije na poti protonov. Ciklotron vsebuje le en magnet. Zaradi tega so to veliko manjše naprave od sinhrotronov. Ciklotronske žarke je mogoče uporabiti tudi za bombardiranje drugih atomov za proizvodnjo kratkoživih izotopov za različne medicinske namene, vključno z medicinskim slikanjem (npr. pozitronsko emisijsko tomografijo – PET). Sinhrotroni imajo tako kot ciklotroni krožno konformacijo. Delci se v tem pospeševalniku pospešujejo v krogu v obliki obroča in krožijo vedno znova. Medtem ko klasični ciklotron uporablja konstantno vodilno magnetno polje in elektromagnetno polje s konstantno frekvenco, sinhrotron deluje z lokalnimi variacijami vodilnega magnetnega polja in se prilagaja naraščajoči relativistični masi delcev med pospe-

ševanjem. To omogoča pospeševanje nabitih delcev do zelo visokih energij. Potrebuje pa sinhrotron za tovrstno pospeševanje veliko število magnetov, lahko do več tisoč. V njih je poleg protonov mogoče pospeševati tudi težje ione, kot so helij, ogljik in kisik. V ciklotronih pospešujemo protone do želene energije, običajno med 70 in 250 MeV, v sinhrotronih pa je možno pospeševati protone do energije reda velikosti več GeV. Velikost sinhrotronov je običajno od približno enega do več kilometrov, ciklotronov pa do nekaj metrov (11, 12). Enostaven protonski center z dvema protonskima sobama je danes moč postaviti na prostoru, velikem nekaj 100 m², za manj kot 50 milijonov evrov (10). Po izhodu iz pospeševalnika močni elektromagneti usmerijo žarek protonov proti prostoru, kjer poteka obsevanje in v usmerjevalnik, ki je v večini primerov nameščen na vrtljivem gantriju (11).

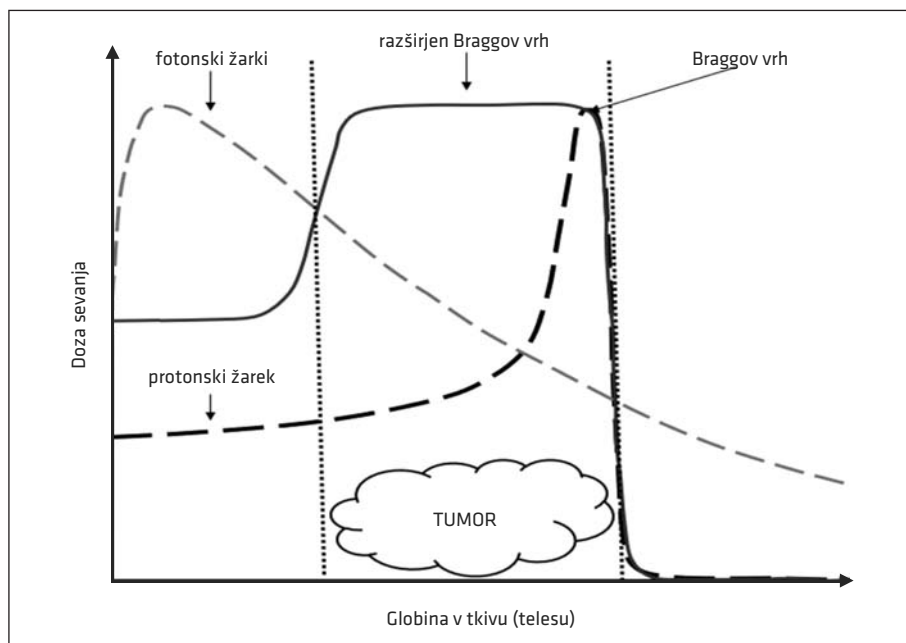
Protoni postajajo vse bolj pomembni terapevtski žarki. V pospeševalniku lahko nadziramo njihovo energijo in s tem doseg v tkivu (energije od nekaj 10 MeV do nekaj 100 MeV). Za razliko od klasičnih fotonских žarkov, ki večino svoje energije predajo tkivu že kmalu po vstopu v telo, protoni predajo večino svoje energije v globini, ki je odvisna od njihove kinetične energije. Mesto (tj. globina v tkivu), na katerem protoni predajo večino svoje energije in kjer je torej absorbirana doza največja, imenujemo Braggov vrh. Ko proton potuje skozi snov, prenese kinetično energijo na elektron ali jedro pri vsaki interakciji, kar povzroči ionizacijo ali proizvodnjo δ -žarkov (zelo hitri elektroni, ki imajo dovolj energije za ionizacijo nadaljnjih atomov), jedrskih drobcev ali drugih sekundarnih delcev. To vodi do različnih poškodb dednega materiala v celicah (8, 10, 13). Te vključujejo poškodbe ali izgube baz, enojne prelome DNA, ki so pogostejši in so jih celice zmožne popraviti s pomočjo mehanizma izrezovanja baz, ter dvojne prelome DNA, ki so sicer redkejši, a bistveno bolj letalni (14).

Pri protonski radioterapiji izkoriščamo oster Braggov vrh. Za Braggovo krivuljo pri protonih je značilen izrazito položnejši začetni del (tu protoni predajo tkivu sorazmerno malo svoje energije), ki mu sledi izstopajoč in oster vrh, za katerim absorbirana doza strmo pade na 0 (slika 1). Posledica takega vzorca predajanja energije tkivu je nizka vstopna doza pred vrhom, medtem ko tkivo za vrhom ni obsevano (slika 2) (6). Verjetnost neželenih stranskih učinkov in poznih zapletov (kar vključuje tudi nove primarne neoplazme) je zato manjša, kar je še posebej pomembno pri bolnikih z dolgo pričakovano življenjsko dobo, npr. pri otrocih, mladih odraslih in pri bolnikih z dobro prognozo (10).

Po drugi strani je zaradi ozkega Braggovega vrha, ki leži v področju tumorja, obsevanje s protoni v primerjavi s foton-skim obsevanjem občutljivejše na morfološke spremembe v telesu, kot so npr. premikanje tkiv zaradi dihanja, plinov v črevesju, izgube telesne teže. Zato moramo biti

pri pripravi obsevalnega načrta in med samim obsevanjem izjemno previdni, da ne zgrešimo tumorja: vsak premik Braggovega vrha namreč lahko povzroči, da z visoko dozo obsevamo zdravo tkivo ali pa je del tumorja neobsevan oz. prejme prenizko dozo (6).

Ozki žarki protonov, ki vstopajo v usmerjevalnik protonskega pospeševalnika, pa niso primerni za zdravljenje tumorjev, ki imajo določeno obliko in velikost. Področje tumorja je običajno večje od širine Braggovega vrha, zato moramo pri obsevanju Braggov vrh oz. protonske žarke longitudinalno in lateralno razširiti ter jih oblikovati tako, da se prilegajo obliki tarče in pri tem ne poškodujejo normalnih tkiv. To lahko dosežemo na dva načina: (1) z metodo pasivno sipanega žarka (PSPT) ali (2) z novejšo metodo intenzitetno modulirane protonske terapije (IMPT). Z do nedavno vodilno metodo PSPT lateralno in longitudinalno razširitev ozkega žarka protonov primerne energije dosežemo s pomočjo modulatorja dosega in kompenzatorja, ki prilagodi



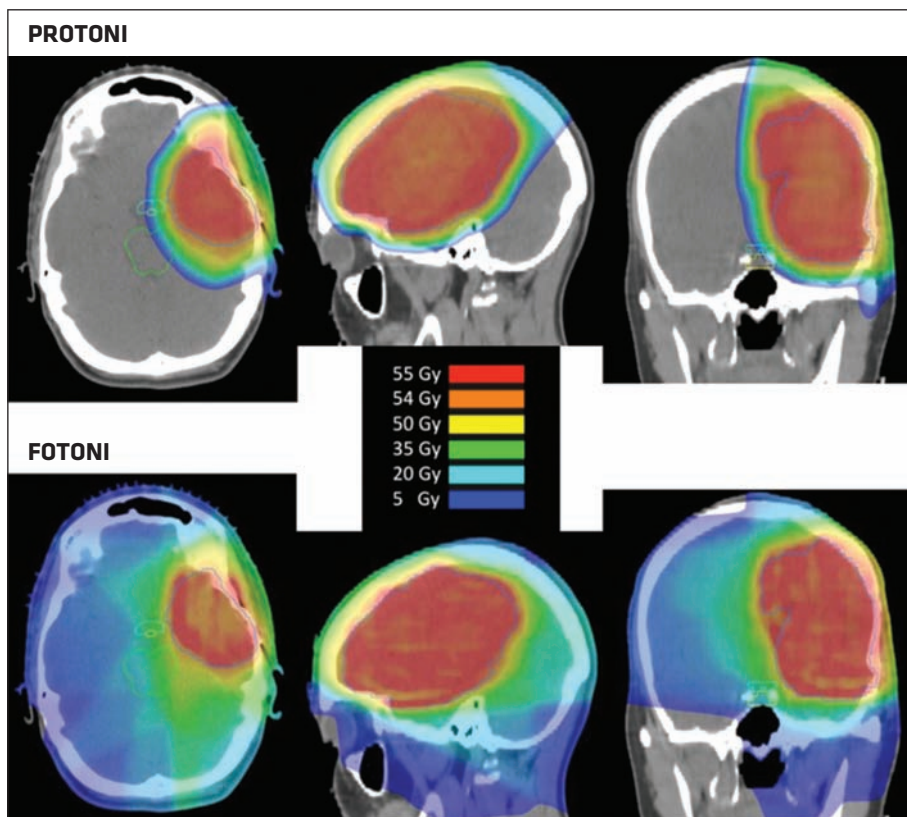
Slika 1. Primerjava porazdelitve globinskih doz pri obsevanju s fotoni in protoni (15).

doseg protonov obliki tumorja in površine. Pri IMPT-metodi pa imamo na voljo več diskretnih vrednosti energij žarkov. Žarek z določeno energijo ima nekoliko premaknjen Braggov vrh v primerjavi z žarkom z drugačno energijo, kar pomeni drugačen doseg protonov. Z vsoto Braggovih krivulj, ki pripadajo ozkim žarkom z različnimi energijami, povečamo območje, ki bo prejelo obsevalno dozo (6, 11).

Z linearnim prenosom energije (angl. *linear energy transfer*, LET) opisujemo količino oddane energije na enoto poti protonskega žarka in je merilo gostote ionizacije. Višji LET pomeni večjo gostoto ionizacijskih dogodkov, posledično pa tudi višjo stopnjo poškodbe (13, 14). Ko žarek protonov dolo-

čene energije vstopi v snov, se protoni z globino penetracije upočasnjujejo. Ob tem LET narašča, dokler protoni ne izgubijo vse energije in se dokončno ne zaustavijo. Med zaustavljanjem se delci, večinoma elektroni, ki nastajajo z ionizacijo ob prehodu protona, razpršijo tudi nekoliko lateralno in s tem ustvarijo efekt penumbre (neželeno obsevanje okoliških normalnih tkiv v penumbralni regiji) na obrobju žarka (11, 12). Značilnost protonskih žarkov višjih energij je nižja vrednost LET (13).

Relativna biološka učinkovitost (angl. *relative biological effectiveness*, RBE) absorbirane doze je razmerje med odmerkom referenčnega sevanja (fotona) in odmerkom protonov, potrebnim za povzročitev enakega



Slika 2. Obsevalni načrti za obsevanje nizkomalignega glioma levega temporalnega režnja s protonskimi žarki in s fotonskimi žarki. Pri protonskem obsevanju je ob enaki dozni pokritosti tumorja doza, ki jo prejmejo okolna zdrava tkiva, pomembno manjša (16).

biološkega učinka. Za fotone je RBE enaka 1,0, česar pa za protone ne moremo trditi. Za protone naj bi se uporabljal RBE 1,1, kar pomeni, da je obsevanje s protoni za 10 % učinkovitejše kot fotonsko obsevanje. Vendar pa se je treba zavedati, da je ta faktor nezanesljiv, še posebej v okolici Braggovega vrha, kjer je lahko precej večji. To pomeni, da protoni povzročijo na tem mestu gostejšo ionizacijo oz. da je RBE okoli Braggovega vrha višja, kar lahko vodi do pomembno višjih doz, ki jih prejme zdravo tkivo v neposredni bližini tumorja (10, 11).

Težko je tudi povsem natančno določiti fizikalni doseg protonov v tkivu oz. lego Braggovega vrha: območje nezanesljivosti znaša trenutno nekaj milimetrov, kar v načrtovanje zdravljenja s protoni vnaša določeno stopnjo negotovosti. Še vedno pa velja, da je obsevanje s protoni natančnejše kot obsevanje z visokoenergijskimi fotoni (10).

INDIKACIJE ZA RADIOTERAPIJO S PROTONI

Prednosti zdravljenja s protoni pred konvencionalnim obsevanjem sta manjši raztros doze in s tem boljša zaščita zdravih tkiv. To zmanjšuje toksičnost in zvišuje kakovost življenja bolnikov, omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo ob sicer večji, a še sprejemljivi toksičnosti, zmanjšuje pa tudi tveganje za razvoj novega primarnega raka. Pomembna prednost je tudi večja radiobiološka učinkovitost protonske radioterapije. Za obsevanje s protoni se odločamo v primerih, ko želimo doseči manjšo razpršenost doze oz. nižjo sevalno obremenitev zdravega tkiva, kar pride še posebno v poštev pri otroških tumorjih. Na tak način se zmanjša tveganje za resne pozne zaplete ob nespremenjeni verjetnosti za lokalno kontrolo bolezni. Indikacija so tudi radioodporni tumorji (npr. hordom in hondrosarkom, melanom, adenoidnocistični karcinom), pri katerih izkoriščamo možnost eskalacije doze pri protonskem obsevanju in/ali njegovo večjo radiobiološko učinkovitost (10, 17–19).

Raziskava nizozemskega zdravstvenega sveta deli indikacije za zdravljenje s protoni v štiri skupine glede na klinično učinkovitost (18, 19).

Standardne indikacije (tj. skupina s potrjeno prednostjo protonske terapije). Gre za primere, pri katerih obstajajo dovolj zanesljivi dokazi o prednosti protonske terapije, da jo uporabimo kot izbrano obliko radioterapevtskega zdravljenja. Te indikacije so očesni melanom (in nekateri drugi očesni raki), tumorji lobanjske baze, spinalni/paraspinalni tumorji ter nekateri otroški tumorji.

Potencialne indikacije (kjer je dosežena boljše terapevtska učinkovitost). Sem spadajo primeri, kjer tumorja ni mogoče obsevati s potrebno dozo, ne da bi bilo tveganje za hude, tudi življenje ogrožajoče neželene učinke nesprejemljivo visoko (npr. paraplegija, popolna slepota, huda oblika radiacijskega pnevmonitisa). V to skupino spadajo nekateri tumorji nosnega žrela, nosne votline, obnosnih votlin, žlez slinavk, retroperitoneja, možganov, prsnega koša, urološkega trakta in ponovno obsevanje.

»Model-based« indikacije (osnovni motiv je izboljšanje kakovosti zdravljenja). Te indikacije vključujejo primere uporabe protonov s primarnim namenom zmanjševanja stranskih učinkov obsevanja. Gre za bolnike, ki jim je treba ponuditi protonsko terapijo, kadar koli je ta klinično na voljo, če individualno načrtovanje pokaže, da se tveganje neželenih stranskih učinkov bistveno zmanjša z uporabo protonov v primerjavi z uporabo fotonov. Klinično potrditev te strategije je treba opraviti s prospektivnimi kohortnimi raziskavami z zgodovinskimi primerjavami. Sem sodijo vse tumorske lokalizacije; ta skupina indikacij je največja.

Primeri, ko želimo s protonsko terapijo zmanjšati tveganje za nastanek drugega primarnega raka. Gre npr. za mlade bolnike z rakom dojke, hematološkim rakom ali rakom testisov (18, 19).

Protonska terapija otroških tumorjev

Letno je v svetovnem merilu odkritih preko 300.000 novih primerov raka pri bolnikih, mlajših od 19 let (20). V Sloveniji za rakom zboli približno 50 otrok v starosti pod 15 let na leto. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija, med solidnimi tumorji pa prednjačijo tumorji osrednjega živčevja, sledijo limfomi, nevroblastom, sarkomi, nefroblastom, retinoblastom in drugi (21).

Kot pri odraslih se tudi pri otrocih dosledno poslužujemo interdisciplinarnega zdravljenja z vključevanjem kirurgije, kemoterapije in radioterapije (21). Radioterapija lahko izboljša lokalno kontrolo tumorja in pripomore k boljšemu preživetju pri večini solidnih otroških tumorjev. Po drugi strani pa so otroci še posebej dovzetni za z radioterapijo povzročene pozne neželene učinke, ki krnijo normalno delovanje organov, rast in razvoj ter povečajo tveganje za razvoj drugih primarnih neoplazem (20, 22). Pri otrocih so posledice obsevalne poškodbe še toliko hujše, saj so hitro deleče se in dozorevajoče celice rastičih tkiv otroškega organizma bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv (21).

Največ indikacij za protonsko obsevanje je pri otrocih z možganskimi tumorji, pa naj gre le za lokalno obsevanje ležišča tumorja, obsevanje ventrikularnega sistema (pri germinomu) ali obsevanje glave in spinalne osi. Pogosto so za tovrstno obsevanje primerne tudi druge vrste tumorjev predela glave in vratu, kot so npr. mehkoktivni ali kostni sarkomi. Tipična indikacija je tudi obsevanje hordoma, saj leži v neposredni bližini hrbtenjače, ki prenese manjši odmerek sevanja, kot je potreben za uničenje tumorskih celic. Včasih se odločimo za tovrstno obsevanje tudi pri tumorjih, ki ležijo npr. v prsnem košu, trebuhu ali v medenici, namen tega pa je zmanjšati vpliv na zdrava tkiva brez preveč izraženih stranskih učinkov.

Obsevanje s protoni z znižanjem vstopne in skorajšnjim izničenjem izstopne doze pomembno zmanjša tveganje za akutne in pozne neželene učinke, vključno z nastankom novih primarnih rakov, ne da bi bila pri tem kompromitirana doza, ki naj bi jo prejelo tumorsko tkivo oz. lokalna kontrola tumorja (20). Rezultati študij, ki primerjajo stranske učinke fotonske in protonske radioterapije, to potrjujejo. V njih ugotavljajo manjše pojavljanje drugih primarnih neoplazem, boljše nevrokognitivne rezultate, manj nevroendokrinih motenj itd. (22–25).

RADIOTERAPIJA S PROTONI NAŠIH BOLNIKOV V TUJINI

V Sloveniji protonsko obsevanje ni na voljo, zato so bolniki, pri katerih je postavljena indikacija za tovrstno zdravljenje, napoteni v enega izmed evropskih protonskih centrov. Otroci z rakom, ki potrebujejo obsevanje, so že več kot deset let usmerjeni v centre, kjer imajo specifične izkušnje z obsevanjem otrok (Villingen v Švici, Essen v Nemčiji in Pariz v Franciji), zadnja leta pa tudi v protonski center v Trentu v Italiji (19, 22, 26).

Na protonsko obsevanje pa so napoteni tudi odrasli bolniki, predvsem bolniki s hordomi in karcinomi glave in vratu.

STROŠKI ZDRAVLJENJA S PROTONI

Zdi se, da je razvoj radioterapije v zadnjih desetletjih napredoval s skoraj svetlobno hitrostjo. Tako je danes zlasti v razvitejših državah na voljo vse več tehnik radioterapevtskega zdravljenja. Čeprav naprednejša tehnika pogosto pomeni nižjo toksičnost in boljši izid zdravljenja, po drugi strani pomeni višje stroške zdravljenja. Skladno s tem so se odprle številne študije proučevanja stroškovne učinkovitosti, ki skušajo objektivno kvantificirati prednosti teh oblik zdravljenja (27).

Trenutni, sicer precej pomanjkljivi podatki kažejo potencialno obetavno stroškovno učinkovitost protonskega obsevanja

za zdravljenje otroških možganskih tumorjev, izbranih rakov dojk, lokoregionalno napredovalih nedrobnoceličnih pljučnih rakov ter rakov glave in vratu, ki se nahajajo nad ravniyo hioidne kosti. Pozornost pri izbiri bolnikov, ki jih bomo zdravili s protoni, je zato ključnega pomena pri doseganju stroškovne učinkovitosti tega zdravljenja (28).

Rezultat hitrega tehnološkega razvoja protonskih pospeševalnikov je prinesel pomembne spremembe na področju fizične velikosti in cene protonskih pospeševalnikov. Pospeševalniki so postali precej manjši in cenejši, s tem pa dostopnejši tudi manj premožnim državam (10).

ZAKLJUČKI

Skupaj s kirurgijo in kemoterapijo je radioterapija danes ključni element onkološkega zdravljenja. Obsevanje naj bi po sodobnih priporočilih prejela približno polovica vseh

bolnikov z rakom (4). Ocenjeno je bilo, da ima od radioterapije s protoni klinično pomembne koristi do 20 % bolnikov, napotenih na radioterapijo (19).

Obsevanje s protoni predstavlja najnovejšo vrsto radioterapije. Ponaša se z ugodnim kurativnim učinkom, še posebej pri pediatričnih bolnikih. V primerjavi s konvencionalnimi fotonskimi žarki sta najpomembnejši prednosti protonske radioterapije nižja toksičnost in večja učinkovitost (13, 19). Dozimetrične lastnosti protonskega žarka omogočajo minimalne ali praktično nične izstopne doze ter manjši raztros doze v tkivu (15, 16).

Čeprav je protonska radioterapija do petkrat dražja v primerjavi s konvencionalnimi tehnikami obsevanja, naj bi njeno višjo ceno odtehtala boljša kakovost življenja bolnikov po zdravljenju kot tudi nižji stroški zdravljenja poznih, z radioterapijo povezanih neželenih učinkov (13, 29).

LITERATURA

1. Dinesh Mayani D. Proton therapy for cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Sep;17(3):186-90.
2. L. Elaimy A, Ding L, Bradford C, et al. History and Overview of Proton Therapy [internet]. In: Proton therapy - current status and future directions. InTech. 2021 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.intechopen.com/chapters/74959>
3. Lamanna E, Cataldo B, Marvaso G, et al. Quality Control of Ionizing Radiation in Radiotherapy [internet]. Evolution of Ionizing Radiation Research. InTech. 2015 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.intechopen.com/chapters/48600>
4. Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012; 9 (3): 193–9.
5. Ma C-MC, Lomax T, Hendee William R, et al. Proton and carbon ion therapy. *Med Phys.* 2013; 40 (2): 57301.
6. Klopčič S. Adaptivna protonska radioterapija. *Matrika.* 2021; 8 (2).
7. Giap H, Giap B. Historical perspective and evolution of charged particle beam therapy. *Transl Cancer Res.* 2012; 1 (3): 127–136.
8. Derganc J: Medicinska biofizika za medicino in dentalno medicino [internet]. Ljubljana: Medicinska fakulteta. 2023 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/ibf/povezave?q=%2Fibf%2Fpovezave>
9. CDC: The electromagnetic spectrum: Ionizing radiation [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/nceh/radiation/ionizing_radiation.html
10. Casar B, Strojani P. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija.* 2018; 22 (1): 12–6.
11. Mohan R. A review of proton therapy - Current status and future directions. *Precis Radiat Oncol.* 2022; 6 (2): 164–76.
12. Koji Tsuboi, Takeji Sakae, Ariungerel Gerelchuluun. Proton beam radiotherapy : physics and biology. Singapore: Springer; 2020.
13. Tian X, Liu K, Hou Y, et al. The evolution of proton beam therapy: Current and future status. *Mol Clin Oncol.* 2018; 8 (1): 15–21.
14. Vitti ET, Parsons JL. The radiobiological effects of proton beam therapy: impact on DNA damage and repair. *Cancers.* 2019; 11 (7): 946.
15. Hu M, Jiang L, Cui X, et al. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol.* 2018; 11 (1): 136.
16. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer.* 2015; 121 (10): 1712–9.
17. Azarija J, Ratoša I, Zobec Logar HB. Strokovno srečanje: Pregled in novosti v onkologiji; 2021 Nov 11; Ljubljana. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2021.
18. Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands. 2009; publication no. 2009/17E.
19. Portal GOV.SI: Zapisnik 3. korespondenčne seje Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo z dne 11.3.2022 [internet]. Republika Slovenija: GOV.SI [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-tesla/rsk-za-onkologijo/>
20. Weber DC, Habrand JL, Hoppe BS, et al. Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. *Radiother Oncol.* 2018; 128 (1): 44–55.
21. Zdravcevec-Zaletel L. Obsevalno zdravljenje otrok z rakom. Aktualno! [internet] 2016; 155–65. Dosegljivo na: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-G4PPN1ZO>
22. Ruggi A, Melchionda F, Sardi I, et al. Toxicity and clinical results after proton therapy for pediatric medulloblastoma: A multi-centric retrospective study. *Cancers.* 2022; 14 (11): 2747.
23. Kumar RJ, Zhai H, Both S, et al. Breast cancer screening for childhood cancer survivors after craniospinal irradiation with protons versus X-rays. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35 (6): 462–7.
24. Yahya N, Manan HA. Neurocognitive impairment following proton therapy for paediatric brain tumour: a systematic review of post-therapy assessments. *Supportive Care Cancer.* 2021; 29: 3035–47.
25. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18 (6): 881–7.

26. Junaki 3. nadstropja: Obsevalno zdravljenje ali radioterapija [internet]. Ljubljana: Junaki 3. nadstropja; 2020 [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: <https://junaki3nadstropja.si/obsevalno-zdravljenje-ali-radioterapija/>
27. Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, et al. Contemporary radiotherapy: present and future. *Lancet*. 2021; 398 (10295): 171–84.
28. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*. 2016; 122 (10): 1483–501.
29. Epstein K. Is spending on proton beam therapy for cancer going too far, too fast?. *BMJ*. 2012 Apr 17; 344 (apr 17 2): e2488.

Prispelo 19. 6. 2023

Tamara Jarm¹, Bor Antolič², Ivica Ratoša³

Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije

Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Refractory Ventricular Tachycardia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obsevanje, stereotaktična radioterapija telesa, stereotaktična radioablacija, stereotaktična radioterapija aritmij, aritmija, prekatna tahikardija

Stereotaktična radioterapija telesa je radioterapevtska metoda, ki omogoča natančno izsevanje visokega obsevalnega odmerka v nizkem številu frakcij na majhno prostornino tarčnega tkiva, ob čemer je prizadetost okolnega tkiva čim manjša. V zadnjih letih se stereotaktična radioterapija preizkuša kot metoda neinvazivnega zdravljenja življenjsko nevarnih aritmij, neodzivnih na uveljavljene načine zdravljenja (refraktarnih), kar imenujemo stereotaktična radioterapija aritmij (angl. *stereotactic arrhythmia radioablation*, STAR). STAR predstavlja obetavno možnost zdravljenja bolnikov s prekatno tahikardijo, ki so že izčrpali vse običajne možnosti zdravljenja (antiaritmična zdravila in kateterska ablacija) in pri katerih zaradi ponavljajočih se prekatnih tahikardij prihaja do pogostega proženja vsaditvenega kardioverter defibrilatorja. STAR je bila do sedaj preizkušena le v določenih medicinskih ustanovah po svetu, med drugim tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V prispevku opisujemo postopek določanja aritmogenega tarčnega tkiva in same radioterapije ter učinek ionizacije na miokardno tkivo. Poleg tega so v članku povzeti podatki iz obstoječe literature o uporabi STAR, povzemamo prednosti in pomanjkljivosti metode ter usmeritve za prihodnje raziskovanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiation therapy, stereotactic body radiation therapy, stereotactic radioablation, stereotactic arrhythmia radioablation, cardiac arrhythmia, ventricular tachycardia

Stereotactic body radiotherapy is a radiotherapeutic technique that allows for the precise delivery of a high dose of radiation to a small target volume in a limited number of fractions while causing minimal damage to the surrounding tissue. Stereotactic arrhythmia radioablation (STAR) has recently been examined as a possible non-invasive treatment option for the treatment of life-threatening cardiac arrhythmias. STAR is a promising

¹ Tamara Jarm, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tamara.jarm@hotmail.com

² Dr. Bor Antolič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

treatment option for patients with ventricular tachycardia (VT), who have exhausted all conventional treatment options (antiarrhythmic drugs and catheter ablation) and who suffer from repeated implantable cardioverter-defibrillator shocks due to recurrent VT. So far, STAR has only been tested in a few medical institutes around the world, including the Ljubljana Institute of Oncology. In this article, we describe the technique for determining the arrhythmogenic target and the radioablation procedure, as well as the effect of ionization on the myocardium. In addition, the paper summarizes the data from the existing literature regarding the application of STAR, we summarize the advantages and disadvantages of STAR and provide directions for future research.

UVOD

Opredelitev prekatne tahikardije in njen vpliv na bolnika

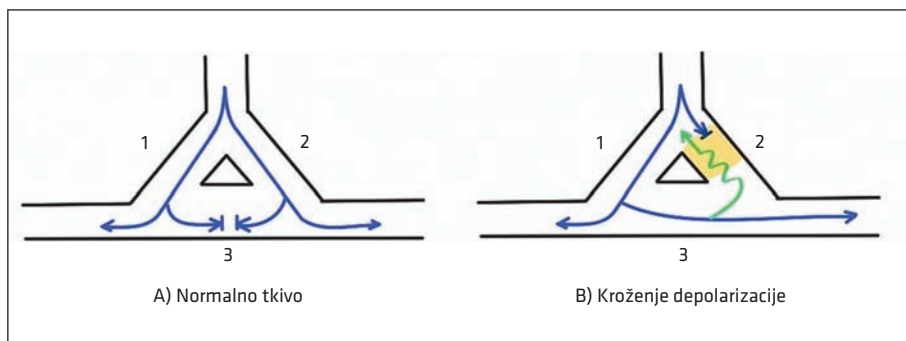
Prekatna tahikardija (angl. *ventricular tachycardia*, VT) je aritmija z vsaj tremi ali več zaporednimi utripi, ki izhajajo iz prekata, s frekvenco nad 100 utripov na minuto. Lahko se pojavi pri bolnikih brez očitne srčne bolezni (benigna idiopatska VT) ali pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo. Lahko je obstojna (traja več kot 30 sekund ali manj, če povzroča hemodinamsko prizadetost) ali neobstoja (traja manj kot 30 sekund). Kompleks QRS na EKG je pri bolnikih z VT praviloma širok (večji od 120 ms), glede na morfologijo kompleksa QRS (obliko, amplitudo in trajanje) pa VT delimo na monomorfno in polimorfno. Monomorfna VT ima stabilno morfologijo QRS, izhaja iz enega predela ventrikla, je hemodinamsko stabilna in najpogostejša pri bolnikih s strukturno boleznijo srca – ta je največkrat ishemična (posledica miokardnih infarktov), neishemični razlogi so redkejši. Polimorfna VT pa ima ves čas spreminjajočo se morfologijo QRS, po navadi hitro povzroči hemodinamsko nestabilnost in degeneracijo v ventrikularno fibrilacijo; pojavi se predvsem pri kritično bolnih (1–3).

Obstajajo trije mehanizmi, ki omogočajo nastanek in obstojnost VT: pojav ponovnega vstopa (angl. *re-entry*), prožena aktivnost in avtomatičnost. Pojav ponovnega vstopa je najpogostejši mehanizem VT in številnih drugih aritmij, za katerega je značilno nepre-

stano prevajanje impulza v krožni poti z vračanjem nazaj v mesto izvora. Prožena aktivnost je posledica dodatne depolarizacije, ki sledi normalni depolarizaciji (mehanizem nastanka polimorfne VT, imenovane *Torsades de pointes*, pri sindromu podaljšane dobe QT). Pri avtomatičnosti pride do spontane diastolne depolarizacije v četrti fazi akcijskega potenciala (faza, ko je mirovni membranski potencial večine celic miokarda stabilen) (2, 4).

Pojav ponovnega vstopa lahko izvira iz majhnega področja srca (lokalni *re-entry*) ali pa vključuje preddvore in prekate (globalni *re-entry*). Da se pojavi kroženje depolarizacije, morajo biti izpolnjeni trije pogoji: prisotnost enosmerne blokade prevodne poti, ustrezen čas potovanja impulza in ustrezna dolžina absolutne refraktarne dobe normalnega tkiva (2, 4, 5). Mehanizem je razložen in prikazan na sliki 1.

VT je lahko smrtno nevarno stanje, saj lahko vodi v nenadno srčno smrt (angl. *sudden cardiac death*, SCD), ki se pojavi v eni uri po pojavu simptomov in je vzrok kar 25 % vseh nepričakovanih srčnih smrti (6). VT pa lahko vodi tudi v druga urgentna stanja, kot je ventrikularna fibrilacija, ki brez takojšnje pomoči v nekaj minutah vodi v smrt, ali pa t. i. električni vihar (angl. *electrical storm*, ES), tj. tri epizode ali večobstoje VT, ventrikularne fibrilacije ali šokov vsaditvenega kardioverter defibrilatorja (angl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) v 24 urah, ki prav tako vodi k slabemu izidu (7).



Slika 1. Mehanizem pojava ponovnega vstopa. A. Normalno tkivo. Eno Purkynjevo vlakno se razdeli na dve veji (1 in 2), vsaka vodi naprej v stransko vejo. Veji 1 in 2 sta med seboj povezani s skupno vejo 3, akcijska potenciala v njej se bosta medsebojno izničila. B. Pojav ponovnega vstopa. Če ima npr. veja 2 enosmerno blokado prevodne poti (npr. brazgotina zaradi miokardnega infarkta), lahko impulz skozi to blokado potuje samo retrogradno, ne pa tudi ortogradno kot v normalnem tkivu. V takem primeru bo impulz potoval po veji 1 v skupno vejo 3, vstopil v vejo 2, kjer bo znotraj blokade prišlo do depolarizacije, impulz pa se bo nato retrogradno prevajal po veji 2. Če je to prevajanje dovolj počasno in je pot dovolj dolga, bo v tem času v veji 1 že minila absolutna refraktarna doba, zato bo lahko impulz ponovno vstopil v vejo 1 in se po njej prevajal. V primeru ustreznega časa potovanja impulza skozi vejo 2 in ustrezno dolge absolutne refraktarne dobe v veji 1 se bo vzpostavila krožna samoobstoječa pot, iz katere se bodo impulzi prevajali po celotnem prekatu in vodili v prekatno tahikardijo (4).

Pregled trenutnih možnosti zdravljenja prekatne tahikardije in njihovih omejitev

Zdravljenje VT je lahko farmakološko, katetrsko ali (redkeje) kirurško. Prva možnost zdravljenja je uporaba antiaritmičnih zdravil razreda II in III po Vaughan-Williamsovi klasifikaciji, v specifičnih primerih uporabljamo tudi zdravila drugih razredov. Zdravila razreda II so zaviralci adrenergičnih receptorjev β , ki so široko uporabljani, varni in zmanjšujejo smrtnost zaradi srčne odpovedi in SCD. Zdravila razreda III pa se uporabljajo v kombinaciji z zdravili razreda II (8). Farmakološko zdravljenje VT je pogosto neuspešno, občasno povzroča hude stranske učinke in lahko celo poveča aritmogenost (9).

Če farmakološko zdravljenje ni uspešno, pogosto opravimo katetrsko ablacijo. Pri tem načinu zdravljenja skozi žile do srca vstavimo enega ali več katetrov, s katerimi s pomočjo tridimenzionalne (3D) elektroanatomske mape opredelimo področja brazgotin, ki sodelujejo pri VT. Ta področja

lahko nato z radiofrekvenčno energijo termično uničimo, s tem povzročimo koagulativno nekrozo celic miokarda in blokado prevodne poti (10). Izvedba katetrске ablacije je precej varna metoda zdravljenja, možni pa so tudi zapleti in smrt (5, 11). Pri bolnikih z napredovalo strukturno srčno boleznijo je pogostost večjih zapletov med postopkom med 8 in 10 %, smrtnost pa med 3 in 3,8 % (12). Možni zapleti katetrске ablacije so poškodba žilja, tromboembolija, zračna embolija, srčna tamponada, poškodba zaklopk, prevodnega sistema ali koronarnih arterij, miokardna ishemija in srčna odpoved (5). Katetrska ablacija je pogosto neuspešna, možnost ponovitve VT po prvi ablaciji pa je kar 50 % (13). Možni vzroki za neuspeh so nedosegljivost aritmogenega tkiva, nezmožnost zadostne dostave radiofrekvenčne energije skozi celotno debelino srčne stene (npr. če se brazgotina razteza tudi intramiokardno, kjer je z endo- in epikardialnim pristopom ne moremo doseči) ali nastanek novih brazgotin, ki predstavljajo tveganje za razvoj novih aritmij

(proaritmogene brazgotine) (9, 11, 14). Bolniki, pri katerih se VT ponavljajo kljub izvedeni katetrski ablaciji, imajo od štiri- do šestkrat večjo verjetnost smrti zaradi napredovale srčne odpovedi ali VT kot bolniki, pri katerih je bila katetrska ablacija uspešna (11). Pri nekaterih bolnikih je katetrska ablacija kontraindicirana zaradi slabega splošnega stanja (14).

Bolnike, ki imajo povečano tveganje za razvoj SCD ali so SCD preživeli, pa v primeru ponovnega pojava življenjsko nevarnih prekatnih aritmij zaščitimo z vstavitvijo ICD (8). ICD je zelo uspešen pri prekinitvi epizod VT, ker lahko prekine krožno depolarizacijo z antitahikardnim spodbujanjem in šoki, a ne deluje preventivno (9). Pogosti šoki pri bolnikih s ponavljajočimi se aritmijami močno zmanjšajo kakovost življenja in lahko povzročijo posttravmatsko stresno motnjo (11).

Če nobena od ustaljenih metod zdravljenja VT ni uspešna, lahko poskusimo z uporabo novejših tehnik, kot so kirurška epikardialna ablacija, kardialna simpatična denervacija ali alkoholna ablacija (13). Nekateri bolniki potrebujejo celo presaditev srca (8).

Ustajene metode zdravljenja VT torej niso vedno uspešne ali pa bolniku močno poslabšajo kakovost življenja, zato je razvoj novih alternativnih metod zdravljenja, kot je stereotaktična radioterapija aritmij, ključen.

STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA ARITMIJ

Razvoj stereotaktične radioterapije

Radioterapija uničuje tarčno tkivo z uporabo visokoenergijskih rentgenskih žarkov, ki jih izsevajo linearni pospeševalniki. Za zdravljenje raka z radioterapijo se v splošnem uporablja več zaporednih obsevalnih odmerkov (frakcij) 1,8–2 greja (Gy) v časovnem obdobju od treh do osmih tednov. Terapevtski učinek radioterapije je odvisen od odmerka v posamezni frakciji, števila zaporednih frakcij, skupnega obsevalnega

odmerka in časa, v katerem je celokupen obsevalni odmerek izsevan. Omejujoč dejavnik izsevanega odmerka v telesu je vpliv ionizirajočega sevanja na zdravo tkivo, zato z različnimi slikovnimi metodami določimo območje tarčnega tkiva in zdravih organov ter s tem omogočimo povečanje dostavnega odmerka tarčnemu tkivu in hkrati zmanjšanje obsevalnega odmerka, ki ga prejmejo zdravi organi (13). Radioterapija prizadene tumorske celice predvsem tako, da povzroči tvorbo dvojnih prelomov DNA (9).

Stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika obsevanja, ki navadno obsega 1–5 visokih odmerkov obsevanja (6 ali več Gy v eni frakciji). Pravimo, da se sevanje dostavi s stereotaktično natančnostjo, kar pomeni, da je odmerek izsevan na natančno opredeljeno in imobilizirano tarčno tkivo s pomočjo računalniško vodenih slikovnih sistemov (13). Razvoj stereotaktičnega obsevanja se je začel pred več kot 100 leti s stereotaktično radiokirurgijo, katere namen je bil omogočiti manj tvegane in krvave operacije znotrajlobanjskih struktur. Izumljen je bil stereotaktični okvir, pritrjen na lobanjo, ki je omogočil lokalizacijo znotrajlobanjskih struktur z uporabo kartezičnega koordinatnega sistema. Za dostavo obsevalnih odmerkov se je najprej uporabljal fotonski obsevalni snop, nato gama nož, šele razvoj CT, MR in linearnih pospeševalnikov pa je omogočil natančnejše ciljanje obsevanja. Izum vakuumске blazine in stereotaktičnega okvirja za pritrditev aksialnega skeleta je omogočil nadomestitev stereotaktičnega okvirja in s tem začetek uporabe stereotaktičnega obsevanja tako za znotraj- kot zunajlobanjske strukture (15, 16).

SBRT se razširjeno uporablja v onkologiji, saj lahko dostavlja visoke odmerke sevanja v majhnem številu frakcij s stereotaktično natančnostjo, s tem pa hkrati tudi zmanjšamo odmerek sevanja, ki bi lahko prizadel okolno zdravo tkivo (16).

V zadnjih letih se SBRT uporablja tudi za zdravljenje oligometastatskega raka (17). Izvedbo SBRT omogočajo številne kombinacije različnih tehnologij in strojne opreme. Izsevanje fotonskega obsevalnega snopa omogočajo novejši in primerno opremljeni linearni pospeševalniki, kot sta TrueBeam® STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornija, ZDA) in Versa HD™ (Elekta AB, Stockholm, Švedska), gama nož Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, Kalifornija, ZDA), hibridni MR- in linearni pospeševalnik npr. MRIdian Linac ViewRay® (ViewRay Technologies, Inc., Oakwood, ZDA) in tomoterapija oz. TomoTherapy® (Accuray, Sunnyvale, CA, ZDA) (13, 14, 16). Stereotaktična radioterapija aritmij (angl. *stereotactic arrhythmia radioablation*, STAR) je uporaba SBRT za zdravljenje srčnih aritmij in predstavlja obetavno neinvazivno možnost zdravljenja za bolnike z VT, neodzivno na uveljavljene načine zdravljenja (refrak taro) (9, 11).

Pregled postopka stereotaktične radioterapije za zdravljenje prekatne tahikardije

Pred stereotaktično radioterapijo – določanje tarčnega tkiva in priprava na obsevanje

Določanje tarčnega tkiva

Pred STAR je ključno natančno določiti aritmogeno področje, iz katerega izhaja VT. To dosežemo s kombinacijo anatomskih slikovnih metod, 12-kanalnega EKG in elektrofiziološkega mapiranja srca (8, 9, 11).

Za prikaz tarčnega tkiva v srčnem prekatu se uporabijo različne anatomske slikovne metode, predvsem MR in slikovne preiskave s pomočjo radioaktivnih izotopov. MR srca je zlati standard za neinvazivno ocenjevanje strukture in funkcije srčne mišice; po navadi pri slikanju uporabimo tudi kontrastno sredstvo. Slikanje srca s pomočjo radioaktivnih izotopov nam da podatke o prekrvavitvi in metabolizmu miokarda, poteka bodisi z enofotonsko emi-

sijsko računalniško tomografijo (angl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) in/ali pozitronsko emisijsko tomografijo (angl. *positron emission tomography*, PET). Pri SPECT kot radioaktivna označevalca, ki ju injiciramo v telo, uporabimo (^{99m}Tc) tehneций-sestamibi in (^{99m}Tc) tehneций-tetrofosmin, ki se nabirata v tkivu glede na mitohondrijski membranski potencial, pri PET pa uporabimo 18-fluorodeoksiglukozo, ki se povečano nalaga v visoko metabolno aktivnih celicah. Za večjo natančnost lahko uporabimo tudi kombinacijo SPECT in PET (8, 9).

Pomembne podatke o mehanizmu prekatne aritmije in o aritmogenem področju pridobimo predvsem z elektrofiziološkim mapiranjem, kjer z elektrodami zbiramo podatke o električnih potencialih iz srca oz. z električnimi impulzi sprožimo aritmije, da lahko določimo njihov izvor. Glede na položaj elektrod je mapiranje srca lahko površinsko, endokardialno ali epikardialno. Endokardialno in epikardialno mapiranje je invazivno, saj katetre vodimo v srce ali perikardni prostor, sledi jima lahko kateterska ablacija. Elektrofiziološko mapiranje srca pa je možno tudi na površini telesa s t. i. elektrokardiografskim slikanjem (angl. *electrocardiographic imaging*, ECGI). Z uporabo ECGI zmanjšamo tveganje za zaplete pri pripravi bolnika na STAR. Med ECGI je bolnik oblečen v plašč z elektrodami, ki merijo površinske električne potenciale, hkrati pa opravimo CT prsnega koša, s katerim pridobimo podatke o položaju srca in telesa. Bolniku s pomočjo ICD sprožimo in na koncu prekinemo VT. Pridobljeni podatki so matematično obdelani in združeni v elektrokardiografske slikovne mape, iz katerih lahko določimo mesto najzgodnejše električne aktivacije med samo VT (t. i. mesto izhoda) (8, 9, 11).

Priprava na obsevanje

Priprava na obsevanje poteka na CT-simulatorju, bolnik prosto diha in leži na

hrbtu, za zmanjšanje zunanjih premikov je pri tem imobiliziran z vakuumsko blazino, prilagojeno njegovemu telesu, uporabimo pa lahko tudi trebušno kompresijo. Postopek nato ponovimo še na MR- in po potrebi še na PET CT-simulatorju (16). Pri pripravi obsevalnega načrta moramo upoštevati gibanje srca, ki je posledica dihalnega gibanja in krčenja srčne mišice, ki pa je pri bolnikih z VT zmanjšano. Za simulacijo srčnega in pljučnega gibanja med STAR izvedemo načrtovalni, respiratorno koreliran štiri-dimenzionalni CT s kontrastom, ki da podatke o položaju tarčnega tkiva v različnih fazah dihalnega cikla. Če je na voljo, pa za dodatno oceno srčnega gibanja izvedemo še elektrokardiografski kardialni CT (s kontrastom ali brez), ki nam da podatke o položaju tarče v različnih fazah srčnega cikla (8, 9).

Podatki iz elektrokardiografskih slikovnih map in standardnih slikovnih metod se na načrtovalnem CT združijo in vrišejo na posameznih rezinah CT kot skupni tarčni volumen (angl. *gross target volume*, GTV), ki predstavlja najverjetnejše aritmogeno področje in celotno debelino miokarda, ki mu pripada (11). Notranji tarčni volumen (angl. *internal target volume*, ITV) dobimo tako, da GTV razširimo v vse smeri in pri tem upoštevamo najs krajnejše položaje tarčnega tkiva zaradi gibanja (8, 9, 11). ITV še dodatno razširimo z enakomernim robom (do pet mm), ki izravna morebitne napake, ki nastanejo ob določitvi tarče zaradi negotovosti imobilizacije bolnika ali natančnosti načrtovalnih sistemov oz. same dostave obsevalne doze ter tako dobimo končni načrtovalni tarčni volumen (angl. *planning target volume*, PTV) (9, 11). Določitev tarče poteka v sodelovanju med kardiologi, radiologi in specialisti onkologije z radioterapijo.

Po določitvi tarče medicinski fizik ali dozimetrist glede na predpisan odmerek 25 Gy v eni frakciji na PTV izdela obsevalni načrt. Ta odmerek je bil določen s predkliničnimi raziskavami, z njim naj bi dose-

li primerljive učinke na miokard kot s katetrsko ablacijo, hkrati pa preprečili, da bi zdravi organi prejeli prevelik odmerek sevanja (18, 19). V večini raziskav so uporabili omejitev za tarčni volumen, da vsaj 95 % PTV prejme 95 % predpisanega odmerka. Načrtovanje SBRT se od klasičnega načrtovanja radioterapije razlikuje v tem, da dovoljuje večjo nehomogenost pri porazdelitvi odmerka znotraj PTV, predeli PTV, kjer je odmerek sevanja višji kot v sosednjih predelih (t. i. vroče točke), so zaželeni, padec obsevalnega odmerka zunaj PTV pa je strm. Običajno izbrana radioterapevtska tehnika je ločno intenzitetna modulirana tehnika (angl. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT), pri kateri se naprava vrti okoli bolnika, uporablja pa se več obsevalnih snopov. S tem VMAT omogoča zelo dobro porazdelitev obsevalnega odmerka na PTV in hkrati čim manj prizadene okolno tkivo. Obsevalni odmerek pri VMAT se dostavi v eni ali več rotacijah (lokih), pri SBRT se uporablja dva do štiri loke. Po potrditvi obsevalnega načrta sledi preverjanje kakovosti pospeševalnika in obsevalnega načrta (16, 20).

Med stereotaktično radioterapijo – izvedba obsevanja

Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku v enakih pogojih (isti legi in z istimi podlagami) kot na CT-simulatorju pri pripravi na obsevanje. Uporabljamo slikovno vodeno obsevanje s konično-žarčnim CT, ki ga opravimo pred obsevanjem, po premiku bolnika in po zaključenem obsevanju. Postopek je neinvaziven, anestezija ni potrebna (11, 16). Celoten postopek namestitve bolnika in izvedbe obsevanja običajno traja 30–60 minut (9).

Po stereotaktični radioterapiji – sledenje bolnikom

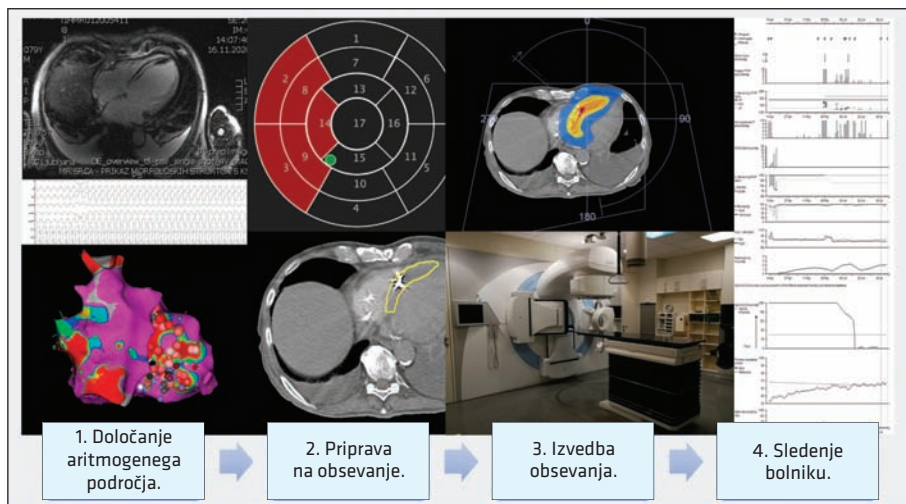
Antiaritmični učinek STAR se v večji meri vzpostavi že v prvem tednu, dokončen pa navadno v šestih tednih po terapiji. Učinek

se kaže kot manjše breme prekatnih aritmij, manjša potreba po uporabi antiaritmičnih zdravil in izboljšana kakovost življenja bolnika. Po izvedenem postopku STAR so bolniki dodatno spremljani z namenom določitve učinkovitosti in varnosti zdravljenja, postopek spremljanja pa se razlikuje med ustanovami in vključuje klinične preglede, spremljanje izsledkov ICD, izvajanje EKG in CT prsnega koša ter spremljanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (9).

Celoten postopek pred in med stereotaktično radioterapijo in po njej je prikazan na sliki 2.

Učinek radioterapije na miokard

Radioterapija ima na tkivo različne učinke, ki jih izkoriščamo predvsem pri zdravljenju bolnikov z rakom, pri katerih povzročimo škodo rakavim celicam. Hkrati radioterapija prizadene tudi zdravo okolno tkivo in povzroča različne neželene učinke. Srce je veljalo za precej odporen organ na učinke sevanja, a so raziskave pokazale, da obstaja 4–16 % relativnega tveganja za razvoj krvno-žilnih bolezni ali večjih krvno-žilnih dogodkov za vsak Gy odmerka sevanja, ki doseže srce. Kljub nevarnostim radioterapije za srčno tkivo nam STAR omogoča



Slika 2. Postopek identifikacije aritmogenega področja prekatne tahikardije in izvedba stereotaktične radioterapije aritmij.

1. Določanje aritmogenega področja. Pri tem uporabljamo različne anatomske slikovne metode in elektro-fiziološko mapiranje srca. Na sliki je (od zgoraj navzdol) prikazana MR srca, izsek iz EKG in elektrofiziološka mapa srca.
2. Priprava na obsevanje. Za določitev načrtovalnega tarčnega volumna moramo upoštevati gibanje srca, zato izvedemo respiratorno koreliran štiridimenzionalni CT in elektrokardiografski kardialni CT, če je na voljo. Nato se izdela obsevalni načrt, predpisana doza je enkrat 25 Gy. Na sliki je zgoraj prikazan 17-segmentni model srca Ameriškega združenja za srce, ki se uporablja za standardizirano združevanje informacij o položaju tarčnega tkiva, pridobljenih z različnimi metodami, na sliki spodaj pa je prikazana slika načrtovalnega CT.
3. Izvedba obsevanja. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku, postopek je neinvaziven in običajno traja 30–60 min. Na sliki zgoraj je prikazana razporeditev odmerka v obsevalnem načrtu, na sliki spodaj pa je prikazan linearni pospeševalnik.
4. Sledenje bolniku. Po stereotaktični radioterapiji so bolniki dodatno spremljani klinično in z dodatnimi preiskavami, kot so spremljanje meritev vsaditvenega kardioverter defibrilatorja (angl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), izvaja se EKG in CT prsnega koša. Na sliki so vidni izsledki ICD-naprave o zaznanih epizodah prekatne tahikardije in dovedenih šokih.

izkoriščanje učinkov radioterapije na miokard za klinično korist (21).

Vplivi radioterapije na celice

V onkologiji je bil široko raziskovan vpliv ionizirajočega sevanja na diferencirajoče rakave celice. Prepoznani so bili različni odzivi rakavih celic na radioterapijo, kot so apoptoza, nekroza, mitotska katastrofa, celična senescenca in avtofagija (10). Mitotska katastrofa je mehanizem celične smrti ob nenormalni mitotizi, lahko se pojavi ob izpostavitvi celic različnim stresorjem in je pogost mehanizem celične smrti v rakavih celicah pri onkološkem zdravljenju (22). Celična senescenca pa je trajna zaustavitev celičnega cikla zaradi delovanja različnih stresorjev, te celice lahko začnejo izločati visoke količine citokinov, rastnih dejavnikov, proteaz in drugih molekul, kar imenujemo s senescenco povezan sekretorni fenotip. Obsevalni odmerki, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo tudi endotelijske celice, kar lahko vodi tudi v nezadostno prekrvitev, ishemijo in sekundarno celično smrt, posledično pa tudi v povečanje imunskega odziva (10, 23).

Aritmogeno področje pri STAR so zrele diferencirane celice, kar bi lahko povzročilo drugačen odziv na sevanje kot pri rakavih celicah (10).

Radioterapija in srčno-žilne bolezni

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih s standardno frakcionirano radioterapijo, pri čemer so bile z radioterapijo hkrati prizadete tudi različne srčne strukture (predvsem pri obsevanju tumorjev prsnega koša, npr. raka dojke ali pljuč), so bili vidni različni zgodnji in pozni neželeni učinki delovanja radioterapije na miokard, ki jih s skupnim imenom imenujemo z radioterapijo povzročena srčno-žilna obolenja (angl. *radiation induced cardiovascular disease*, RICD) (10, 21). RICD so posledica različnih mehanizmov, kot so poškodbe endotelija, oksidativni stres, okvarjena funkcija mitohondrijev in

miokardna fibroza (10). Na obsevanje so občutljive vse srčne strukture. Pojav RICD po obsevanju je povezan s povprečnim odmerkom sevanja, ki ga prejme srce v celoti, ter z absorbiranim odmerkom, ki ga prejmejo posamezne srčne strukture. Na verjetnost za pojav RICD vplivajo tudi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, povezani z dednostjo ali z življenjskim slogom bolnika (npr. kajenje, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen). Dober pokazatelj tveganja za razvoj RICD je ocena kalcifikacij koronarnih arterij, saj je povezana z aterosklerotično obremenjenostjo bolnika. Kot pri večini bolezni je ključno pravočasno prepoznati prizadetost srca, še pred pojavom kliničnih simptomov, kar nam omogočajo različne diagnostične metode (EKG, MR in CT srca) (21).

Pri SBRT lahko za razliko od standardne radioterapije z izsevanim obsevalnim snopom zelo natančno dosežemo tarčno tkivo, hkrati pa odmerek sevanja v vse smeri zelo hitro upade, kar zmanjša prizadetost okolnih srčnih in drugih struktur v bližini tarčnega tkiva. To nam omogoča, da izkoristimo učinek STAR na srčno tkivo za ustavitev prevajanja depolarizacije, ki povzroča VT, a hkrati omejimo toksičen učinek na okolne srčne strukture (13).

Vplivi stereotaktične radioterapije na miokard

Antiaritmični učinek STAR še ni dobro poznan. Za glavni mehanizem delovanja STAR velja nastanek fibroze, ki se pojavi več mesecev po zdravljenju in ustvari blokado prevajanja depolarizacije po miokardu (13). Pojav blokade prevodne poti po radioterapiji so dokazale tudi različne predklinične raziskave (18, 19, 24). K nastanku fibroze po radioterapiji prispeva lokalno izločanje transformirajočega rastnega dejavnika beta 1 (angl. *transforming growth factor beta 1*, TGF- β 1), ki omogoči proliferacijo miofibroblastov, ki izločajo kolagen in ekstracelularni matriks. Poleg fibroze pa

k nastanku blokade prevodne poti prispevajo tudi vakuolarna degeneracija, jedrne atipije, nekroza, motnje v presledkovnih stikih, infiltracija imunskih celic in mikrovaskularne krvavitve (25).

Nastanek fibroze pa ne pojasni akutnega zmanjšanja VT-epizod, ki se pojavi že nekaj dni po STAR (13). Opaženi akutni učinki STAR na miokard v predkliničnih in kliničnih raziskavah so nekroza in apoptoza, poškodbe žilja, kapilarna tromboza in poškodbe mitohondrijev (10, 13). Raziskave na živalih so dokazale tudi večje izražanje natrijevih kanalčkov $\text{Na}_v1.5$ in koneksina Cx34 ter aktivacijo signalne poti Notch, kar lahko pojasni takojšno elektrofiziološko spremembo v prevajanju (26, 27).

Pri raziskovanju mehanizma učinkovanja radioterapije na srce so pomembne histološke preiskave miokardnega tkiva bolnikov, ki so prejeli STAR. Kiani in sodelavci so poročali o izsledkih prvega histopatološkega pregleda eksplantiranih src štirih bolnikov z neishemično kardiomiopatijo, ki so bili v preteklosti zdravljeni s STAR in so kasneje prejeli srčni presadek. Čas od prejema STAR do eksplantacije je bil 12–250 dni, izsledki proučevanj vseh štirih vzorcev pa so kazali na celične poškodbe, smrt in fibrozo. Makroskopski pregled tkiva je prikazal nepravilna porjavela področja endokarda z mehkim osrednjim območjem, obdana s krvavitvami in miokardno fibrozo. Pri histološkem pregledu obsevanih področij miokarda je bila vidna izguba celic miokarda, krvavitve, nekroza in intersticijski edem. V miokardu, ki je bil obsevan samo 12 dni pred eksplantacijo srca, je bila vidna samo subendokardna fibroza brez osrednjega utekočinjenja, v ostalih treh vzorcih pa je bila že prisotna gosta fibroza. V treh od štirih vzorcev je bila vidna fibroza žilja in reaktivne endotelijske celice. Preiskava obsevanega miokarda z elektronskim mikroskopom je razkrila degenerativne spremembe v celicah miokarda (izguba kontraktilnih elementov,

edematozni mitohondriji in spremenjena področja interkalarnih diskov) (28). Kautzner in sodelavci pa so poročali o rezultatih histološkega pregleda vzorcev miokarda treh bolnikov, ki so umrli tri, šest in devet mesecev po STAR. V vzorcu bolnika, ki je umrl po treh mesecih, je bila dokazana prisotnost kaspaze-3, ki deluje kot označevalec apoptoze. V vzorcu bolnika, ki je umrl po šestih mesecih, so bile vidne fibrozne regije, pri bolniku, ki je umrl po devetih mesecih, pa je bila vidna miokardna brazgotina (29).

KLINIČNA POROČILA O UPORABI STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE ARITMIJ

Trenutno se STAR uporablja samo kot zadnja možnost zdravljenja pri bolnikih z napredujočo boleznijo srca, ki imajo ob nadaljevanju epizod VT zelo slabo prognozo. Do sedaj je bila STAR preizkušena le v določenih medicinskih ustanovah po svetu, med drugim tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Pogoj za vključitev bolnikov v raziskave je večinoma neuspešno zdravljenje z antiaritmičnimi zdravili in vsaj ena katetrsko ablacija (ali kontraindikacija za izvedbo katetrsko ablacije). Vključeni bolniki so po navadi uvrščeni v razred III ali IV glede na klasifikacijo Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA), ki bolnike razvršča glede na stopnjo srčnega popuščanja; pri tem se upošteva omejitev med telesno dejavnostjo (težave z dihanjem, bolečina v prsih). V skoraj vseh kliničnih preizkusih STAR je na področje tarčnega tkiva dostavljen odmerek 25 Gy v eni frakciji. Uspešnost zdravljenja se spremlja glede na primerjavo števila ponovitev VT, ICD-šokov in ICD-spodbujanja pred zdravljenjem in po njem. Bolnike v raziskavah se je spremljalo 6–24 mesecev pred izvedbo STAR in 2–54 mesecev po zdravljenju. Po zdravljenju upoštevamo t. i. *blanking period* (6–12 tednov); tj. obdobje, ko dokončni učinki zdravljenja še

niso vidni, saj je glavni antiaritmični učinek STAR nastanek fibroze, ki pa se pojavi šele nekaj mesecev po zdravljenju. Neželeni učinki zdravljenja se spremljajo glede na Splošni terminološki kriterij za stranske učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), z zdravjem povezana kakovost življenja pa se ocenjuje s kratko obliko vprašalnika s 36 vprašanji pri raziskavi zdravstvenih izidov (Medical Outcomes Study 23-item Short Form Health Survey, SF-36) (9).

Leta 2015 je Loo s sodelavci poročal o prvem bolniku z refraktarno VT, ki je bil leta 2012 zdravljen s STAR. Bolnik je bil 71-letni moški s koronarno arterijsko boleznijo in VT, z zgodovino atrijske fibrilacije ter s kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Kljub koronarnemu arterijskem obvodu, angioplastiki in vstavitvi ICD so se napadi VT nadaljevali. Tarčno tkivo se je nahajalo v miokardu levega ventrikla, s STAR je bilo dostavljenih 25 Gy v eni frakciji. Zdravljenje ni imelo akutnih ali poznih zapletov. Pri bolniku je bilo doseženo zmanjšanje števila epizod VT 2–9 mesecev po STAR ob stalnem prejemanju antiaritmičnih zdravil. Devet mesecev po STAR je bolnik umrl zaradi dihalne odpovedi, kongestivne srčne odpovedi in ponavljajočih se VT (30).

Cuculich in sodelavci so leta 2017 poročali o prvi sistematsko preiskovani kohorti petih bolnikov z visoko rizično refraktarno VT, ki so bili zdravljeni s STAR. Vsi bolniki so jemali antiaritmična zdravila in bili že neuspešno zdravljeni s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za tak način zdravljenja. Po klasifikaciji NYHA so bili uvrščeni v razred III ali IV. Bolniki so bili zdravljeni z enim samim obsevalnim odmerkom 25 Gy. Po šesttedenskem *blanking period* obdobju po zdravljenju se je pri njih število epizod VT zmanjšalo za 99,9 %, skupno število ICD-šokov je padlo s 55 pred STAR na 1 po STAR, skupno število epizod antitahikardnega spodbujanja pa s 6557 pred STAR na 3 po STAR. Učinki so bili opa-

ženi pri vseh petih bolnikih. Trije bolniki so poročali o utrujenosti po terapiji. En bolnik je umrl zaradi kapi tri tedne po zdravljenju, a preiskava ni pokazala, ali je bila kap povezana s STAR ali s prej obstoječimi zdravstvenimi stanji, ki so povečala njegovo tveganje za kap (11).

Cuculich in sodelavci so nato začeli s prospektivno raziskavo faze I in II ENCORE-VT. Vključenih je bilo 19 bolnikov, ki so bili prav tako kot v prejšnji raziskavi že neuspešno zdravljeni z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali so imeli kontraindikacijo za katetrsko ablacijo, po klasifikaciji NYHA pa so bili uvrščeni v razred III ali IV. Med STAR je bilo dostavljenih 25 Gy sevanja v eni sami frakciji. Od 18 bolnikov jih je 17 preživel prvih šest mesecev po zdravljenju. Pri 16 bolnikih, ki so imeli VT zdravljeno z ICD, se je število epizod VT v štirih in pol mesecih po vmesnem šesttedenskem *blanking period* obdobju zmanjšalo za 94 %, s skupno 1778 epizod VT pred STAR na 111 epizod VT po STAR. Skupno število ICD-šokov se je zmanjšalo z mediane vrednosti 4 na 0, število antitahikardnega spodbujanja pa z mediane vrednosti 81 na 3,5. Stranski učinki zdravljenja so bili glede na klasifikacijo CTCAE uvrščeni v razreda I in II; pogosti stranski učinki so bili utrujenost in hipotenzija, omedlevica, dispneja in slabost. Dva bolnika sta razvila pljučnico, pet bolnikov perikardno efuzijo. Šest bolnikov je bilo po zdravljenju vsaj enkrat sprejetih v bolnišnico zaradi srčne odpovedi (31).

Lee in sodelavci so leta 2021 poročali o prvi izkušnji zdravljenja VT s STAR v Združenem kraljestvu. Vključenih je bilo sedem bolnikov z refraktarno VT, ki so se neuspešno zdravili z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za izvedbo ablacije. Bolniki so bili zdravljeni z enim odmerkom 25 Gy. Dva bolnika sta umrla v štirih tednih po zdravljenju zaradi napredovale srčne odpovedi, oba bolnika pa sta bila po klasifikaciji NYHA dodeljena v razred IV. Pri preostalih

petih bolnikih je bilo ugotovljeno 85-% znižanje bremena VT (primerjava šest mesecev pred zdravljenjem in po njem), število skupnih ICD-šokov pa se je zmanjšalo s sedem na nič. Vseh pet bolnikov je lahko zmanjšalo odmerek ali prenehalo z uporabo antiaritmičnih zdravil. Dva bolnika sta po zdravljenju poročala o občutku utrujenosti razreda I glede na CTCAE, pri enem bolniku je prišlo do akutnega poslabšanja VT in potrebe po povečanju odmerka antiaritmičnih zdravil, pri drugem bolniku pa do nadaljevanja VT in potrebe po ponovni katetrski ablaciji po sedmih tednih. Še en bolnik je umrl devet mesecev po STAR, prav tako zaradi napredovale srčne odpovedi (32).

Thosani in sodelavci so leta 2021 poročali o kliničnem primeru uporabe STAR pri 73-letnem bolniku z neishemično kardiomiopatijo in ponavljajočimi se VT z izvorom v bazalnem intramuralnem septumu. Zaradi verjetnosti, da ne bi uspeli doseči mesta izvora VT, in velike možnosti, da bi prišlo do atrioventrikularne blokade prevodne poti, katetrška ablacija za zdravljenje VT ni bila mogoča. Izvedena je bila STAR, dostavljen odmerek 25 Gy v eni frakciji, pred samo izvedbo postopka pa je bil bolniku vstavljen srčni spodbujevalnik za resinhronizacijsko zdravljenje zaradi nevarnosti pojava atrioventrikularne (AV) blokade prevodne poti zaradi samega postopka in zaradi nevarnosti ponavljajočih se VT. En dan po terapiji je EKG pokazal ohranjeno AV-prevajanje in nespremenjen interval PR. Štiri tedne po postopku je bilo AV-prevajanje še vedno nespremenjeno brez novih epizod obstojne VT. Nato je bolnik umrl zaradi nepričakovanega napredka multiplega mieloma. STAR torej ni povzročila očitnih sprememb na področju Hisovega snopa (33).

Levis in sodelavci so leta 2022 poročali o primeru 73-letnega bolnika z napredujočo srčno odpovedjo, povečanim levim atrijem in refraktarno VT, ki je bil uspešno zdraviljen s STAR kljub umetni mitralni zaklopi, ICD in kontrakcijski modulatorjski

napravi. Zdravljenje je potekalo z odmerkom 25 Gy, dostavljenim v eni frakciji. Po terapiji je bil bolnik pregledan po enem mesecu in nato na tri do štiri mesece naslednji dve leti. Kljub šibkemu zdravstvenemu stanju bolnika ni bilo zaznanih več nobenih epizod VT, prav tako je bolnik lahko prejemal znižan odmerek antiaritmičnih zdravil. Zaznanih ni bilo nobenih toksičnih učinkov na srčne strukture. K zelo dobri učinkovitosti zdravljenja naj bi prispevala natančna dozimetrična analiza obsevalnega načrta (34).

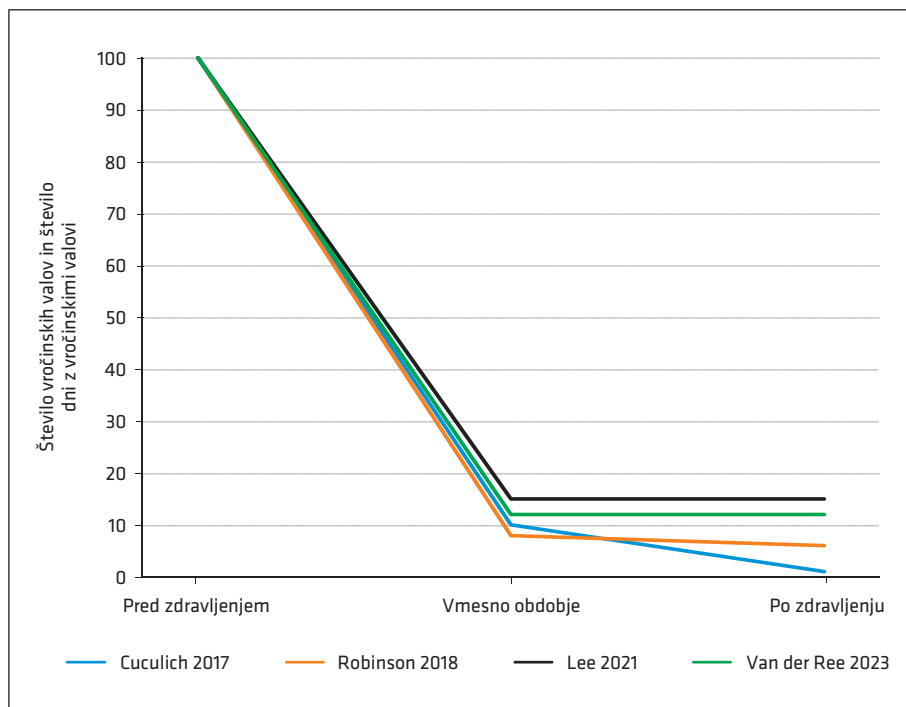
Obvladovanje ES je zahtevno in ima pogosto slab izid. Ninni in sodelavci so leta 2022 izpeljali raziskavo s 17 bolniki z ES iz epizod VT. Pet bolnikov je imelo ES z nenehnimi VT, to so ponavljajoče se epizode obstojnih VT, ki trajajo več ur in se ponavljajo kljub ukrepanju. Pri teh bolnikih je prišlo do ponovitve epizod VT v enem do sedmih tednih po zdravljenju s STAR. Ostalih 12 bolnikov je imelo nižje breme VT, in sicer 4–17 epizod VT na dan sprejema zaradi ES. Pri sedmih od teh 12 bolnikov je prišlo do ponovitve VT v prvih šestih tednih po STAR. Breme VT pri vseh bolnikih se je v enem letu zmanjšalo za povprečno 91 % (35).

Van der Ree in sodelavci so v letu 2023 objavili poročilo o prvi zaključeni raziskavi uporabe STAR v Evropi. Vključenih je bilo šest bolnikov moškega spola z refraktarno VT, ki so bili, tako kot bolniki v drugih raziskavah, v preteklosti neuspešno zdravljeni z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za izvedbo ablacije. Trije bolniki so bili po klasifikaciji NYHA uvrščeni v razred II, trije pa v razred III. Med STAR je bilo dostavljenih 25 Gy sevanja v enem samem odmerku. Dva bolnika sta umrla sedem in 11 mesecev po zdravljenju zaradi vzrokov, ki niso bili povezani s srčnimi težavami, pri nobenem od teh bolnikov se epizode VT po STAR niso ponovile. Pri bolnikih je bilo ugotovljeno 88-% zmanjšanje vseh epizod VT, s povprečno 68 epizod pred zdravljenjem na

povprečno 9 epizod po zdravljenju (primerjava 12 mesecev pred zdravljenjem in po njem oz. prilagojeno za bolnika, ki sta med raziskavo umrla). Pri petih bolnikih so se epizode VT po zdravljenju ponovile. Pri treh od šestih bolnikov se je potreba po vsaj enem izmed antiaritmčnih zdravil zmanjšala za 50 % odmerka. Po zdravljenju so trije bolniki poročali o utrujenosti, en bolnik je imel epizodo asimptomatske prehodne miokardne okvare v nekaj urah po zdravljenju, pri drugem bolniku je prišlo do asimptomatskega perikardialnega izliva 24 ur po zdravljenju in do pljučnice 56 in 97 dni po zdravljenju. Še en bolnik je imel pljučnico 211 dni po zdravljenju, eden izmed bolnikov pa je imel nekaj dni pred smrtjo strdek v srcu (36).

PREDNOSTI IN OMEJITVE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE ARITMIJ Povzetek učinkovitosti stereotaktične radioterapije pri zdravljenju prekatne tahikardije in primerjava z drugimi metodami zdravljenja

Kateterska ablacija je ključen način zdravljenja VT pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo, navadno je kombinirana z uporabo antiaritmčnih zdravil in/ali z vstavitvijo ICD. Kot že omenjeno, lahko sama izvedba kateterske ablacije prinaša številna tveganja, v primeru slabe dostopnosti aritmogenega področja pa ni mogoča (5, 12). V primerjavi s katetrsko ablacijo je STAR neinvazivna metoda, zato imamo manjšo



Slika 3. Relativno število epizod ventrikularne tahikardije (VT), izraženo v odstotkih pred zdravljenjem s stereotaktično radioterapijo prekatnih aritmij in po njem. Epizode je zaznal vsaditveni kardioverter defibrilator. Število VT je bilo spremljano v istem časovnem razmiku pred zdravljenjem in po njem (npr. pred 12 meseci in po 12 mesecih). Vmesno obdobje se navezuje na obdobje šestih tednov po zdravljenju (t. i. *blanking period*), podatki VT-epizod v tem času so bili navedeni samo v raziskavah Cuculich in Robinsona, v drugih dveh raziskavah je privzeto enako število VT-epizod kot po zdravljenju.

verjetnost zapletov med postopkom, izvor aritmije pa lahko cilja tudi pri slabši dostopnosti področja (9, 37). V raziskavah kaže dobro učinkovitost in nizko toksičnost, sam postopek bolniki kljub številnim pridruženim boleznim dobro prenašajo (11, 31, 32, 36). Učinkovitost STAR, povzeta iz štirih raziskav, je prikazana na sliki 3.

Ponovitve prekatne tahikardije po stereotaktični radioterapiji

Čeprav je bila STAR v različnih raziskavah dokazana kot učinkovita metoda zdravljenja refraktarne VT, pri nekaterih bolnikih pride do ponovitve aritmij – te se lahko spontano razrešijo, izhajajo iz prvotno že abliranega aritmogenega področja ali pa so posledica drugega aritmogenega področja. Lahko se tudi uspešno zdravijo z uporabo antiaritmičnih zdravil, ki prvotno niso bila uspešna (38).

Siklody in sodelavci poročajo o dveh primerih uspešne reablacije pri bolnikih, ki sta bila v preteklosti že neuspešno zdravljeni s STAR z odmerkom 20 Gy. Pri prvem bolniku se je breme VT po prvem zdravljenju s STAR zmanjšalo za 60 %, VT pa je izhajala iz novega področja lateralno od prvotnega, na robu prejšnjega obsevanega tarčnega tkiva. Bolnik je bil ponovno zdravljen s STAR z odmerkom 20 Gy na novem področju izvora VT, kar je ponovno vodilo v zmanjšanje bremena VT. Pri drugem bolniku se je breme VT po prvi STAR najprej zmanjšalo za 95 %, po šestih mesecih pa je prišlo do ponovitve VT, ki je izhajala iz drugega področja kot prvotne VT; sledilo je 16 mesecev brez aritmij in nato ES, katerega VT so izhajale iz mesta, primerljivega izvoru prvotnih VT. Sekundarna radioterapija z 22,5 Gy je bila usmerjena na prvotno že obsevano področje in je spet vodila v odsotnost VT v prvih šestih mesecih. Pri nobenem bolniku ni bilo zaznane toksičnosti. Ponovitev VT po prvi STAR bi lahko bila posledica obsevanja premajhnega volum-

na aritmogenega področja VT ali uporabe nezadostnega odmerka sevanja (39).

Razprava o omejitvah stereotaktične radioterapije pri zdravljenju prekatne tahikardije in usmeritve za prihodnje raziskave **Omejitve dosedanjih raziskav**

Dosedanje raziskave, ki opisujejo uporabo STAR, so večinoma omejene na en sam medicinski center, imajo stroga vključitvena merila, posledično majhno število preiskovancev, bolnikov pa ne spremljajo dolgoročno (36). Zaradi naštetih dejavnikov obstajajo še mnoga vprašanja o samem postopku zdravljenja ter dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

Treba je oblikovati standardiziran protokol natančne določitve aritmogenega področja, pri tem pa so prisotne tehnične težave, saj vsi medicinski centri niso opremljeni z ustrežno opremo za pridobivanje slik, mapiranje srca in primerno dostavo predpisanega odmerka sevanja na linearnem pospeševalniku. Prav tako še vedno ne poznamo optimalnega odmerka sevanja – v večini dosedanjih raziskav so uporabili odmerek 25 Gy, izsevan v eni frakciji, čeprav ni znano, ali bi bili za večjo učinkovitost potrebni višji odmerki in kakšna bi bila njihova toksičnost. Dolgoročna učinkovitost in toksičnost STAR je prav tako še vedno neznanka. Izvedba STAR je, kot že omenjeno, omejena na ranljivo skupino bolnikov, ki imajo številne pridružene bolezni in slabo prognozo, kar lahko vpliva na učinkovitost in pojavnost neželenih učinkov zdravljenja. Npr. veliko bolnikov ima napredovalo srčno popuščanje, kar lahko vodi v oblikovanje novih aritmogenih področij in ponoven pojav VT. Pričakovano je smrtnost v taki skupini preiskovancev visoka (kar 20–50 %; ni znano, ali jo STAR izboljša), kar tudi onemogoča dolgoročno spremljanje izida zdravljenja (9, 36, 40).

Usmeritve za prihodnje raziskave

Potrebna je izvedba nadaljnjih raziskav z večjim številom bolnikov in dolgotrajnim spremljanjem njihovega izida. Morda bi bilo smiselno uporabiti širša vključitvena merila. Zaželeno bi bile tudi randomizirane raziskave, ki neposredno primerjajo uporabo STAR in katetrskeske ablacije (9, 36).

Trenutno potekata dve klinični raziskavi na temo STAR. Leta 2021 se je začela klinična raziskava NCT04065802, ki je vključila 20 preiskovancev, ki se jim bo sledilo še šest mesecev po zdravljenju (41). Leta 2022 pa se je začela klinična raziskava NCT05258422 faze II, ki predvideva vključitev devetih bolnikov in bo preizkušala uporabo odmerka 20 Gy v eni frakciji (za razliko od dosedanjih raziskav, ki so preizkušale uporabo odmerka 25 Gy), preiskovance pa se bo spremljalo pet let po izvedbi zdravljenja (42).

Na evropski ravni se je leta 2021 začel projekt STOPSTORM, ki ga financira

Evropska unija, njegov namen pa je klinično potrditi STAR za zdravljenje refraktarne VT. Med projektom se bodo podatki preteklih raziskav zbrali v potrditveno kohortno raziskavo, standardizirali se bodo postopki zbiranja podatkov pred samim postopkom in po njem, določili se bodo protokoli za določanje tarčnega tkiva zdravljenja in odmerki ter podale usmeritve za izbiro bolnikov. Na tak način bo lahko metoda STAR napredovala v pozno fazo kliničnega preskušanja (43).

ZAKLJUČKI

STAR je obetavna metoda zdravljenja za bolnike z refraktarno VT, ki je za zdaj omejena na zdravljenje ranljivih bolnikov, ki so že izčrpali druge možnosti zdravljenja. Za zdaj obstaja še več neznank v povezavi z mehanizmom delovanja in dolgoročno učinkovitostjo ter varnostjo te metode.

LITERATURA

1. Harris P, Lysitsas D. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *BJA Educ.* 2016 Jul; 16 (7): 221–9.
2. Buttner R, Burns E. Ventricular tachycardia – monomorphic VT [internet]. [place unknown] c2023 LITFL; 2023 [citirano 2023 Feb 16]. Dosegljivo na: <https://litfl.com/ventricular-tachycardia-monomorphic-ecg-library/>
3. Aldawoodi NN, Berman JM. Ventricular tachyarrhythmias [internet]. In: Fleisher LA, Roizen MF, eds. *Essence of anesthesia practice*. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2010 [citirano 2023 May 2]. p. 379. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437717204003320>
4. Klabunde RE: Reentry [internet]. Indianapolis: Richard E. Klabunde; 2022 [citirano 2023 Feb 16]. Dosegljivo na: <https://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A008c>
5. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 2009 Jun; 6 (6): 886–933.
6. Srinivasan NT, Schilling RJ. Sudden cardiac death and arrhythmias. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018 Jun; 7 (2): 111–7.
7. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J.* 2011; 38 (2): 111–21.
8. Siedow M, Brownstein J, Prasad RN, et al. Cardiac radioablation in the treatment of ventricular tachycardia. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021 Feb; 31: 71–9.
9. Chalkia M, Kouloulis V, Tousoulis D, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation as a novel treatment approach for cardiac arrhythmias: Facts and limitations. *Biomedicines.* 2021 Oct; 9 (10): 1461.
10. Whitaker J, Zei PC, Ahmad S, et al. The effect of ionizing radiation through cardiac stereotactic body radiation therapy on myocardial tissue for refractory ventricular arrhythmias: A review. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 989886.
11. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2017 Dec; 377 (24): 2325–36.
12. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, et al. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: A single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Aug; 7 (4): 684–90.
13. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, et al. Stereotactic radiotherapy for the management of refractory ventricular tachycardia: Promise and future directions. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 108.
14. Volpato G, Compagnucci P, Cipolletta L, et al. Safety and efficacy of stereotactic arrhythmia radioablation for the treatment of ventricular tachycardia: A systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 870001.
15. Ratoša I. Uvod, zgodovina in prihodnost stereotaktičnega obsevanja. In: *Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020. p. 1–3.*
16. Ratoša I, Zobec Logar HB, But-Hadžić Jet al. Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020.
17. Ratoša I, Stanič K, Ovčariček T, et al. Oligometastatski rak. *Onkologija.* 2022 Dec. 26 (2): 22–8.
18. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm.* 2010 Jun; 7 (6): 802–10.
19. Lehmann HI, Graeff C, Simonelli P, et al. Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beams. *Sci Rep.* 2016 Dec 20; 6: 38895.
20. But-Hadžić J. Obsevanje vretenc s stereotaktično radiokirurgijo. In: *Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020. p. 23–6.*
21. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: Refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncol.* 2021 Sep; 3 (3): 343–59.
22. Galluzzi L, Vitale I, Michels J, et al. Systems biology of cisplatin resistance: Past, present and future. *Cell Death Dis.* 2014 May; 5 (5): e1257.
23. Campisi J, d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Sep; 8 (9): 729–40.

24. Lehmann HI, Deisher AJ, Takami M, et al. External arrhythmia ablation using photon beams: Ablation of the atrioventricular junction in an intact animal model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Apr; 10 (4): e004304.
25. Zhang DM, Szymanski J, Bergom C, et al. Leveraging radiobiology for arrhythmia management: A new treatment paradigm? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021 Nov; 33 (11): 723–34.
26. Antolič B, Ratoša I. Stereotaktična radioterapija za zdravljenje refraktarnih prekatnih tahikardij. In: Slovenska aritmologija 2022. Zdrženje kardiologov Slovenije; 2022 Oct 21–22; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Zdrženje kardiologov Slovenije; 2022. p. 87–88.
27. Zhang DM, Navara R, Yin T, et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun.* 2021 Sep 24; 12 (1): 5558.
28. Kiani S, Kutob L, Schneider F, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in human myocardium after stereotactic body radiation therapy for recalcitrant ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Nov; 13 (11): e008753.
29. Kautzner J, Jedlickova K, Sramko M, et al. Radiation-induced changes in ventricular myocardium after stereotactic body radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 Dec; 7 (12): 1487–92.
30. Loo BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Jun; 8 (3): 748–50.
31. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation.* 2019 Jan; 139 (3): 313–21.
32. Lee J, Bates M, Shepherd E, et al. Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for control of refractory ventricular tachycardia: initial UK multicentre experience. *Open Heart.* 2021 Nov; 8 (2): e001770.
33. Thosani A, Trombetta M, Shaw G, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for intramural basal septal ventricular tachycardia originating near the His bundle. *HearRhythm Case Rep.* 2021 Jan; 7 (4): 246–50.
34. Levis M, Dusi V, Magnano M, et al. A case report of long-term successful stereotactic arrhythmia radioablation in a cardiac contractility modulation device carrier with giant left atrium, including a detailed dosimetric analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 934686.
35. Ninni S, Gallot-Lavallée T, Klein C, et al. Stereotactic radioablation for ventricular tachycardia in the setting of electrical storm. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022 Sep; 15 (9): e010955.
36. van der Ree MH, Dieleman EMT, Visser J, et al. Non-invasive stereotactic arrhythmia radiotherapy for ventricular tachycardia: results of the prospective STARNL-1 trial. *Europace.* 2023 Mar; 25 (3): 1015–24.
37. Molon G, Gaj-Levra N, Costa A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in patients with refractory ventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J Suppl.* 2022 May; 24 (C): C248–53.
38. Herrera Siklody C, Jumeau R, Ozsahin M, et al. Causes of recurrences after stereotactic radio-ablation for refractory ventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 2020 Nov; 41 (2): ehaa946.0762.
39. Herrera Siklody C, Pruvot E, Pascale P, et al. Refractory ventricular tachycardia treated by a second session of stereotactic arrhythmia radioablation. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022 Aug; 37: 89–93.
40. Shangquan W, Xu G, Wang X, et al. Stereotactic radiotherapy: An alternative option for refractory ventricular tachycardia to drug and ablation therapy. *J Clin Med.* 2022 Jun; 11 (12): 3549.
41. ClinicalTrials.gov: Stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia management [internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065802>
42. ClinicalTrials.gov: Stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia (StAR-VT) (StAR-VT) [internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258422>
43. Cordis, European Commission: A prospective European validation cohort for stereotactic therapy of re-entrant tachycardia [internet]. Cordis, European Commission; 2021 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: <https://cordis.europa.eu/project/id/945119>

Tanja Marinko¹

Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo

Combined Treatment with Radiotherapy and Systemic Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, sistemska terapija, imunoterapija, tarčna terapija, kemoterapija, radiosenzibilizacija

Radioterapija in sistemska terapija sta skupaj s kirurgijo osnovna načina zdravljenja v onkologiji. Največkrat ju uporabljamo zaporedno, lahko pa ju kombiniramo in s sočasnim zdravljenjem dosežemo boljši učinek na tumor, kot bi ga dosegli, če bi zdravili zaporedno. Pri kombiniranem zdravljenju so toksični učinki lahko izrazitejši, kar je najpogostejša ovira za sočasno zdravljenje. Sistemsko terapijo delimo na kemoterapijo, imunoterapijo in tarčno terapijo. Najstarejša in najbolj raziskana je kombinacija radioterapije in kemoterapije. Kemoterapevtik, ki izboljša citotoksični učinek radioterapije, imenujemo radiosenzibilizator. Radiosenzibilizacija tumorskih celic omogoča boljšo lokalno kontrolo tumorja in posledično boljši izid zdravljenja. Radiokemoterapijo v klinični praksi pogosto uporabljamo za zdravljenje lokalno napredovalih solidnih tumorjev. Radioterapijo kombiniramo tudi z imunoterapijo, saj obsevanje okrepi imunski odgovor organizma. Pri kombiniranju tarčne terapije in radioterapije je potrebna previdnost, saj lahko prepleteni mehanizmi obeh zdravljenj zelo povečajo skupno toksičnost zdravljenja. V trenutnih raziskavah največji izziv in obet za prihodnost predstavlja kombinacija radioterapije in imunoterapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, systemic therapy, immunotherapy, target therapy, chemotherapy, radiosensitisation

Radiotherapy and systemic therapy are the main treatment modalities in oncology, alongside surgery. They are most often used in sequence, but can also be combined to achieve a better effect on the tumour than if they were treated in sequence. Toxic effects may be more pronounced with combination therapy, which is the most common barrier to concurrent treatment. The combination of radiotherapy and chemotherapy is the oldest and most studied. A chemotherapeutic agent that improves the cytotoxic effect of radiotherapy is called a radiosensitiser. Radiosensitisation of tumour cells allows better local control of the tumour and consequently a better treatment outcome. In clinical practice, radiochemotherapy is often used to treat locally advanced solid tumours. Radiotherapy is also combined with immunotherapy, as radiation enhances the body's immune response.

¹ Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tmarinko@onko-i.si

Caution should be taken when combining targeted therapy and radiotherapy, as the inter-related mechanisms of both treatments can greatly increase the overall toxicity of the treatment. In current research, the combination of radiotherapy and immunotherapy is the most challenging and promising option for the future.

UVOD

Radioterapija, sistemsko zdravljenje in kirurgija so tri osnovne vrste zdravljenja raka. Radioterapija in kirurgija delujeta lokalno, sistemsko zdravljenje pa deluje na celo telo. V grobem sistemsko terapijo delimo na kemoterapijo, imunoterapijo in tarčno terapijo. Zdravljenje s kemoterapijo je nespecifično, medtem ko je zdravljenje s tarčno terapijo in imunoterapijo usmerjeno na točno določene tarče na celicah.

Z radioterapijo največkrat zdravimo samostojno. Pri nekaterih tumorjih in nekaterih vrstah sistemske terapije se je izkazalo, da je kombinacija radioterapije in sistemske terapije učinkovitejša, kot pa bi bila sama radioterapija, ob tem da se toksičnost zdravljenja bistveno ne poveča oz. ostaja sprejemljiva, kljub temu da radioterapiji dodamo sočasno sistemsko zdravljenje (1).

Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo ima lahko značilno boljše preživetje kot samostojno zdravljenje z radioterapijo. Poleg tega lahko omogoča boljšo tumorsko kontrolo ter posledično operacije, ki povzročajo manj trajnih posledic, če jo uporabimo kot predoperativno zdravljenje (1–3).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN KEMOTERAPIJE

Sočasno zdravljenje z radioterapijo in kemoterapijo imenujemo radiokemoterapija. Uporabljamo jo kot samostojno zdravljenje ali pa kot pred- ali pooperativno zdravljenje. Z leti je radiokemoterapija postala standardno zdravljenje različnih lokalno napreduvalih solidnih tumorjev (1). Končni cilj kombiniranega zdravljenja je doseči

sinergistično protitumorsko delovanje obeh vrst zdravljenj, torej večje protitumorsko delovanje, kot bi ga imela sama radioterapija ob enaki dozi obsevanja. S povečanjem citotoksičnih učinkov zdravljenja se povečajo tako poškodbe tumorskih celic kot zdravih tkiv. V klinični praksi uporabljamo le kombinacije radiokemoterapije, ki tumorske celice poškodujejo bolj kot zdrava tkiva in s tem zagotavljajo še sprejemljivo toksičnost (1, 3, 4).

Delovanje radiokemoterapije opišemo z dvema različnima konceptoma: s konceptom prostorskega sodelovanja (angl. *spatial cooperation*) in konceptom sodelovanja v polju (angl. *in-field cooperation*). Koncept prostorskega sodelovanja opiše zdravljenje z radiokemoterapijo, kjer oba načina zdravljenja delujeta neodvisno in nimata skupnih mehanizmov delovanja, vsako od zdravljenj ima tudi svojo toksičnost (1, 3). Radioterapija deluje lokalno in povzroča radiotoksičnost v oz. na obsevanem področju, medtem ko kemoterapija deluje sistemsko in ima sistemske neželenе učinke (kemotoksičnost). Skupna toksičnost je večja, kot če bi s kemoterapijo in radioterapijo zdravili zaporedno. Da lahko obe vrsti zdravljenja izpeljemo s polnim predpisanim odmerkom in brez prekinitev, je pomembno in zaželeno, da se toksični profil vsakega posameznega zdravljenja ne prekriva (1, 3). Radiokemoterapija, ki deluje po konceptu prostorskega sodelovanja, lahko učinkovito zmanjša tudi oddaljene zasevke, kar so pokazale številne raziskave (1).

S konceptom sodelovanja v polju opišemo zdravljenje z radiokemoterapijo, kjer radioterapija in kemoterapija delujeta pove-

zано, prek skupnih mehanizmov na ravni molekul, celic in/ali tkiv (1). Poznamo pet glavnih mehanizmov, prek katerih lahko kemoterapija poveča učinke radioterapije, in sicer (1):

- z neposrednim povečanjem začetne poškodbe zaradi sevanja z vključitvijo zdravil v DNA,
- z zaviranjem popravljanja celic,
- s kopičenjem celic v radiosenzitivni fazi ali odstranjevanjem radiorezistentnih celic,
- z odstranjevanjem hipoksičnih celic ali
- z zaviranjem pospešene repopulacije tumorskih celic.

Če kemoterapevtik izboljša učinek radioterapije, to imenujemo radiosenzibilizacija. Lahko gre za aditiven učinek ali pa supraaditiven učinek (sinergizem). Aditiven učinek pomeni, da je citotoksičnost sočasnega kombiniranega zdravljenja taka, kot če bi s kemoterapijo in radioterapijo zdravili zaporedno. Supraaditiven učinek nasprotno pomeni, da je citotoksičnost kombiniranega zdravljenja večja, kot če bi zdravili z obema načinoma zaporedno. Kemoterapevtik lahko tudi zmanjša učinkovitost radioterapije, kar imenujemo radioinhibicija (1, 3). Tak učinek na tumor pomeni slabšo tumorsko kontrolo in ga v zdravljenju ne uporabljamo. Nasprotno pa lahko s kemoterapevtiki, ki izbirno zmanjšajo radiotoksičnost zdravih tkiv, ne vplivajo pa na tumorske celice, tumor obsevamo z višjim odmerkom sevanja in s tem omogočimo boljše tumorsko kontrolo. Pri radiokemoterapiji, ki deluje po načelu sodelovanja v polju, je v klinični praksi pomembno, da je supraaditiven učinek na tumorske celice večji kot supraaditiven učinek na zdrava tkiva, saj le tako lahko kombinirano zdravljenje v praksi izpeljemo ob še sprejemljivi toksičnosti (1).

Radiosenzibilizacija izboljša lokoregionalno tumorsko kontrolo, zato radiokemoterapijo, ki deluje po načelu sodelovanja v polju, pogosto uporabljamo kot samo-

stojno radikalno zdravljenje lokoregionalno napredovalih številnih tumorjev, kot npr. rakov prebavil, glave in vratu, pljučnega raka, rakov ženskih in moških spolov, sečil ter glioblastoma (1).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN IMUNOTERAPIJE

Cilj imunoterapije je zagnati ali ponovno zagnati samodejno delujoč protitumorski imunski cikel, vendar v takšni meri, da ne povzroča avtoimunosti. Ker ima cikel več kontrolnih točk in zaviralcev na vsaki od le-teh, je najučinkovitejši pristop selektivno tarčno delovanje na tisti člen, ki je najpočasnejši. Najpogosteje se je izkazalo, da je ta člen imunosupresija v sami tumorski stromi. Če bi pomnožili delovanje celotnega protitumorskega cikla, bi to povzročilo resne neželene učinke na normalna tkiva (5). Najdlje v razvoju in klinični uporabi so zdravila, ki vplivajo na aktivacijo limfocitov T v bezgavkah (protitelesa proti s citotoksičnimi limfociti T povezanim antigenom 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4)). Prvič so jih za klinično uporabo odobrili leta 2011 (6). Njim so sledila protitelesa proti receptorjem na limfocitih T, imenovanih receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), ali ligandom v tumorski stromi, ki preprečujejo delovanje limfocitov T, imenovanih ligand 1 receptorja programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1). Imunoterapijo se uporablja v uveljavljenem zdravljenju številnih tumorjev, kot npr. melanoma, pljučnega raka, kožnega raka, raka glave in vratu, tumorjev ledvic in raka dojke (6).

Radioterapija vpliva tako na tumorske celice kot na stromalne celice v okolici tumorja. Poškodbe rakavih celic, ki jih povzroči sevanje, izpostavijo za tumor značilne antigene in jih naredijo vidne za imunski odziv. Prek tega mehanizma obsevanje spodbudi aktivacijo citotoksičnih limfocitov T in sproži imunski odgovor, ki povzroči

imunogeno celično smrt. Poleg navedenega mehanizma sevanje spodbujajoče deluje na imunski odgovor tudi prek uravnavanja tumorskega mikrookolja, s katerim olajša vpoklic in vstop imunskih celic v okolico tumorja (6–9).

Spodbujajoč vpliv radioterapije na imunski odgovor je razlog za kombiniranje obsevanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, saj s to kombinacijo imunski odgovor še bolj okrepimo in s tem omogočimo, da imunski sistem odstrani kar največ tumorskih celic. Pri kombiniranem zdravljenju z radioterapijo in imunoterapijo so raziskave pokazale tudi redke, t. i. daljnotarčni (abskopalni) učinek, ki pomeni izrazito zmanjšanje zasevkov tumorja izven obsevanega področja, ki se pojavi po obsevanju primarnega tumorja (10). V mehanizmu so vpleteni limfociti T. Kombinacija imunoterapije in radioterapije ima torej sinergistični lokalni in sistemski učinek (6). Raziskave še proučujejo, na kakšen način bi dosegli kar največjo učinkovitost te obetavne kombinacije. Proučujejo npr. različne odmerke sevanja in različne sheme zdravljenja z imunoterapijo; tako predstavlja kombinacija radioterapije in imunoterapije velik izziv za prihodnost. Prav tako še ni povsem jasno, ali je imunoterapija glede na biološki mehanizem delovanja radiosenzibilizator (6). Vsekakor pa je z raziskavami potrjeno, da radioterapija poveča učinek imunoterapije (6, 10).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN TARČNE TERAPIJE

Radioterapija je najučinkovitejša citotoksična terapija, ki jo imamo na voljo za zdravljenje lokaliziranih solidnih tumorjev. V zadnjih 20 letih je doživela izjemen tehnološki razvoj, vse od tridimenzionalnega konformnega načina obsevanja (angl. *three-dimensional conformal radiation therapy*, 3D CRT) pa do tehnično izjemno zahtevnih in natančnih tehnik obsevanja, kot so intenzitetno modulirajoče obsevanje (angl. *inten-*

sity-modulated radiation therapy, IMRT), volumetrično ločno obsevanje (angl. *volumetric-modulated arc therapy*, VMAT) in stereotaktično obsevanje (11). Nove tehnike obsevanja omogočajo, da zdrava tkiva zelo dobro zaščitimo pred sevanjem in povzročamo kar najmanj neželenih učinkov zdravljenja z obsevanjem, kar je zelo pomembno tudi, če obsevanju sočasno priključimo še sistemsko terapijo, saj je tako prispevek radioterapije zaradi sodobnih načinov obsevanja k skupni toksičnosti manjši. Sočasno z razvojem radioterapije so v standardne sheme zdravljenj tumorjev v zadnjih dveh desetletjih prihajala nova in nova tarčna zdravila. Tarčno zdravilo je usmerjeno k točno določeni tarči, ki se lahko nahaja tako na tumorskih kot na normalnih celicah (12, 13). Po mehanizmu delovanja gre v grobem za dve skupini zdravil: (1) monoklonska protitelesa in (2) t. i. majhne molekule (14). Skupino monoklonskih protiteles sestavljajo protitelesa, usmerjena proti različnim molekulam, kot sta npr. žilni endotelni rastni faktor (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (protitelesa proti VEGF) in receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) (protitelesa proti HER2). Skupino malih molekul sestavljajo številni zaviralci, kot npr. zaviralci kinaze sesalske tarče rapamicina (angl. *mammalian/mechanistic target of rapamycin*, mTOR), zaviralci receptorja epiteljskega ravnega dejavnika (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), zaviralci anaplastične limfomske kinaze (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) in zaviralci encima poli adenosin-5'-difosfat-riboza polimeraza (angl. *poly adenosine-5'-diphosphate-ribose polymerase*, PARP). Obe skupini zdravil posegata v ključne signalne poti, ki tumorskim celicam omogočajo rast in razmnoževanje, ter na ta način zavirata napredovanje raka-ve bolezni (15). Tarčna zdravila se pogosto vpletajo v mehanizem delovanja radioterapije. Tako npr. blokada EGFR-signalne poti

deluje radiosenzibilizirajoče in poveča protitumorski učinek obsevanja (15). Nasprotno pa se lahko signalna pot in mehanizem delovanja radioterapije prepletata, a raziskave povečanega protitumorskega učinka kombiniranega zdravljenja ne pokažejo (16). Toksičnost sočasnega zdravljenja s tarčnimi zdravili in obsevanjem je lahko visoka, v teh primerih zdravimo zaporedno oz. med obsevanjem tarčno zdravljenje začasno prekinemo. Sodobne smernice in priporočila dovoljujejo sočasno obsevanje ob tarčnem zdravljenju z npr. zaviralci EGFR, ALK in mTOR-kinaze, medtem ko zaviralce PARP med zdravljenjem z obsevanjem prekinemo (14, 17).

ZAKLJUČKI

Sočasno zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo ima zaradi prepletenih mehanizmov delovanja pogosto večji učinek na tumor, kot bi ga imelo vsako zdravljenje posebej, in zato prinaša boljše rezultate zdravljenja, tako v boljši lokalni tumorski kontroli kot v daljšem preživetju. Med najnovejšimi vrstami sistema zdravljenja je v kombinaciji z radioterapijo še posebno obetavna imunoterapija, ki v raziskavah s tega področja trenutno predstavlja tudi največji izziv.

LITERATURA

1. Rallis KS, Ho Lai You T, Sideris M. Chemoradiotherapy in cancer treatment: Rationale and clinical applications. *Anticancer Res.* 2021; 41 (1): 1–7.
2. McRee AJ, Cowherd S, Wang AZ, et al. Chemoradiation therapy in the management of gastrointestinal malignancies. *Future Oncol.* 2011; 7 (3): 409–26.
3. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – General principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4 (2): 86–100.
4. Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2004; 9 (6): 414–20.
5. Grašič-Kuhar C. Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka. *Onkologija.* 2017; 21 (2): 6–11.
6. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: Current challenges and future directions. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 185.
7. Jiang W, Chan CK, Weissman IL, et al. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends Cancer.* 2016; 2 (11): 638–45.
8. Frey B, Rückert M, Deloch L, et al. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017; 280 (1): 231–48.
9. Son CH, Fleming GF, Moroney JW. Potential role of radiation therapy in augmenting the activity of immunotherapy for gynecologic cancers. *Cancer Manag. Res.* 2017; 9: 553–63.
10. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: Current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol.* 2012; 2: 153.
11. Schaue D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12 (9): 527–40.
12. Guimond E, Tsai CJ, Hosni A, et al. Safety and tolerability of metastasis-directed radiation therapy in the era of evolving systemic, immune, and targeted therapies. *Adv Radiat Oncol.* 2022; 7 (6): 101022.
13. Beddok A, Cottu P, Fourquet A, et al. Combination of modern radiotherapy and new targeted treatments for breast cancer management. *Cancers.* 2021; 13 (24): 6358.
14. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: Systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (3): e121–32.
15. Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. Combining radiotherapy with targeted therapies in non-small cell lung cancer: Focus on anti-EGFR, anti-ALK and anti-angiogenic agents. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10 (4): 2032–47.
16. Glorieux M, Dok R, Nuyts S. The influence of PI3K inhibition on the radiotherapy response of head and neck cancer cells. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 16208.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; c2023 [citirano 2023 Jul 4]. Dosegljivo na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

Prispelo 5. 7. 2023

Cvetka Grašič Kuhar¹, Katrina Mencin²

Nova skupina zdravil v onkologiji: konjugati protitelesa in zdravila

A New Group of Drugs in Oncology: Antibody-Drug Conjugates

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: konjugat protitelesa in zdravila, vezni člen, učinkovina, sosedski učinek

Cilj onkološkega zdravljenja je čim učinkoviteje uničiti tumorske celice in pri tem povzročiti čim manj neželenih učinkov na zdrava tkiva in organe. To je mogoče doseči le s strategijo, ki vključuje tarčno zdravljenje, še posebej, če so tarče v tumorju drugačne kot v normalnih zdravih tkivih. Konjugati tarčnega protitelesa in zdravila imajo preko povezovalnega člena vezano zdravilo (kemoterapevtik). Tak konjugat ima dvojno vlogo: zavra prekomerno aktivacijo receptorja, na katerega se veže, in obenem omogoča tarčno dostavo kemoterapevtika v rakavo celico. Na ta način so sistemski neželeni učinki kemoterapevtika manjši, učinek na rakavo celico pa večji. Opisujejo pa tudi nov, t. i. sosedski učinek, ki se kaže v terapevtskem učinku na sosednje rakave celice, ne glede na izraženost receptorja za protitelo. Poznamo že več tovrstnih zdravil. Značilno zanje je, da so zelo učinkovita tudi takrat, ko so bolniki že bili predhodno obsežno zdravljeni.

ABSTRACT

KEY WORDS: antibody-drug conjugate, monoclonal antibody, linker, payload, bystander effect

The aim of cancer treatment is to destroy tumour cells as efficiently as possible, while causing as few side effects as possible to healthy tissues and organs. This can only be achieved with a strategy that includes targeted therapy, especially if the targets in the tumour are different from those in normal healthy tissues. The antibody-drug conjugates have the drug bound via a linker to a target antibody. Such a conjugate has a dual role: it inhibits the over-activation of the target receptor and, at the same time, allows targeted delivery of the cytostatic to the cancer cell. In this way, the systemic side effects of the cytostatic are reduced, and the effect on the cancer cell is increased. However, a new effect, the so-called bystander effect, has also been described, which results in a therapeutic effect on neighboring cancer cells, irrespective of the expression of the antibody receptor. Several drugs of this type are already known. Typically, they are highly effective even when patients have already been extensively pre-treated.

¹ Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; cgrasic@onko-i.si

² Katrina Mencin, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

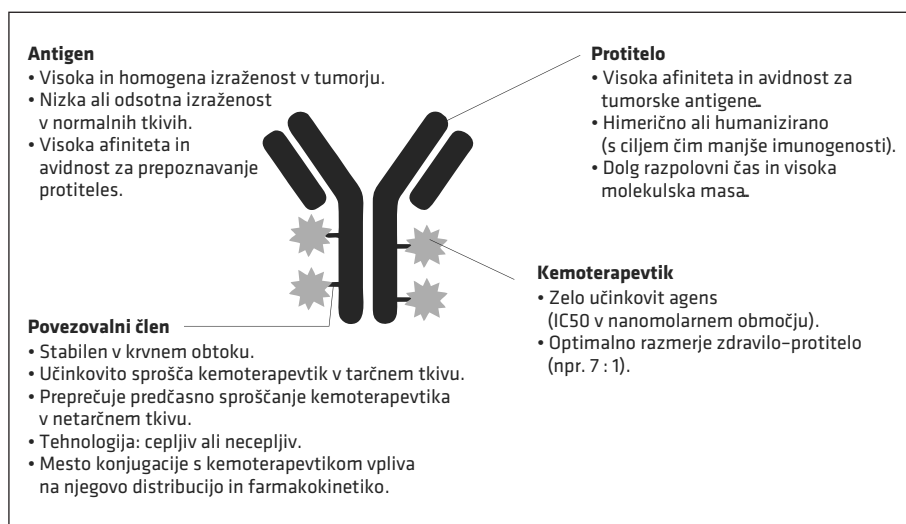
UVOD

Klasično zdravljenje s kemoterapijo ima omejitve zaradi ozkega terapevtskega okna in pojava rezistence na zdravljenje. Poleg tega je nespecifično in deluje na vse hitro deleče se celice, tako tumorske kot tudi zdrave celice, kar vodi v neželene učinke, kot so izpadanje las, zavora kostnega mozga in različni vplivi na kožo in sluznice (1). Bolj usmerjeno protitumorsko zdravljenje je možno z razvojem tarčnih zdravil, med katere sodijo velike molekule (monoklonska protitelesa), usmerjena proti prekomerno izraženim receptorjem na membrani neoplastičnih celic ali tumorskem žilju, in male molekule (selektivni zaviralci beljakovinskih kinaz), ki posegajo v znotracelične signalne poti ali angiogenezo. Učinek tarčne terapije se odraža v spremembi signalne poti v rakavi celici ali aktivaciji imunskega sistema za prepoznavo rakave celice. Tarčna zdravila imajo manj nespecifičnih neželenih učinkov kot kemoterapija (2). Nadaljnji razvoj je šel v smeri, ki združuje prednosti obeh načinov zdravljenja: tarčna dostava kemoterapevtika na mesto

tumorja. S tem se poveča učinkovitost kemoterapije, medtem ko je njena sistemsko toksičnost zaradi nizke sistemske izpostavljenosti nizka (3). Tako je nastala nova skupina zdravil, ki jih poimenujemo konjugati monoklonskega protitelesa in zdravila (angl. *antibody-drug conjugate*, ADC).

ZGRADBA KONJUGATA MONOKLONSKEGA PROTITELESA IN ZDRAVILA

Idealno ADC-zdravilo je sestavljeno iz treh pomembnih členov: 1. monoklonskega protitelesa, ki je visoko selektivno za antigen, le-ta pa je tipičen za tumor, 2. povezovalnega člana (angl. *linker*), ki je stabilen v krvnem obtoku, vendar se hitro cepi na mestu prisotne tarče, ter 3. kemoterapevtika, ki predstavlja izjemno toksičen tovor oz. »bojno glavo« (3–5). Po vezavi na specifičen receptor vstopi ADC v notranjost celice (internalizacija v endosom), šele nato se škodljivi tovor sprosti in povzroči njeno smrt. Kljub temu da je molekularna zasnova ADC jasna, je razvoj učinkovitih ADC zelo zahteven. Prva generacija ADC je



Slika 1. Prikaz strukture konjugata protitelesa in zdravila ter glavne značilnosti antigena in posameznih komponent ADC. Povzeto po Chau in sod. (3). ADC – konjugat protitelesa in zdravila (angl. *antibody-drug conjugate*), IC50 – srednja zaviralna koncentracija (angl. *half maximal inhibitory concentration*).

vsebovala mišja monoklonska protitelesa, na katera so bili kovalentno vezani kemoterapevtiki. Učinkovitost je bila slaba zaradi neoptimalne izbire tarče, slabe potentnosti in imunogenosti na mišja protitelesa (6). Naslednja generacija ADC je učinkovitejša, saj vsebuje človeška (ali humanizirana) protitelesa, selektivnejše tarče, stabilnejše povezovalne člene ter večjo potentnost škodljivega tovara, ki se sprosti znotraj celice (3–5, 7). Na sliki 1 je prikazana struktura ADC in pomembne lastnosti posameznih členov.

Antigen, ki ga uporabimo kot tarčo za monoklonsko protitelo, mora biti visoko izražen na zunajcelični površini celice, saj se mora kompleks ADC, ki je vezan na tarčni antigen, preko receptorsko posredovane endocitoze internalizirati. Idealni antigen mora biti razporejen homogeno po površini tarčne celice in biti specifičen samo za tumorsko tkivo ter nizko izražen na zdravih tkivih, da se čim bolj omeji neželene učinke (torej izven tumorja) (5). Kljub temu beležimo t. i. učinek na sosednje celice – učinek očividca (angl. *bystander effect*), kjer gre za ubijanje celic blizu tarčnih tumorskih celic zaradi prelivanja kemoterapevtika v okolico (8). Sam antigen se prav tako ne sme izločati v krvni obtok, saj se lahko v tem primeru nanj vežejo plazemski ADC, kar zmanjša količino ADC, ki je na voljo za vezavo na antigene na tumorju (3–5).

Kemoterapevtik

Kemoterapevtik je končni efektorski člen slehernega ADC. Gre za bojno glavo ADC, ki je močno potentna (srednja zaviralna koncentracija (angl. *half maximal inhibitory concentration*, IC50) < 1 nmol/l). Kemoterapevtiki, doslej uporabljeni v ADC, delujejo preko poškodb DNA (duokarmicini, kalihemicini, pirolobenzodiazepini) ali zavarjanja tubulina (zavirajo polimerizacijo mikrotubulov) ali SN-38 (aktivni metabolit irinotekana). Pri izbiri vrste tovara odloča njegova prilagodljivost za konjugacijo

s povezovalnim členom, vodotopnost (ADC se aplicirajo intravensko) in dolgotrajna stabilnost (dolga razpolovna doba) v cirkulaciji (3–5, 9).

Povezovalni člen

Povezovalni člen povezuje kemoterapevtik z monoklonskim protitelesom in prispeva k stabilnosti ADC v sistemski cirkulaciji (prepreči razpad ADC že v plazmi in omogoči hitro odcepitev kemoterapevtika v tumorski celici po internalizaciji). Kemična sestava povezovalnega člena in mesto konjugacije sta bistvenega pomena za učinkovitost ADC (3–5, 10). Glede na mehanizem sproščanja toksičnega tovara delimo povezovalne člene v dve skupini – na cepljive in necepljive. Cepljivi povezovalni členi sprostijo toksično komponento glede na določene fiziološke pogoje tumorskega tkiva in njegove okolice: npr. nizek pH (kislinsko labilni povezovalni členi), prisotnost encimov (proteaze, npr. katepsin B v določenih tumorjih) ali visoka koncentracija glutathiona (disulfidni povezovalni členi se v stiku z glutationom reducirajo, pri tem se kemoterapevtik odcepi). Na ta način čim večji delež ADC pride do tarčnega tkiva (10). Necepljivi povezovalni členi za razliko od cepljivih oddajo kemoterapevtik šele pri popolni lizosomski razgradnji in so kot taki najstabilnejši v krvni plazmi, imajo najdaljšo razpolovno dobo ter najmanj sistemskih stranskih učinkov (5, 10).

MEHANIZEM DELOVANJA

ADC se aplicirajo intravensko. Po vezavi na antigen pride do internalizacije kompleksa antigen-ADC z endocitozo ali pinocitozo, čemur sledi oblikovanje zgodnjega endosoma. V endosomih prevladuje kislo okolje, ki spodbuja vezavo protitelesa (dela ADC) na Fc-receptorje v endosomu. Vezan ADC se reciklira nazaj na površino celice in se odcepi v zunajcelično tekočino. ADC, ki imajo cepljive vezne člene, odcepijo kemoterapevtik že v zgodnjem ali poznem endosomu,

medtem ko tisti ADC z necepljivimi povezovalnimi členi potrebujejo kompleksno proteolitično razgradnjo na naslednji stopnji v lizosomih. Nazadnje pride do sprostitve kemoterapevtika v citoplazmo in njegovo vezavo bodisi na mikrotubule ali DNA, kar posledično sproži celično smrt (5, 11). Del učinka je tudi na račun učinka prelivanja kemoterapevtika na sosednje celice (npr. taki z nizko molekulsko maso, hidrofobni in nepolarni, saj lažje prehajajo celično membrano) (7, 12). V nekaterih primerih je ta lastnost zaželeno, saj je mnogo solidnih tumorjev heterogenih pri količini izražanja tarčnega antigena in tako lahko omogočimo širše delovanje ADC.

Nekatera ADC ne potrebujejo popolne internalizacije za delovanje in se posledično sproščanje kemoterapevtika lahko zgodi že zunaj celice (13).

INDIKACIJE

Raziskave z ADC so v zadnjih letih pomenile preboj, saj gre za zelo učinkovito zdravljenje pri bolnikih z zelo napredovalimi razsejanimi solidnimi raki in limfomi. Prikaz nekaterih registriranih ADC je v tabeli 1. Februarja 2023 je s strani Ameriške agencije za zdravila bilo odobrenih že 13 produktov ADC, več 100 jih je še v kliničnih raziskavah. V tabeli 1 je prikazanih pet odobrenih ADC, ki so v klinični uporabi (3).

Tabela 1. Prikaz nekaterih konjugatov zdravila in protitelesa. CD – membranski označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*), IgG1 – imunoglobulin podrazreda G1, HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), TROP2 – s tumorji povezan signalni prenašalec kalcija (angl. *tumor associated calcium signal transducer 2*).

Ime zdravila	Tarča	Protitelo	Povezovalni člen	Kemoterapevtik	Indikacija	Neželeni učinki
Brentuximab vedotin	CD30	himerni IgG1	cepljiv, razcepijo ga proteaze	monometil avristatin E (MMAE)	hodkinov limfom, CD30+ limfomi	anemija, nevtropenija, senzorična nevropatija, pireksija, bruhanje, driska
Polatuzumab vedotin-piiq	CD79b	humanizirano IgG1	cepljiv, razcepijo ga proteaze	monometil avristatin E (MMAE)	B-celični limfomi	anemija, nevtropenija, senz. nevropatija, pireksija, bruhanje, driska, pljučnica
Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	HER2	humanizirano IgG1	necepljiv, tioetrski	DM1	HER2 + rak dojke	trombopenija, povišane transaminaze, mišične bolečine, glavobol, oslabelost
Trastuzumab derukstekan	HER2	humanizirano IgG1	cepljiv, tetrapeptidni	inhibitor topoizomeraze I-derukstekan	HER2-pozitiven rak (rak dojke in drugi solidni raki)	nevtropenija, intersticijska pljučna bolezen, infuzijska reakcija
Sacituzumab govitecan	TROP2	humanizirano IgG1	necepljiv, kovalenten, s hidrolizo se razcepi	SN-48 (aktivni metabolit irinotekana)	trojno negativen rak dojke	driska, nevtropenija, slabost, bruhanje

NEŽELENI UČINKI

Med neželenimi učinki prevladujejo hematološki neželeni učinki (nevtropenija, trombocitopenija in anemija) in splošni neželeni učinki (slabost, utrujenost, glavobol). Možne so tudi infuzijske reakcije (zaradi monoklonskega člena). Nekateri ADC imajo specifične neželene učinke (npr. pri sacituzumab govitecanu driska, pri trastuzumab derukstekanu v 15–20 % tveganje intersticijske pljučne bolezni).

ZAKLJUČKI

ADC so zelo učinkovita nova skupina zdravil, ki imajo sicer precej neželenih učinkov,

ki pa so obvladljivi. Pričakujemo premik indikacij za zdravljenje z ADC: medtem ko se danes uporabljajo za zdravljenje v poznih linijah zdravljenja napredovalih solidnih rakov in limfomov, se bodo v prihodnosti uporabljali v zgodnejših linijah razsejane bolezni ali celo pri zgodnjih (nerazsejanih) raki. Nadaljnji razvoj teži k visoko specifičnim protitelesom (tudi imunomodulatornim), optimalnim povezovalnim členom in še učinkovitejšim kemoterapevtikom ali kombinaciji dveh kemoterapevtikov v enem ADC, vse z namenom boljše učinkovitosti in preprečevanja rezistence na zdravljenje.

LITERATURA

1. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68 (21): 8643–53.
2. Grašič Kuhar C. Tarčna terapija raka. *Med Razgl* 2018; 57 (1): 83–97.
3. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019; 394 (10200): 793–804.
4. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Molecules*. 2020; 25 (20): 4764.
5. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov*. 2023; 22 (8): 641–61.
6. Hoffmann RM, Coumbe BGT, Josephs DH, et al. Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs). *Oncoimmunology*. 2017; 7 (3): e1395127.
7. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): e254–62.
8. Staudacher AH, Brown MP. Antibody drug conjugates and bystander killing: Is antigen-dependent internalisation required? *Br J Cancer* 2017; 117 (12): 1736–42.
9. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102 (4): 1458–65.
10. Jain N, Smith SW, Ghone S, et al. Current ADC linker chemistry. *Pharm Res* 2015; 32 (11): 3526–40.
11. Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* 2015; 35 (4): e00225.
12. Giugliano F, Corti C, Tarantino P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: Fact or fiction? *Curr Oncol Rep* 2022 (7): 809–17.
13. Tolcher AW. Antibody drug conjugates: The dos and don'ts in clinical development. *Pharmacol Ther* 2022; 240: 108235.

Prispelo 19. 7. 2023

Alen Hadžić¹, Lučka Boltežar²

Terapija z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenскими receptorji (CAR-T)

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: imunoterapija, adoptivna T-celična terapija, himerni antigenški receptor, CAR-T, B-celični limfom

Terapija z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenскими receptorji, je podvrsta imunoterapije, natančneje adoptivne T-celične terapije, ki se je razvila z namenom tarčnega in specifičnega uničenja rakavih celic. V prispevku predstavljamo pregled strukture, delovanja in izdelave CAR-T, trenutne rezultate zdravljenja s CAR-T pri nekaterih hematoloških rakih in solidnih tumorjih, najpogostejše stranske učinke in osnove odpornosti na zdravljenje s CAR-T.

ABSTRACT

KEY WORDS: immunotherapy, adoptive T-cell therapy, chimeric antigen receptor, CAR-T, B-cell lymphoma

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is a subtype of immunotherapy, more specifically adoptive T-cell therapy, which has been developed to target and specifically eliminate cancer cells. In this paper, we review the structure, function and manufacturing of CAR-T, the current use of CAR-T in some haematological malignancies and solid tumours, the most common side-effects of CAR-T, and the basis of resistance to CAR-T therapy.

¹ Alen Hadžić, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; alenhadzic03@gmail.com

² Doc. dr. Lučka Boltežar, dr. med., Oddelek za zdravljenje limfomov, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

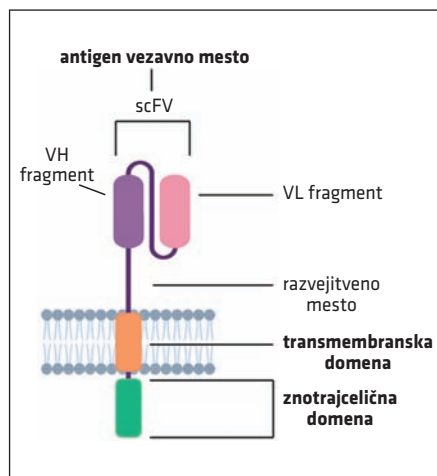
Ena izmed poglavitnih lastnosti rakavih celic je pobeg imunskemu odzivu. Preko avtokrinega kot tudi parakrinega delovanja z izločanjem citokinov si namreč rakave celice preoblikujejo mikrookolje in spremenijo lastno znotrajcelično signalizacijo, kar jim omogoča ugodne pogoje za proliferacijo, neovirano s strani imunskega sistema. To je vodilo v intenziven razvoj imunoterapije, katere cilj je ponovno vzpostaviti normalen imunski odziv proti rakavim celicam (1). Kot učinkovita se je kmalu izkazala imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, s katero spodbujamo aktivacijo in citotoksično delovanje limfocitov T (2). Ta pa ima tudi svoje ovire, saj je pogosto v imunski pobeg vključena tudi okrnjena prepoznavna antigenov na površini rakavih celic (1, 3). V ta namen se je razvila podvrsta imunoterapije, ki jo imenujemo adoptivna T-celična terapija. Temelji na gensko spremenjenih limfocitih T, ki so ciljano usmerjeni v imunski odziv proti točno določenemu antigenu (4). Razvoj takšne terapije je omogočilo gensko inženirstvo, s katerim spodbudimo sintezo in izražanje himernega antigenskega receptorja (angl. *chimeric antigen receptor*, CAR) na površini limfocitov T. Takšnim limfocitom pravimo limfociti T, gensko spremenjeni s himernimi antigenskimi receptorji (angl. *chimeric antigen receptor T cells*, CAR-T), in predstavljajo osnovo za razvoj zdravljenja raka s terapijo CAR-T.

HIMERNI ANTIGENSKI RECEPTORJI Struktura himernih antigenskih receptorjev

CAR so rekombinantni antigenski receptorji, ki vsebujejo hkrati antigen vezočo domeno in limfocit T aktivirajočo domeno, zaradi česar jih imenujemo himerni receptorji. Lahko jih umetno sintetiziramo in določamo njihovo specifičnost. S poznavanjem za posamezne rakave celice specifičnih antigenov lahko sintetiziramo CAR, namenjene

tarčnemu prepoznavanju izbranih celic (5). Sestavljen je iz treh glavnih podenot: antigen vezavnega mesta, transmembranske domene in znotrajcelične domene (slika 1) (4–7).

Antigen vezavno mesto tvori enoverižni variabilni fragment (angl. *single chain variable fragment*, scFV), ki je sestavljen iz variabilnih fragmentov težke in lahke verige monoklonskih protiteles (angl. *variable light*, VL; *variable heavy*, VH). Antigen vezavno mesto je tisto, ki določi specifičnost in afiniteto receptorja za posamezen epitop antigena in je ključno pri sintezi CAR. S spreminjanjem afinitete scFV do epitopa lahko pomembno vplivamo na funkcijo in dogajanje s CAR-T, saj vezava z različno afiniteto vodi do različnih znotrajceličnih odzivov CAR-T, poleg tega pa je od strukture scFV odvisna stabilnost CAR na površini CAR-T (5, 7, 8). Antigen vezavno mesto je s transmembransko domeno povezano preko t. i. razvejitvenega mesta (angl. *hinge region*) (slika 1). Z uporabo različno dolgih razvejitvenih mest uravnavamo fleksibilnost



Slika 1. Struktura himernega antigenskega receptorja. scFV – enoverižni variabilni fragment (angl. *single chain variable fragment*), VH – variabilni fragment težke verige monoklonskih protiteles (angl. *variable heavy*), VL – variabilni fragment lahke verige monoklonskih protiteles (angl. *variable light*).

antigen vezavnega mesta CAR, s tem pa vplivamo na dostop do antigena, kar ima lahko pomembne *in vivo* posledice (8–10). Transmembranska domena služi predvsem sidranju CAR v membrano limfocita T, zato izbira strukturno različnih transmembranskih domen biološko najmanj vpliva na funkcijo CAR-T. Znotrajcelična domena je odgovorna za prenos signala po vezavi antigena na CAR, torej za efektorsko funkcijo CAR-T. V uporabi so CAR-T različnih generacij, ki se razlikujejo v zgradbi znotrajcelične domene.

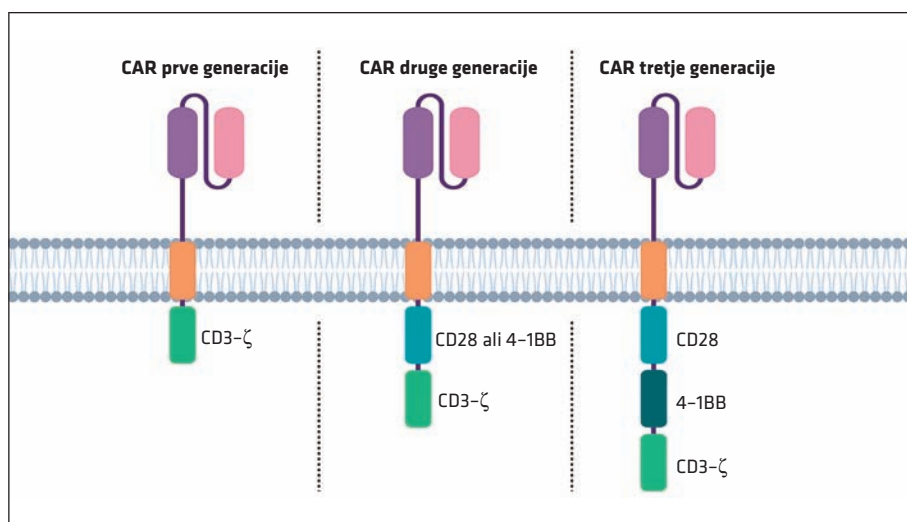
CAR prve generacije uporabljajo za znotrajcelično signalizacijo CD3- ζ (zeta) (slika 2). Gre za podenoto kompleksa CD3, ki je v limfocitih T odgovoren za prenos signala po vezavi antigena na T-celični receptor (TCR) (5, 6, 8, 11, 12). Za najbolj učinkovito delovanje limfocitov T oz. CAR-T pa se je izkazala še uporaba dodatne signalizacije z dodatno podenoto znotrajcelične domene. Na ta način lahko z dodatnim odzivom spodbudimo CAR-T k tvorbi vnetnih citokinov, zmanjšamo tonično signalizacijo (signalizacija brez vezave antigena), spodbudimo klonalno ekspanzijo ob aktivaciji (interlev-

kin-2 (IL-2), glavni rastni dejavnik za limfocite T) in podaljšamo čas delovanja CAR-T (čas do disfunkcije limfocita T).

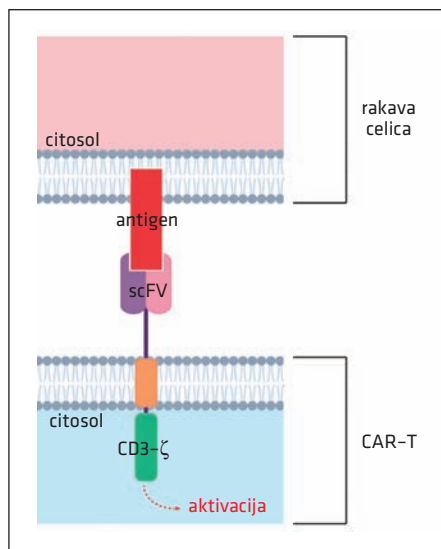
CAR druge generacije vsebujejo poleg CD3- ζ na znotrajcelični domeni še kostimulacijo podenoto; bodisi CD28 bodisi 4-1BB, CAR tretje generacije pa vsebujejo obe omenjeni podenoti (slika 2). Dodajanje četrte (CAR četrte generacije) oz. prilaganje obstoječih kostimulacijskih podenot in njihov vpliv na učinkovitost in stranske učinke zdravljenja s CAR-T je tema mnogih raziskav (6–8, 13).

Delovanje himernih antigenih receptorjev

CAR imajo pri CAR-T podobno funkcijo kot TCR na nespremenjenih limfocitih T. Ob vezavi na antigen sprožijo kaskado znotrajceličnih reakcij, ki je odgovorna za efektorsko funkcijo limfocitov T oz. CAR-T (slika 3) (6). Ima pa prepoznavo antigena s CAR kar nekaj prednosti pred klasično prepoznavo s TCR. Je namreč neodvisna od predstavitve antigena na površini rakavih celic s kompleksom tkivne skladnosti 1 (angl. *major histocompatibility complex-1*, MHC-I), kar



Slika 2. Različne generacije himernih antigenih receptorjev. CAR – himerni antigeni receptor (angl. *chimeric antigen receptor*), CD – membranski označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*).



Slika 3. Prepoznavna rakave celice s himernim antigenimskim receptorjem. scFV – enoverižni variabilni fragment (angl. *single chain variable fragment*), CD – membranski označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*), CAR-T – limfocit T, spremenjen s himernim antigenimskim receptorjem (angl. *chimeric antigen receptor T cells*, CAR-T).

predstavlja eno ključnih prednosti terapije CAR-T, saj s prilagajanjem limfocitov T tako združimo komponente prirojenega in pridobljenega imunskega odziva (osnovna lastnost prirojenega imunskega odziva je od MHC-I neodvisen imunski odziv, medtem ko je glavna pridobitev pridobljenega imunskega odziva specifičen imunski odziv proti točno določenemu antigenu). Poleg tega je spekter strukturno različnih epitopov (antigenov), ki jih lahko CAR prepozna, širši od spektra epitopov TCR. Tako lahko CAR-T tarčno usmerimo proti antigenom na površini rakavih celic, ki jih limfociti T ne bi mogli prepoznati. Tudi disfunkcija limfocita zaradi dolgotrajne aktivacije z antigenom nastopi pri CAR-T kasneje kot pri nespremenjenih limfocitih T (6, 7, 14, 15).

Postopek priprave terapije CAR-T

CAR-T sintetiziramo iz bolnikovih lastnih celic. Iz krvi izoliramo levkocite, nato pa

med njimi izoliramo limfocite T in jih v nadzorovanem okolju (citokini, aktivatorji in koaktivatorji) v kulturi gojimo do zrelosti. Sintezo CAR spodbudimo z vnosom gena za CAR v DNA limfocitov T. V ta namen uporabljamo predvsem retrovirusne in lentivirusne sisteme vektorskega vnosa, redkeje nevirusne sisteme, v raziskavah pa proučujejo tudi možnosti uporabe različnih vrst neposrednega genomskega urejanja. Ko limfociti T začnejo sintetizirati in izražati CAR, jih namnožimo in pripravimo za uporabo. Pred uporabo CAR-T mora bolnik večinoma prejeti še limfodeplecijsko kemoterapijo, saj z zmanjšanjem obstoječih limfocitov povišamo možnosti za preživetje vnesenih CAR-T. Terapija CAR-T poteka v enkratnem odmerku (včasih je lahko razdeljena na 2–3 dni), v čemer se bistveno razlikuje od drugih oblik sistemskega zdravljenja, pri katerih poteka zdravljenje običajno v ciklih na nekaj tednov (8, 14–17).

KLINIČNA UPORABA CAR-T

Klinično se je terapija s CAR-T izkazala za zelo učinkovito pri nekaterih vrstah levkemij in limfomov, prav tako pa potekajo raziskave na več vrstah solidnih tumorjev. V Sloveniji je v času pisanja terapija s CAR-T v uporabi pri akutni B-limfoblastni levkemiji (angl. *B-cell acute lymphoblastic leukaemia*, B-ALL) in difuznem velikoceličnem B-celičnem limfomu, uporaba v zdravljenju hematoloških rakavih bolezni pa se hitro širi (18–21). V svetu je za klinično uporabo registriranih šest produktov CAR-T: axicaptagene ciloleucel, brexucaptagene autoleucel, tisagenlecleucel, lisocaptagene maraleucel, idecabtagene vicleucel in ciltacaptagene autoleucel. V Sloveniji je na voljo le Novartisov preparat tisagenlecleucel s tovarniškim imenom Kymriah® (18, 22). Ena pomembnih omejitev zdravljenja s CAR-T je visoka cena produkta, kar omejuje njihovo širšo uporabo v številnih državah.

Akutna B-limfoblastna levkemija

Pri B-ALL kaže terapija s CAR-T dober odziv na zdravljenje že več kot deset let. Učinkovitost terapije so dokazali tako pri odrasli kot pediatrični populaciji (18, 23, 24). Leta 2010 so Brentjens in sodelavci v klinični raziskavi faze 1 pri bolnikih s ponovitvami B-ALL uporabili CAR-T, usmerjene proti CD19, ki jo izražajo zreli limfociti B in vsi njihovi predhodniki (25). Leta 2018 so poročali o dolgoročnih izidih omenjene raziskave, v kateri je 53 bolnikov z B-ALL prejelo aplikacijo CAR-T, od tega so popolni odgovor na zdravljenje dosegli pri kar 83 % vključenih bolnikov (24). V času pisanja je na voljo več podobnih raziskav, ki poročajo o dolgoročnih učinkih zdravljenja

na večjih populacijah bolnikov (tj. čas spremljanja več kot eno leto in vključenih vsaj 20 bolnikov) (tabela 1) (18). V navedenih raziskavah so vključevali bolnike, ki so imeli ponovitve B-ALL oz. refraktorno B-ALL in so prestali že vsaj dva reda sistemskega zdravljenja (20). V večini raziskav so popolni odgovor na zdravljenje (popolno remisijo brez minimalne rezidualne bolezni) dosegli pri 70–80 % bolnikov. Srednje preživetje brez bolezni se med raziskavami zelo razlikuje. Vzrok temu je verjetno velika heterogenost skupin vključenih bolnikov (še posebej po starosti), pomembne pa so tudi razlike v prejemanju nadaljevalnega (konsolidacijskega) zdravljenja – alogene (darovalec je ožji sorodnik) presaditve

Tabela 1. Uporaba terapije s CAR-T pri bolnikih z akutno B-celično limfoblastno levkemijo (18). EFS – preživetje brez dogodka (angl. *event-free survival*), RFS – preživetje brez ponovitve bolezni (angl. *relapse-free survival*).

Raziskava (leto objave)	Populacija (število bolnikov)	Srednji čas spremljanja	Delež bolnikov, pri katerih je dosežen popolni odgovor	Preživetje
Shah in sod. (2021) (30)	pediatrična in mladi odrasli, ^a odrasli (50)	4,8 let	62 %	srednje EFS: 3,1 meseca
Laetsch in sod. (2023) (31)	pediatrična in mladi odrasli, ^a odrasli (79)	39 mesecev	82 %	srednje EFS: 24 mesecev
Jacoby in sod. (2022) (32)	pediatrična in mladi odrasli, ^a odrasli (37)	3 leta	86 %	srednje EFS: 17 mesecev
Wayne in sod. (2022) (33)	pediatrična in mladi odrasli, ^a odrasli (24)	36 mesecev	67 %	srednje EFS: 5,2 meseca
Hay in sod. (2019) (34)	odrasli (53)	31 mesecev	85 %	srednje EFS: 7,6 meseca
Park in sod. (2018) (24)	odrasli (53)	29 mesecev	83 %	srednje EFS: 6,1 meseca
Shah in sod. (2021) (35)	odrasli (45)	22 mesecev	69 %	srednje RFS: 7 mesecev
Roddie in sod. (2021) (36)	odrasli (20)	22 mesecev	85 %	EFS po dveh letih: 44 %
Shah in sod. (2021) (37)	odrasli (55)	16 mesecev	71 %	srednje RFS: 11,6 meseca
Wang in sod. (2021) (38)	pediatrična in mladi odrasli ^a (24)	16 mesecev	83 %	EFS po treh letih: 37 %
Frey in sod. (2020) (26)	odrasli (35)	13 mesecev	69 %	srednje EFS: 5,6 meseca

^a Stari do 25 let.

krvotvornih matičnih celic (angl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Raziskave se (glede na razlike v načrtu raziskave) razlikujejo v deležu bolnikov s popolnim odgovorom, ki so po zdravljenju s CAR-T prejeli HSCT (razpon 17–88 % bolnikov), kar pa lahko vpliva na dolgoročne izide preživetja teh bolnikov (18). V večini raziskav je delež bolnikov s ponovitvijo po popolnem odgovoru večji med tistimi, ki po zaključenem zdravljenju niso prejeli nadaljevalne alogene HSCT (18, 26). Izjema so določene pediatrične populacije, pri katerih se kaže, da bi lahko terapija z anti-CD19 CAR-T imela enak učinek tudi brez nadaljevanja z alogeno HSCT. V prihodnje bo ključnega pomena natančnejša določitev podskupine bolnikov, pri katerih je (oz. pri katerih ni) nadaljevalna alogena HSCT nujno potrebna (27). Leta 2021 so v ta namen Hu in sodelavci opravili metaanalizo, v katero so vključili 758 bolnikov z B-ALL, zdravljenih s CAR-T. Njihovi rezultati kažejo na nižji delež ponovitev in daljše srednje celokupno preživetje ob kombinaciji CAR-T z alogeno HSCT. Obstajajo pa pomembne razlike glede na raso (slabša učinkovitost nadaljevalne HSCT pri belcih) in strukturo izbranih CAR-T – izbira različnih kostimulatornih podenot (28). Te razlike bo treba v prihodnosti še natančneje opredeliti. Pomembno je tudi opredeliti napovedne dejavnike, ki bi lahko vplivali na ponovitev in celokupno preživetje bolnikov z B-ALL, zdravljenih s CAR-T. Med te trenutno uvrščamo predvsem visoko tumorsko breme v času prejemanja CAR-T oz. tik pred zdravljenjem, prizadetost centralnega živčnega sistema (CŽS), mutacijo v genu za protein p53 *TP53* (angl. *tumor protein p53*, negativni prediktivni dejavniki) in izbiro različnih generacij CAR-T (CAR-T tretje in četrte generacije kažejo manjši delež ponovitev po zdravljenju) (29). Poleg omenjenega sta predmet raziskav še kombiniranje različnih CAR-T (tako kombinacija različnih generacij kot kombinacija CAR-T, usmer-

jenih v različne antigene) in aplikacija dodatnega (drugega) odmerka CAR-T (29).

V Sloveniji se CAR-T v času pisanja uporablja za zdravljenje pediatrične populacije in mladih odraslih (starih do 25 let) z B-ALL, ki je neozdrivna na zdravljenje, s ponovitvijo B-ALL po alogeni presaditvi HSCT ali s katero drugo kasnejšo ponovitvijo bolezni (20).

Visokomaligni B-celični limfomi

Med visokomaligne B-celične limfome glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije uvrščamo več citološko in (po novem) tudi genetsko opredeljenih entitet, med njimi je tudi difuzni velikocelični B-celični limfom (za podrobno klasifikacijo glej Alaggio in sod., 2022) (39). Tako kot pri B-ALL med indikacije za zdravljenje s CAR-T sodijo neozdrivna bolezen ali bolezen s ponovitvami. V času pisanja imamo na voljo več raziskav, ki poročajo o dolgoročnih učinkih zdravljenja s CAR-T pri teh bolnikih (tabela 2, vključene so raziskave s časom spremljanja vsaj dve leti in z vsaj 20 vključenimi bolniki) (18). Tudi pri teh raziskavah so skupine vključenih bolnikov heterogene (starost, vrsta limfoma, stadij bolezni) in so zato izidi pri preživetju zelo različni, medtem ko se delež bolnikov s popolnim odgovorom giblje nekje med 50–65 %, kar kaže na dobro učinkovitost zdravljenja s CAR-T kot tretjega (ali kasnejšega) reda zdravljenja pri teh bolnikih. Pomemben je tudi podatek, da je večina raziskav pokazala, da obstaja tudi podskupina bolnikov oz. en delež bolnikov, ki so bili zdravljeni s CAR-T in pri katerih popolni odgovor (remisija) vztraja brez nadaljevalnega zdravljenja tudi dve leti po zdravljenju ali celo več (18). Raziskave se razlikujejo tudi po tem, da nekatere potekajo brez limfodeplecijske kemoterapije oz. le-ta ni bila dovoljena, medtem ko se v večini raziskav limfodeplecijska kemoterapija uporablja.

Tabela 2. Uporaba terapije s CAR-T pri bolnikih z visokomalignimi B-celičnimi limfomi (18). DLBCL – difuzni velikocelični B-celični limfom (angl. *diffuse large B-cell lymphoma*), FL – folikularni limfom, PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression free survival*), PMBCL – primarni mediastinalni B-celični limfom, tFL – transformiran folikularni limfom, EFS – preživetje brez dogodka (angl. *event-free survival*), CLL – kronična limfocitna levkemija (angl. *chronic lymphocytic leukaemia*), SLL – drobnocelični B-limfom (angl. *small lymphocytic lymphoma*), MCL – limfom plaščnih celic (angl. *mantle cell lymphoma*), LBCL – velikocelični B-celični limfom (angl. *large B-cell lymphoma*), HGBCL – visokomaligni B-celični limfom (angl. *high-grade B-cell lymphoma*).

Raziskava (leto objave)	Bolezen (število bolnikov)	Srednji čas spremljanja	Delež bolnikov, pri katerih je dosežen popolni odgovor	Preživetje
Chong in sod. (2021) (40)	DLBCL in FL (38)	61 mesecev	55 %	DLBCL – 5-letno PFS 31-%, FL – 5-letno PFS 43-%
Jacobson in sod. (2021) (41)	DLBCL, PMBCL in tFL (101)	51 mesecev	54 %	srednje EFS: 5,7 meseca
Cappell in sod. (2020) (42)	DLBCL/PMBCL, indolentni limfom, CLL/SLL (43)	42 mesecev	58 %	srednje EFS: 55 mesecev
Schuster in sod. (2021) (43)	DLBCL, HGBCL in tFL (115)	40 mesecev	39 %	srednje EFS: 2,8 meseca
Hirayama in sod. (2019) (44)	tFL in FL (21)	38 mesecev (tFL) 24 mesecev (FL)	46 % (tFL) 88 % (FL)	srednje PFS 1,9 meseca
Wang in sod. (2023) (45)	MCL (68)	36 mesecev	68 %	srednje PFS 26 mesecev
Abramson in sod. (2021) (46)	LBCL (270)	ni podan (vsi več kot 24 mesecev)	53 %	srednje PFS 6,8 mesecev
Locke in sod. (2022) (47)	DLBCL, HGBCL, drugo (180)	25 mesecev	65 %	srednje PFS 15 mesecev

V Sloveniji v času pisanja s CAR-T zdravimo odrasle bolnike s ponovitvami ali z neodzivno obliko difuznega velikoceličnega B-celičnega limfoma po dveh ali več redih sistemskega zdravljenja (20). V tujini pa potekajo raziskave s CAR-T v zgodnejših linijah zdravljenja.

Plazmocitom

Tudi pri bolnikih s plazmocitomom se zdravljenje s CAR-T uporablja pri tistih s ponovitvami bolezni ali z neodzivno obliko bolezni. V primerjavi z B-ALL in visokomalignimi B-celičnimi limfomi je podatkov o dolgoročnih učinkih zdravljenja manj, tisti, ki so na voljo, pa kažejo na visok delež bolnikov s popolnim odgovorom na

zdravljenje (30–80 %), pri nekaterih od teh bolnikov pa je opaziti tudi podaljšan popolni odgovor na zdravljenje (več kot eno leto brez dodatne terapije). Terapija s CAR-T tako kaže dober potencial za uporabo tudi pri nekaterih bolnikih s plazmocitomom (18, 48). V Sloveniji trenutno tovrstno zdravljenje bolnikov s plazmocitomom še ni na voljo.

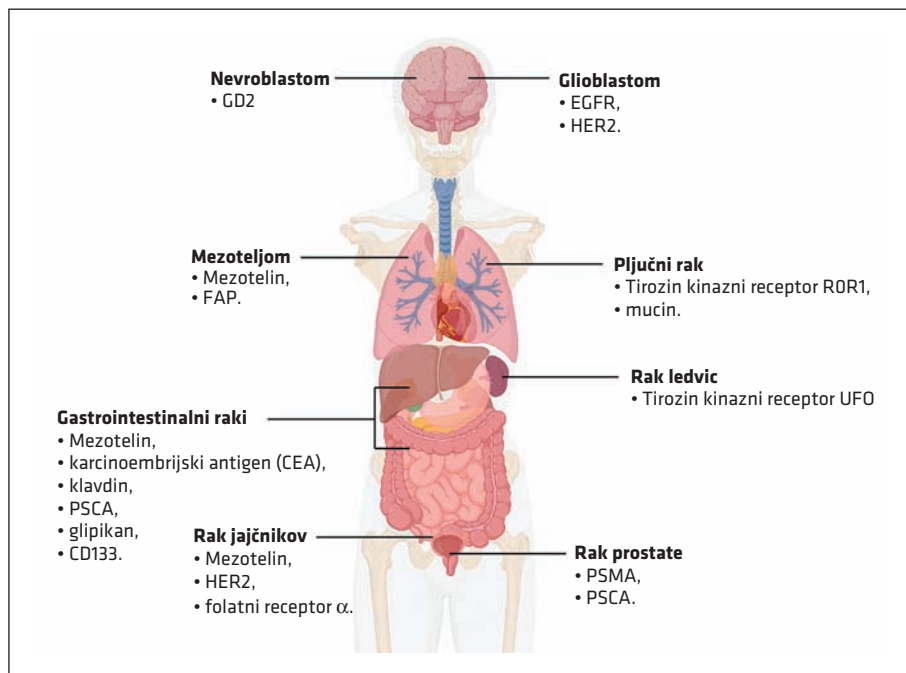
Solidni tumorji

Zaradi visokega terapevtskega potenciala zdravljenja s CAR-T poteka veliko raziskav na področju uporabe CAR-T pri zdravljenju solidnih tumorjev. Težava se pojavi predvsem pri opredelitvi označevalcev oz. tarč CAR-T, ki bi bile dovolj specifične za tumorske

celice (kot je to npr. CD19 pri B-celičnih limfomih). Ker gre pri tumorjih za heterogene tvorbe, je namreč težko opredeliti dobre tarče, ki bi omogočale tarčno delovanje CAR-T brez prekomernih stranskih učinkov zaradi napada na človeku lastne nespremenjene celice (49). Pri zdravljenju B-celičnih limfomov je CD19 izražen tudi na zdravih limfocitih B in tako terapija ni popolnoma specifična, a lahko (neželene) učinke zdravljenja s CAR-T na zdrave limfocite B dobro nadziramo (npr. z nadomeščanjem protiteles) (50). Naslednja ovira za zdravljenje solidnih tumorjev pa je sam vstop limfocitov T (oz. CAR-T) v tumorsko tkivo. Tumorsko mikrookolje je namreč pogosto spremenjeno v protivnetno, z zmanjšano proizvodnjo ustreznih adhezijskih molekul, kemokimov in citokinov, kar predstavlja

težavo vsem oblikam imunoterapije. Trenutni pristopi k reševanju opisanih preprek vključujejo uporabo različnih režimov predprave bolnika in kombiniranje različnih oblik zdravljenja (4, 49, 51–53).

Zaradi omenjenih preprek je za zdaj vloga CAR-T v zdravljenju solidnih tumorjev predvsem v izboljšanju izida zdravljenja s kombiniranjem CAR-T z drugimi že obstoječimi terapijami, kot so klasično obsevanje, kemoterapija in imunoterapija (49, 51, 54). Trenutno poteka več raziskav, ki se ukvarjajo s tovrstno uporabo CAR-T pri zdravljenju bolnikov z glioblastomom, kolorektalnim rakom, rakom trebušne slinavke, ledvičnim rakom in rakom jeter, rakom prostate, jajčnikov, dojke, mezoteliomom in rakom pljuč. Najbolj aktualne so raziskave na področju rakavih obolenj, pri



Slika 4. Uporaba CAR-T pri solidnih tumorjih (51, 54). EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*), HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), FAP – aktivator fibroblastov (angl. *fibroblast activation protein*), CEA – karcinoembrijski antigen (angl. *carcino-embryonic antigen*), PSCA – antigen matičnih celic prostate (angl. *prostate stem cell antigen*), CD – membranski označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*), PSMA – za prostatu specifični membranski antigen (angl. *prostate specific membrane antigen*).

katerih sta s trenutnimi pristopi k zdravljenju odziv na zdravljenje in preživetje slaba. Tarče, ki se v kliničnih raziskavah uporabljajo pri posameznih solidnih tumorjih, so povzete na sliki 4. Za podrobnejši opis posameznih raziskav pri solidnih tumorjih glej Mehrabadi in sod. (2022) in Patel in sod. (2022) (51, 54). V Sloveniji CAR-T za zdravljenje solidnih tumorjev še niso na voljo.

STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA S CAR-T

Stranske učinke zdravljenja s CAR-T delimo na kratkoročne in dolgoročne. Med kratkoročne uvrščamo sindrom sproščanja citokinov (angl. *cytokine release syndrome*, CRS) in sindrom z imunskimi efektorskimi celicami posredovane nevrotoksičnosti (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity*, ICANS), ki se pojavita v prvem tednu ali mesecu po zdravljenju. Med dolgoročne učinke uvrščamo citopenije in hipogamaglobulinemijo. Posredno lahko med stranske učinke zdravljenja s CAR-T uvrščamo tudi razna vnetja, ki pa so bolj posledica v nadaljevanju opisanih citopenij in hipogamaglobulinemije (55).

Trenutno so podporni ukrepi pri stranskih učinkih predvsem simptomatski – za drug pristop bi bilo treba namreč vzpostaviti nekakšno stikalo, s katerim bi lahko delovanje CAR-T hitro in nadzorovano prekinili. Med predlaganimi pristopi so uporaba spodbujene apoptoze, t. i. samomorilskih genov (angl. *suicide genes*) in zaviralnih CAR-T (usmerjenih proti prvotno vnesenim CAR-T). Ker pa gre pri CAR-T za terapijo z živimi celicami, je odziv na zdravljenje težko predvideti in vnaprej določiti primeren čas za tovrstno prekinitev zdravljenja (tako kot je težko deterministično obravnavati človekov imunski odziv). V teoriji bi bil primeren trenutek za prekinitev delovanja ob pojavu življenja ogrožajočih stranskih učinkov zdravljenja ali pa kasneje, ko je tumor (ali v primeru hematoloških boleznih rakave celice) v celoti odstranjen (50).

Sindrom sproščanja citokinov

CRS je eden izmed glavnih stranskih učinkov zdravljenja s CAR-T, pri katerem gre za prekomeren sistemski vnetni odziv, v eni izmed oblik pa se pravzaprav pojavi pri skoraj vseh bolnikih, zdravljenih s CAR-T. Nastane kot posledica izločanja vnetnih citokinov in kemokinov CAR-T (internefron γ , tumor nekrotizirajoč faktor, IL-2, IL-8, IL-10) (56). V blagih oblikah se kaže s prehladu podobnimi simptomi: povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in skeletu, glavobol, utrujenost; poznamo pa tudi nevarnejše oblike, pri katerih lahko (poleg že omenjenih) prihaja še do hipoksije, tahikardije, aritmij, motenj v koagulaciji, citopenije, jetrne toksičnosti, ledvične odpovedi in (v najbolj izraženih oblikah) do sindroma večorganske odpovedi (55, 57). Dolga leta ni bilo vzpostavljenega enotnega sistema za ocenjevanje stopnje CRS, zato so leta 2019 Lee in sod. z Ameriško zvezo za transplantacijo in celično terapijo (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASCTC) dosegli soglasje, s katerim so natančneje opredelili in poenotili vrednotenje CRS. Skladno s stopnjo CRS so opredelili tudi ustrezne podporne ukrepe. Pri blažjih oblikah sta potrebni predvsem hidracija in znižanje telesne temperature, sledi pričetek imunosupresivnega zdravljenja (zaviralci IL-6, kortikosteroidi), z nastopom hipoksije in hipotenzije pa je potrebno še dodajanje kisika in vazopresinov, v izrazitejših oblikah pa je potrebno tudi sprejetje na oddelek za intenzivno nego (56, 58).

Sindrom z imunskimi efektorskimi celicami posredovane nevrotoksičnosti

Tudi ICANS se pojavi v prvem tednu ali prvem mesecu po začetku zdravljenja s CAR-T. Največkrat se pojavi skupaj s CRS, redkeje pa se lahko pojavi tudi neodvisno. Vzrok ICANS je slabše raziskan kot vzrok CRS, najverjetneje pa gre za prekomerne

vnetne procese v osrednjem živčnem sistemu. V zgodnjih oblikah se kaže s splošno zmedenostjo, pomanjkanjem pozornosti, ekspresivno afazijo in težavami s pisanjem (tremor), v napredovalih oblikah pa lahko sledijo nezavest, koma, epileptični napadi, hujše težave z motoriko in možganski edem, ki je lahko smrten. Podporni ukrepi so večinoma simptomatski in vključujejo zdravljenje z imunosupresivi (zaviralci IL-6, kortikosteroidi), zdravljenje z antiepileptiki, spremljanje bolnikov z elektroencefalografijo in sprejetje na oddelek za intenzivno nego (50, 55, 56, 59).

Citopenije in hipogamaglobulinemija

Citopenije se pojavijo pri približno tretjini bolnikov, zdravljenih s CAR-T. V zgodnji (akutni) fazi (v prvem mesecu po začetku zdravljenja) se najpogosteje pojavi nevtropenija, sledita še trombocitopenija in anemija. V pozni fazi (po prvem mesecu ali kasneje) v približno enakem razmerju opazimo tako nevtropenijo kot trombocitopenijo, medtem ko je anemij manj (60). Zgodnje citopenije pripisujemo predvsem vrsti limfodeplecijske kemoterapije, CRS in vrstam predhodnih kemoterapij ali pa obsežnemu predhodnemu zdravljenju z obsevanjem. Vzrok poznih oz. vztrajajočih citopenij (več kot mesec po začetku zdravljenja) ni dobro pojasnjen. Povezujemo jih predvsem s hujšimi stopnjami CRS v zgodnji fazi zdravljenja, predhodnimi redi sistemskega zdravljenja in predhodno HSCT. Najverjetneje gre za zaradi vnetnih odzivov okrnjeno krvotvorno funkcijo kostnega mozga, ki se po zdravljenju (in fazi zgodnjih citopenij) ne povrne na bazalni fiziološki nivo. Če krvotvorna funkcija ni bila popolna že pred pričetkom zdravljenja s CAR-T, je tveganje za razvoj citopenij še večje (61, 62). Podporno zdravljenje anemij in trombocitopenij temelji na nadomeščanju eritrocitov in trombocitov, za zdravljenje nevtropenije pa najpogosteje upora-

bljamo stimulirajoč faktor granulocitnih kolonij (angl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) (55, 56, 61, 62).

Pomanjkanje limfocitov B je pri zdravljenju bolnikov z B-celičnimi limfomi z anti-CD19 CAR-T pričakovano, saj CD19 izražajo tudi zdravi, nespremenjeni limfociti B. Hipogamaglobulinemijo, ki sledi, zdravimo z nadomeščanjem protiteles (54).

ODPORNOST NA ZDRAVLJENJE S CAR-T

Odpornost na zdravljenje s CAR-T je lahko posledica okrnjene klonске ekspanzije CAR-T, okrnjene ali prekomerne aktivacije CAR-T, pojava t. i. antigenškega pobega (angl. *antigen escape*) in pogostih mutacij rakavih celic. Z izjemo klonске ekspanzije večino omenjenih preprek rešujemo pri sami izdelavi CAR, torej pred samim vnosom terapije. Pristopi k doseganju optimalne klonске ekspanzije CAR-T vključujejo dodajanje spodbujajočih citokinov (IL-6, IL-7, IL-15) *in vitro* in uporabo zaviralcev Brutonove tirozinske kinaze *in vivo* (ta fiziološko zavira klonsko ekspanzijo limfocitov T). Aktivacija CAR-T je nujna za opravljanje njihove efektorske funkcije (uničevanja tarčnih celic), medtem ko lahko prekomerna aktivacija vodi do disfunkcije CAR-T in apoptoze. Zato je za doseg najboljše aktivacije ob stiku s tarčnim antigenom ključno prirejanje različnih znotrajceličnih signalnih domen pri izdelavi CAR (stimulatorne in kostimulatorne podenote, glej podpoglavje *Struktura himernih antigenskih receptorjev*). Antigenški pobeg je pojav, pri katerem rakave celice zaradi mutacij zmanjšajo izražanje antigena, ki smo ga izbrali kot tarčo pri izdelavi CAR. V ta namen se razvijajo CAR-T, ki bi bili usmerjeni proti več antigenom hkrati, s čimer bi zmanjšali možnost pojava antigenškega pobega. Poleg omenjene mutacije pa se lahko rakave celice tudi z drugimi spremembami prilagodijo na zdravljenje in postanejo nanj odporne (npr. zmanjšajo izražanje proapoptotičnih molekul) (63).

ZAKLJUČKI

Zdravljenje s CAR-T kaže dobre rezultate pri zdravljenju hematoloških rakov že zadnjih deset let. Dobre dolgoročne rezultate je pokazalo več raziskav pri bolnikih z B-ALL, visokomalignim B-celičnim limfomom in plazmacitomom. V Sloveniji v času pisanja s CAR-T zdravimo populacijo pediatričnih bolnikov in mladih odraslih s ponovitvami ali neodzivno obliko B-ALL in odrasle bolnike s ponovitvami ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega B-celičnega limfoma, indikacije za zdravljenje pa se po svetu hitro širijo. Glavne prepreke pri uporabi CAR-T predstavljajo predvsem pomanjkanje jasnih napovednih označevalcev za odgovor na zdravljenje, razvoj odpornosti

na zdravljenje in visoka cena samega zdravljenja. Nekatere države so zato začele s proizvodnjo lastnih produktov CAR-T, med katere bo zelo verjetno kmalu sodila tudi Slovenija. Težavo lahko predstavlja tudi dolg čas do izdelave produkta CAR-T, saj lahko od odvzema bolnikovih limfocitov do aplikacije izdelanih CAR-T mine tudi pet tednov ali več, kar pa je za bolnike z agresivnimi hematološkimi malignomi izredno dolga čakalna doba. V uporabo prihajajo drugi produkti s podobno učinkovitostjo (npr. bispecifična protitelesa), ki pa bodo bolniku dostopni takoj. Prihodnost zdravljenja s CAR-T so torej ozke indikacije za skrbno izbrane bolnike ob ustreznem času.

LITERATURA

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–674.
2. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480 (7378): 480–89.
3. Taylor BC, Balko JM. Mechanisms of MHC-I downregulation and role in immunotherapy response. *Front Immunol*. 2022; 13: 844866.
4. Rajčević U. Adoptive cell therapy and chimeric antigen receptor – T cells. *Zdravniški Vestnik*. 2020; 89 (7–8): 398–407.
5. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*. 2013; 3 (4): 388–98.
6. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379 (1): 64.
7. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021; 11 (4): 1–11.
8. Guedan S, Calderon H, Posey AD, et al. Engineering and design of chimeric antigen receptors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019; 12: 145–156.
9. Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, et al. The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for in vivo antitumor activity. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3 (2): 125–135.
10. Alabanza L, Pegues M, Geldres C, et al. Function of novel anti-CD19 chimeric antigen receptors with human variable regions is affected by hinge and transmembrane domains. *Mol Ther*. 2017; 25 (11): 2452–65.
11. Malissen B, Schmitt-Verhulst AM. Transmembrane signalling through the T-cell-receptor-CD3 complex. *Curr Opin Immunol*. 1993; 5 (3): 324–33.
12. Bridgeman JS, Ladell K, Sheard VE, et al. CD3 ζ -based chimeric antigen receptors mediate T cell activation via cis- and trans-signalling mechanisms: implications for optimization of receptor structure for adoptive cell therapy. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175 (2): 258–67.
13. Abate-Daga D, Davila ML. CAR models: Next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. *Mol Ther Oncolytics*. 2016; 3: 16014.
14. Ainefaie A, Albogami S, Asiri Y, et al. Chimeric antigen receptor T-cells: An overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 797440.
15. Larson RC, Maus M V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21 (3): 145–61.
16. Levine BL. Performance-enhancing drugs: Design and production of redirected chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Cancer Gene Ther*. 2015; 22 (2): 79–84.
17. Zhang C, Liu J, Zhong JF, et al. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017; 5 (1): 1–6.
18. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20 (6): 359–71.
19. Patel U, Abernathy J, Savani BN, et al. CAR T cell therapy in solid tumors: A review of current clinical trials. *EJHaem*. 2022; 3 (Suppl 1): 24–31.
20. Jezeršek Novaković B, Boltežar L, Gašljević G, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of patients with malignant lymphoma. *Onkologija : A Medical-Scientific Journal*. 2022; 26 (1): 34–75.
21. Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19(9) : 1079–1109.
22. Centralna baza zdravil. n.d. <http://www.cbz.si>.
23. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378 (5): 439–48.
24. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378 (5): 449–59.
25. Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011; 118 (18): 4817–28.
26. Frey N V, Shaw PA, Hexner EO, et al. Optimizing chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (5): 415–22.
27. Qayed M, Bleakley M, Shah NN. Role of chimeric antigen receptor T-cell therapy: Bridge to transplantation or stand-alone therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2021; 28 (6): 373–79.

28. Hu L, Charwudzi A, Li Q, et al. Anti-CD19 CAR-T cell therapy bridge to HSCT decreases the relapse rate and improves the long-term survival of R/R B-ALL patients: AA systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2021; 100 (4): 1003–12.
29. Gu J, Liu S, Cui W, et al. Identification of the predictive models for the treatment response of refractory/relapsed B-cell ALL patients receiving CAR-T therapy. *Front Immunol.* 2022; 13: 858590.
30. Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-term follow-up of CD19-CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (15): 1650–59.
31. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (9): 1664–9.
32. Jacoby E, Bielorai B, Hutt D, et al. Parameters of long-term response with <sc>CD28</sc>-based <sc>CD19</sc> chimaeric antigen receptor-modified<sc> T cells in children and young adults with <sc>B</sc>-acute lymphoblastic leukaemia<sc>. *Br J Haematol.* 2022; 197 (4): 475–81.
33. Tasian SK, Silverman LB, Whitlock JA, et al. Temsirolimus combined with cyclophosphamide and etoposide for pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium trial (TACL 2014-001). *Haematologica.* 2022; 107 (10): 2295–303.
34. Hay KA, Gauthier J, Hirayama A V, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood.* 2019; 133 (15): 1652–63.
35. Shah BD, Bishop MR, Oluwale OO, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 2021; 138 (1): 11–22.
36. Roddie C, Dias J, O'Reilly MA, et al. Durable responses and low toxicity after fast off-rate CD19 chimeric antigen receptor-T therapy in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (30): 3352–63.
37. Shah BD, Ghobadi A, Oluwale OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet.* 2021; 398 (10299): 491–502.
38. Wang S, Wang X, Ye C, et al. Humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells for relapsed/refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2021; 96 (5): E162–5.
39. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36 (7): 1720–48.
40. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ. Five-year outcomes for refractory B-cell lymphomas with CAR T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2021; 384 (7): 673–4.
41. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-term (≥ 4 year and ≥ 5 year) overall survival (OS) by 12- and 24-month event-free survival (EFS): An updated analysis of ZUMA-1, the pivotal study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2021; 138 (Suppl 1): 1764.
42. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (32): 3805–15.
43. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (10): 1403–15.
44. Hirayama A V, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood.* 2019; 134 (7): 636–40.
45. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (3): 555–67.
46. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphomas (LBCL). *Blood.* 2021; 138 (Suppl 1): 2840.
47. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386 (7): 640–654.
48. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380 (18): 1726–37.
49. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B, et al. CAR-T cells: The long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (3): 282.
50. Bachmann M. The UniCAR system: A modular CAR T cell approach to improve the safety of CAR T cells. *Immunol Lett.* 2019; 211: 13–22.

51. Mehrabadi AZ, Ranjbar R, Farzanehpour M, et al. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. *Biomed Pharmacother.* 2022; 146: 112512.
52. Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol.* 2016; 39: 1–6.
53. Wrzesinski C, Paulos CM, Kaiser A, et al. Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells. *J Immunother.* 2010; 33 (1): 1–7.
54. Patel U, Abernathy J, Savani BN, et al. CAR T cell therapy in solid tumors: A review of current clinical trials. *EJHaem.* 2022; 3 (Suppl 1): 24–31.
55. Gill S, Brudno JN. CAR T-cell therapy in hematologic malignancies: Clinical role, toxicity, and unanswered questions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2021; (41): e246–5.
56. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2021; 32 (1): 34–48.
57. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018; 6 (1): 56.
58. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (4): 625–38.
59. Sterner RC, Sterner RM. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Front Immunol.* 2022; 13: 879608.
60. Jain T, Olson TS, Locke FL. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023; 141 (20): 2460–9.
61. Sharma N, Reagan PM, Liesveld JL. Cytopenia after CAR-T cell therapy—A brief review of a complex problem. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (6): 1501.
62. Si X, Gu T, Liu L, et al. Hematologic cytopenia post CAR T cell therapy: Etiology, potential mechanisms and perspective. *Cancer Lett.* 2022; 550: 215920.
63. Berger TR, Maus M V. Mechanisms of response and resistance to CAR T cell therapies. *Curr Opin Immunol.* 2021; 69: 56–64.

Prispelo 13. 7. 2023

Elena Marvin¹, Barbara Perić²

Zdravljenje napredovalega kožnega melanoma s tumor infiltrirajočimi limfociti

Treatment of Advanced Cutaneous Melanoma with Tumor-infiltrating Lymphocytes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: napredovali kožni melanom, imunoterapija, adoptivno celično zdravljenje, tumor infiltrirajoči limfociti

Kožni melanom predstavlja izredno nevarno obliko kožnega raka. Še posebej, ko je ugotovljen v napredovalih stopnjah razvoja, so možnosti učinkovitega zdravljenja omejene. Novosti na področju zdravljenja napredovalega kožnega melanoma izkoriščajo lastnost teh tumorjev, da vzbudijo imunski sistem. Adoptivno celično zdravljenje s tumor infiltrirajočimi limfociti je oblika posamezniku prilagojene imunoterapije, ki izrablja sposobnost človeškega imunskega sistema za boj proti raku. Zdravljenje vključuje kirurško odstranitev tumorja in osamitev predela tumorja, prepojenega s tumor infiltrirajočimi limfociti T, gojenje slednjih v laboratoriju in nato ponovno vnašanje prilagojenih tumor infiltrirajočih limfocitov T nazaj v bolnika po predhodnem uničenju regulatornih limfocitov T. Tumor infiltrirajoči limfociti nato prepoznajo tumorske celice, prodrejo vanje in jih uničijo. Ta pregled novejšje literature ponuja povzetek dosedanjih kliničnih preizkusov na področju zdravljenja s tumor infiltrirajočimi limfociti, ki se tudi v dobi tarčnega zdravljenja in zaviranja imunskih kontrolnih točk kaže kot izredno pomemben in morebitno obetaven pristop zdravljenja napredovalega kožnega melanoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: advanced cutaneous melanoma, immunotherapy, adoptive cell therapy, tumor-infiltrating lymphocytes

Cutaneous melanoma is an extremely dangerous form of skin cancer. Especially when it is found in the metastatic stages, the possibilities of effective treatment are limited. Innovations in the treatment of metastatic cutaneous melanoma take advantage of the immunogenic nature of these tumors. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes is a form of personalized immunotherapy that harnesses the ability of the human immune system to fight cancer. Firstly, treatment involves surgical resection of the tumor and the isolation of a small sample, which contains a great amount of tumor-infiltrating lymphocytes T. This is followed by growing the tumor-infiltrating lymphocytes T in the

¹ Elena Marvin, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marvin_elena@outlook.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

laboratory, and then infusing the adapted tumor-infiltrating lymphocytes T back into the patient after prior lymphodepletion. The tumor-infiltrating lymphocytes then recognize the tumor cells, penetrate them and kill them. This recent literature review provides a summary of clinical trials with tumor-infiltrating lymphocytes therapy to date, which, even in the era of targeted therapy and immune checkpoint inhibition, appears to be an extremely important and potentially promising line of treatment for metastatic melanoma.

UVOD

Kožni melanom (KM) je smrtonosna oblika kožnega raka, ki se razvije iz maligno spremenjenih melanocitov. Melanociti so celice, ki proizvajajo pigment v koži. KM je najpogostejša oblika melanoma (1). V začetnih stopnjah razvoja bolezni je kirurško zdravljenje KM zelo uspešno in preživetje visoko, pravočasna diagnoza je torej ključna za čim boljši izid bolezni. Čeprav v večini primerov KM odkrijemo zgodaj (v Sloveniji 82,9 % v stadiju I in II), ko je bolezen prisotna zgolj lokalno, ima delež bolnikov (manj od treh odstotkov) ob postavitvi diagnoze že napredovalo obliko bolezni (2, 3). Napredovali KM terja zahtevnejše pristope zdravljenja. Upoštevajoč, da gre za celice, ki močno vzbujajo imunski odziv, se na področju zdravljenja napredovalega KM še posebej uveljavlja imunoterapija. Zaviralci imunskih nadzornih točk, vključno s protitelesi proti receptorju programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) in protitelesi proti s citotoksičnimi limfociti T povezano beljakovino 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), predstavljajo način zdravljenja za napredovali KM. Kljub uspešnosti tovrstnega zdravljenja pri približno 63 % bolnikov ta pristop ne deluje pri vseh in je preživetje bolnikov z napredovalim KM še vedno slabo (4, 5).

Adoptivno celično zdravljenje (angl. *adoptive cell therapy*, ACT) s tumor infiltrirajočimi limfociti (angl. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL) je obetavno novo zdravljenje nekaterih vrst napredovalega raka. S pregledom novejših literature o zdravlje-

nju napredovalega KM smo želeli to novo obliko zdravljenja predstaviti slovenskim bralcem (4, 5).

POJAVNOST KOŽNEGA MELANOMA

Za KM zbolijo v svetu približno 325.000 oseb na leto, umre pa jih 57.000. Pogostost je najvišja v Avstraliji in na Novi Zelandiji. Pojavnost KM v zadnjih desetletjih strmo raste (3). Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2020 je bila v Evropi 17,8 obolelih na 100.000 prebivalcev. Kljub temu da je bila najvišja incidenčna stopnja KM na Danskem in Nizozemskem (39,3 oz. 36,5 obolelih na 100.000 prebivalcev), je Slovenija z vrednostjo 26,1 obolelih na 100.000 prebivalcev precej nad evropskim povprečjem. Število na novo obolelih v Sloveniji presega 600 oseb letno, umre pa jih v povprečju 125 (3). V Sloveniji je KM pri ženskah šesti, pri moških pa peti najpogostejši rak. Ženske najpogosteje zboleijo med 50. in 74. letom, moški pa med 20. in 49. letom starosti (6).

VZROKI ZA NASTANEK KOŽNEGA MELANOMA

Dejavniki tveganja za nastanek KM so povezani s telesnimi značilnostmi posameznika in okoljskimi dejavniki. Med telesne značilnosti, ki predstavljajo dejavnike tveganja, vključujemo kožni fenotip, prisotnost materinih znamenj, genetske dejavnike, stanja imunske pomanjkljivosti in nemelanomski kožni rak. Med okoljske dejavnike tveganja pa štejemo uporabo pesticidov, dolgotrajno izpostavljanje soncu

in s tem ultravijoličnim (angl. *ultraviolet*, UV) žarkom ter geografsko lokacijo (1). Večje tveganje imajo namreč svetlopolti, saj je pri njih nižja stopnja pigmentacije in posledično povečana občutljivost na UV-svetlobo. Večje tveganje za nastanek KM imajo tudi osebe z večjim številom materinih znamenj, osebe, ki se pogosto sončijo in jih večkrat opeče sonce, ter osebe, ki živijo v ekvatorialnem pasu (tam je UV-sevanje izrazitejše) (3).

DIAGNOSTIKA IN POTEK BOLEZNI

Dermatolog Wallace Clark je v 60. letih prejšnjega stoletja predlagal histološko razdelitev KM na površinski melanom, lentigo maligna in nodularni melanom. Poleg tega je leta 1966 sestavil tudi sistem razvrščanja KM na podlagi globine vdora melanomskih celic skozi anatomske plasti kože (2). Nekaj let kasneje je Alexander Breslow izdelal natančnejši petstopenski sistem razvrščanja KM na podlagi izmerjene globine vdora v milimetrih. Pokazal je, da imajo bolniki s tanjšimi KM veliko boljše možnosti za preživetje in manjše tveganje za pojav področnih in oddaljenih zasevkov (2). Za prikaz razširjenosti bolezni ob diagnozi je dandanes najbolj uveljavljena razvrstitev po sistemu tumor, bezgavka, zasevek (angl. *tumor, node, metastasis*, TNM). Tumor (T) je razvrščen glede na velikost v štiri osnovne skupine (T1–T4), glede na prizadetost bezgavk (angl. *node*, N) v skupine N0–N3 (s številom prizadetih bezgavk narašča število skupine), glede na prisotnost oddaljenih zasevkov (angl. *metastasis*, M) pa M0 in M1. M0 predstavlja odsotnost oddaljenih zasevkov, M1 pa njihovo prisotnost (3).

Ključnega pomena za izid bolezni je debelina tumorja ob postavitvi diagnoze. Trenutno v Sloveniji predstavljajo bolniki s KM, tanjšim od 0,8 milimetrov, že skoraj polovico vseh odkritih KM. Petletno čisto preživetje bolnikov s KM (odstotek bolni-

kov, ki so pet let po postavitvi diagnoze še živi) se povečuje, s 56,6-% preživetja pri obolelih v letih 1984–1986 se je namreč povečalo na 90,5% pri obolelih v letih 2013–2017 (3).

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Zdravljenje melanoma je odvisno od stopnje razvoja in razširjenosti raka ter drugih dejavnikov, kot sta bolnikova starost in splošno zdravstveno stanje. Kirurško zdravljenje je temeljna oblika zdravljenja na zgodnji stopnji razvoja bolezni, cilj je namreč odstranitev tumorja in varnostnega roba zdravega tkiva (to pomeni, da dodatno izrežemo še vsaj en centimeter zdrave kože). Pri KM, debeline več kot 0,8 milimetrov ali ko gre za tanjše KM z razjedo, se sočasno z izrezom prvotne brazgotine, ki ga je treba narediti, da izvedemo histološko preiskavo, potrebno za postavitev diagnoze KM, svetuje še biopsijo varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) (2). Varovalna bezgavka je namreč prva bezgavka na drenažni poti tumorja, v katero priteka limfa s področja osnovnega tumorja. SNB omogoča odkritje mikrozasevkov v bezgavkah in natančno opredelitev stadija bolezni. Če v varovalni bezgavki mikrozasevkov ni, jih ne bi smelo biti tudi v drugih bezgavkah. Če pa odkrijemo klinično očitne makrozasevke (s tipanjem ali UZ), se le-te odstrani z izpraznitvijo bezgavčne lože (2, 7).

Za bolnike z napredovalo obliko melanoma, pri katerih kirurško zdravljenje ne zadostuje, pridejo v poštev druge oblike zdravljenja. Pri napredovali obliki KM je do začetka 21. stoletja imela pomembno vlogo kemoterapija. Ta je bila žal redko uspešna, na zdravljenje se je namreč uspešno odzvalo samo 5% bolnikov (2).

Od leta 2009 naprej so novejši načini zdravljenja močno izboljšali izid bolezni bolnikov z napredovalim KM (2). Vse več se namreč uporablja tarčno zdravljenje in imunoterapijo. Pri tarčnem zdravljenju

uporabljamo t. i. zaviralce kinaze hitro pospešenega fibrosarkoma (angl. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, BRAF) in zaviralce z mitogenom aktivirane protein kinaza kinaze, ki aktivira z zunajceličnim signalom uravnava kinazo (angl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, MEK), imunoterapija pa omogoči imunskemu sistemu telesa, da ponovno prepozna in napade rakave celice (2, 4).

Za napredovali KM imunoterapija predstavlja zdravljenje prvega izbora. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so imunoterapija izbora. Imunske kontrolne točke se vklopijo, ko membranske beljakovine na površini limfocitov T prepoznajo in se vežejo na partnerske membranske beljakovine na drugih celicah, kot so nekatere tumorske celice. Te beljakovine se imenujejo beljakovine imunskih kontrolnih točk. Ko se nadzorna točka in partnerska beljakovina povezeta, pošljeta limfocitom T znak za prenehanje delovanja. To lahko prepreči, da bi imunski sistem uničil rakavo celico. Zdravila, imenovana zaviralci imunskih kontrolnih točk, delujejo tako, da preprečijo vezavo membranskih beljakovin kontrolnih točk na njihove partnerske beljakovine. To prepreči pošiljanje inhibitornega signala za prenehanje delovanja in omogoča limfocitom T, da rakave celice uničijo (5, 7).

Kljub temu da je imunoterapija pripomogla k izboljšanju preživetja bolnikov z napredovalim KM, ima 40–65 % bolnikov primarno odpornost na zaviralce imunskih kontrolnih točk. Tudi pri tistih, ki imajo na začetku dober odziv na zdravljenje, se pridobljena odpornost razvije v 30–40 % primerov (5).

V Sloveniji je bilo med letoma 2017 in 2020 zdravljenih z zaviralci PD-1 25 % bolnikov s KM stadija IV (tj. z zasevki, že prisotnimi v oddaljenih organih) in 22,8 % bolnikov s KM na neznani ali neopredeljeni stopnji (3).

ZDRAVLJENJE S TUMOR INFILTRIRAJOČIMI LIMFOCITI

Možen obetaven način zdravljenja bolnikov z napredovalim KM je zdravljenje s TIL. TIL so bele krvne celice, ki so iz krvnega obtoka odpotovale v tumor. Gre za fenotipsko in namensko raznovrstno vrsto celic, ki sodelujejo tako z imunskimi kot neimunskimi sestavinami, ki postanejo del tumorskega mikrookolja (2).

Zdravljenje s TIL izkorišča sposobnost človeškega imunskega sistema, da razlikuje med telesu lastnimi in tujimi celicami. Kljub temu da so rakave celice v osnovi telesu lastne celice, nastajajo med nastankom in razvojem raka celice s številnimi raznolikimi membranskimi epitopi, ki jih imunski sistem prepozna kot tuje. Imunski sistem se na te tuje epitope odzove tako, da tuje celice napade in jih skuša uničiti (2, 8).

Pričakovan odziv imunskega sistema na rakave celice je torej predstavitev antigenov limfocitom, ki rakave celice v tumorju napadejo. Tumorje, v katerih se nahajajo TIL, imenujemo imunske topli tumorji. Prisotnost TIL v tumorju je na splošno povezana z boljšim napovedanim izidom bolezni, saj nakazuje, da imunski sistem učinkovito prepozna in napada rakave celice (8). Če v tumorju ni TIL, je to znak, da se je tumor uspešno izognil imunskemu sistemu – to povezujemo s slabšim napovedanim izidom. Take tumorje imenujemo imunske hladni. Raziskave so pokazale, da s pomočjo TIL lahko učinkovito napovemo uspešnost zdravljenja z imunoterapijo (8).

Razvoj ACT z uporabo TIL sega v 80. leta prejšnjega stoletja (4). Že leta 1969 je Clark opredelil TIL v KM. Glede na razporeditev je TIL opredelil kot odsotne, neživahne (angl. *non-brisk*) in živahne (angl. *brisk*) (8). Sodobnejši način vrednotenja TIL v melanomskih tkivih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, razvit v Melanomskem inštitutu Avstralija (Melanoma Institute Australia, MIA), temelji na zgoščenosti in razporeditvi TIL v usnjici. Oba načina vrednotenja sta

dokazala, da je povišana koncentracija TIL povezana z boljšim napovedanim izidom boleznih bolnikov s KM (8).

TIL lahko razvrstimo v različne podtippe glede na njihovo nalogo in površinske označevalce. Napredek na področju proizvodnje monoklonskih protiteles je omogočil zaznavo številnih vrst levkocitov v tumorskem raznovrstnem mikrookolju z uporabo tako imunohistokemijskih kot imunofluorescenčnih postopkov (8). Prepoznani so bili citotoksični limfociti T, podvrsta TIL, ki neposredno napadejo in ubijejo rakave celice preko sproščanja internefrona γ (INF- γ). Nadzorujejo rast tumorjev in lahko delujejo kot posredniki pri tumorski imunoterapiji. Nekatere raziskave so pokazale, da povišana koncentracija citotoksičnih limfocitov T v tumorju napoveduje boljši izid boleznih bolnikov z napredovalim KM (8). Odkriti so bili tudi regulatorni limfociti T (angl. *regulatory T cells*, Treg) z izraženo beljakovino zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*, FOXP3), ki omejujejo protitumorski imunski odziv in spodbujajo rast tumorja. Raziskave KM so pokazale, da prisotnost Treg napoveduje slabši potek boleznih bolnikov s KM (8).

TIL je mogoče tudi osamiti iz tumorja in jih gojiti v laboratoriju ter jih v obliki infuzije vrniti bolniku kot obliko ACT. Odstranitvi dela tumorja sledi *ex vivo* razmnoževanje TIL z odstranitvijo tumorskih celic in zmanjšanjem imunosupresivnih učinkov Treg znotraj tumorja. Naslednji korak je pomnoževanje nastalih očiščenih TIL, pri čemer nastane več milijard celic, ki se jih uporabi za zdravljenje. Pristop se je izkazal kot obetaven pri bolnikih z napredovanjem KM, pa tudi drugih rakov z visokim številom mutacij, velika količina različnih tumorskih antigenov v primeru tovrstnega tumorja namreč omogoča prepoznavo s strani imunskega sistema in učinkovito uničenje tumorja (5, 9).

Potek zdravljenja s TIL lahko delimo na tri stopnje: predoperativno, medoperativno

in pooperativno. Ključno vlogo na prvi stopnji igrajo sodelovanje multidisciplinarnih skupin ter izbira in priprava bolnikov. Sledi medoperativni del, ko kirurg odstrani napredovali KM, ki se ga razreže s pomočjo encimov in razdrobi na manjše koščke (14). Izbira najboljše anatomskega mesta odstranitve KM in določitev nadaljnjih korakov glede na stanje bolnika ključnega pomena za ustrezno okrevanje bolnikov, preden prejmejo kemoterapijo približno tri tedne po kirurškem posegu in sedem dni pred infuzijo TIL. Najbolj priporočeni so minimalno invazivni ali laparoskopski posegi, ki so povezani s hitrejšim pooperativnim okrevanjem in torej pravočasno uvedbo TIL. Primeren *ex vivo* izrez tumorskega tkiva za nadaljnjo proizvodnjo TIL je ključnega pomena za uspešno celično razmnoževanje, ki mu bo sledilo (14). Med izrezom tumorskega tkiva mora kirurg izbrati območja znotraj kirurško izrezanega tumorskega tkiva, ki najverjetneje vsebujejo večjo količino TIL. Najprimernejša mesta vključujejo področja na obrobju tumorja in področja v bližini krvnih in limfnih žil. Pooperativni sledi stopnja proizvodnje TIL (10). Proizvodnja TIL lahko poteka na dva načina: z uporabo izbranega postopka za specifično prepoznavo TIL preko sproščanja INF- γ ali z uporabo mladih TIL. Pri slednji se izognemo postopkom za specifično prepoznavanje tumorja, zato je ta pristop manj zamuden od prvega. Delimo ga na dve obdobji: obdobje spodbujanja začetne rasti in obdobje hitrega razmnoževanja (angl. *rapid expansion protocol*, REP). Obdobje spodbujanja začetne rasti se prične z izrezom malignega tumorja, velikega vsaj 2–3 centimetrov, in gojenjem z interleukinom-2 (IL-2). V obdobju REP, ki sledi in traja približno 14 dni, se spodbuja rast TIL z uporabo hranil, ki povzročajo izločanje ravnih dejavnikov in torej porast. Medtem bolnik opravlja pripravljeno limfodeplecijsko kemoterapijo (uničenje obstoječih limfocitov T) z uporabo

zdravil ciklofosamid in fludarabin ter z visokimi odmerki IL-2, ki ji sledi še postopek ponovnega vnosa TIL (10). Namen sistemskega uničenja limfocitov T je uničenje gostiteljevih Treg, ki bi lahko tekmovali z limfociti T ob vnosu TIL. Tekmujejo zlasti za interlevkin-7 (IL-7) in interlevkin-15 (IL-15), slednja citokina sta namreč ključnega pomena za njihovo preživetje (8).

Za zdaj zdravljenje s TIL še ni bilo odobreno s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA), potekajo pa raziskave za določanje njegove dejanske učinkovitosti (11). Retrospektivna analiza je pokazala, da je med letoma 2011 in 2019 21 bolnikov s histološko potrjenim napredovalim KM, za katere uveljavljeni pristopi zdravljenja niso bili zadostni, prejelo zdravljenje s TIL. Rezultati te raziskave so pokazali 67-% celokupni odgovor na zdravljenje, 19-% popolni odgovor na zdravljenje, 86-% stopnjo nadzora nad boleznijo (tj. ko bolezen ne napreduje) in 21,3-mesečno srednje celokupno preživetje (12). Skupno je imelo pet bolnikov dolgotrajni odgovor na zdravljenje, ki je trajal več kot 30 mesecev po infuziji. Bolniki, ki so imeli popolni odgovor na zdravljenje, pa so preživeli in ozdraveli (12). Nedavne raziskave so preverjale tudi uspešnost zdravljenja s TIL s pridruženo uporabo tarčnih zdravil. Dva tedna po odstranitvi zasevkov so bolniki z napredovalim KM prejeli vemurafenib (zaviralec BRAF). Sledila je še kirurška odstranitev. Bolniki so nato bili zdravljeni po ustaljenem protokolu – z IL-2 in s ponovnim vnosom TIL – zdravljenje z veramurafenibom pa se je nadaljevalo še dve leti (10). Pri sedmih od enajstih bolnikov (64 %) je tovrstno zdravljenje spodbudilo dober odziv; pri dveh so učinki trajali celo tri leta. Slednji podatki opozarjajo, da gre za obetavno obliko zdravljenja, vendar so potrebne večje, randomizirane raziskave, ki bi pokazale pomen tega pristopa zdravljenja (10).

Kljub obetavnim ugodnim učinkom zdravljenja s TIL se je treba soočiti tudi z njegovimi omejitvami. Prvič, gre za posamezniku prilagojeno obliko imunoterapije, ki mora biti za vsakega bolnika proizvedena posebej. Uspešnost razmnoževanja TIL ni vedno učinkovita, zato obstaja možnost, da je treba zdravljenje preklicati zaradi neučinkovite proizvodnje celic (10). Poleg tega postopek zdravljenja terja uporabo visokih odmerkov IL-2, ki je v večjih količinah lahko strupen. Potekale so raziskave, v katerih so preverjali učinkovitost zdravljenja s TIL ob uporabi nižjih odmerkov IL-2. Pokazali so, da se je možno izogniti uporabi visokih odmerkov IL-2, zlasti če se zdravljenje s TIL združi z drugimi vrstami imunoterapije, kot je zaviranje imunskih kontrolnih točk (13).

Možnosti izboljšav na področju zdravljenja napredovalega KM je še veliko. Že na medoperativni stopnji bi se lahko izvedlo neposreden izbor tumorsko odzivnih celic s pomočjo aktivacijskih označevalcev, kot sta PD-1 in označevalec pripadnosti 137 (angl. *cluster of differentiation 137*, CD137) ali citotoksični limfociti T. S citokini IL-7, IL-15 in IL-21 ter s protitelesi, ki se vežejo na celične receptorje in s tem delujejo spodbujevalno, bi lahko dodatno spodbudili razmnoževanje TIL in skrajšali čas proizvodnje (10, 14). Na tem mestu bo v prihodnosti igralo pomembno vlogo tudi gensko inženirstvo. Slednje omogoča spreminjanje limfocitov T na tak način, da spremenjeni vključujejo ciljne lastnosti in naloge. Ohranjanje podvojevalne življenjske dobe spominskih limfocitov T je ključnega pomena za dolgoročno odpornost in najboljši izid ACT. Pomembno vlogo pri tem naj bi imelo ohranjanje CD28, zdi se namreč, da ponovna vzpostavitev izražanja CD28 v limfocitih T obnovi tudi njihovo sposobnost proizvodnje IL-2 (11). To je pomembno, saj se bo pojavila potreba po izboljšanju ustajenega postopka zdravljenja z nižanjem

odmerkov IL-2 in uvedbo zmernejšega uničenja limfocitov T ter združevanjem zdravljenja s TIL z drugimi oblikami imunoterapije in tarčnega zdravljenja (10).

ZAKLJUČKI

V zadnjem desetletju smo priča naglemu razvoju zdravljenja KM z oddaljenimi zasevki. Najbolj sta se na tem področju uveljavila tarčno zdravljenje in imunoterapija

z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Kot izredno obetavno se je izkazalo tudi zdravljenje s TIL. To ne nudi samo podaljšanja preživetja bolnikom, za katere drugi postopki niso bili zadostno učinkoviti, temveč predstavlja tudi korak naprej k posamezniku prilagojenem pristopu zdravljenja. Zdravljenje s TIL obljublja veliko, a so potrebne večje, randomizirane raziskave, ki bi pokazale pomen takega pristopa zdravljenja.

LITERATURA

1. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: Current concepts and advances. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (12): 6395.
2. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20 (11): 1366–79.
3. Klinični register kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije: poročilo [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije; c2022 [citirano 2023 Jun 6]. Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/rrs/kr>
4. Hirai I, Funakoshi T, Kamijuku H, et al. Adoptive cell therapy using tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma refractory to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2021; 112 (8): 3163–72.
5. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (24): 2656–66. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021; 39 (26): 2972.
6. Rak v Sloveniji 2019 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; c2022 [citirano 2023 Jun 6]. Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/rrs>
7. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022; 170: 256–284.
8. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2105.
9. Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer.* 2022; 10 (12): e005755.
10. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A viable treatment option. *J Immunother Cancer.* 2018; 6 (1): 102.
11. Vlashi F, Tawil B. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy: An overview. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2023; 10 (1): 32–5.
12. Pillai M, Jiang Y, Lorigan PC, et al. Clinical feasibility and treatment outcomes with nonselected autologous tumor-infiltrating lymphocyte therapy in patients with advanced cutaneous melanoma. *Am J Cancer Res.* 2022; 12 (8): 3967–84.
13. Nguyen LT, Saibil SD, Sotov V, et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.* 2019; 68 (5): 773–85.
14. Mullinax JE, Egger ME, McCarter M, et al. Surgical Considerations for Tumor Tissue Procurement to Obtain Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Cell Therapy. *Cancer J.* 2022; 28 (4): 285–93.

Prispelo 19. 6. 2023

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 12. maja 2023 do 11. avgusta 2023

Diplomanti medicine

Zupančič Miha	12. 5. 2023	Tomažič Anamarija	29. 6. 2023
Oršič Eva	17. 5. 2023	Hohnjec Tina	30. 6. 2023
Hrobat Hana	1. 6. 2023	Toplak Manja	30. 6. 2023
Prevolšek Urša	5. 6. 2023	Kobal Lucija	3. 7. 2023
Beznik Tajda	8. 6. 2023	Vojkovič Katja	3. 7. 2023
Polak Ada Zora	8. 6. 2023	Đorđević Nina	3. 7. 2023
Pust Laura	9. 6. 2023	Nanić Uroš	4. 7. 2023
Jovanovski Trajche	13. 6. 2023	Kozjek Ana Karin	6. 7. 2023
Gajšek Mirjam	15. 6. 2023	Jež Jakob	7. 7. 2023
Martinčič Jurij	15. 6. 2023	Delić Nada	11. 7. 2023
Sevčnikar Maja	15. 6. 2023	Skubic Petra	11. 7. 2023
Grižančič Matej	21. 6. 2023	Berce Tadej	13. 7. 2023
Kulovec Domen	21. 6. 2023	Legan Kokol Naneta	13. 7. 2023
Kurešepi Anel	21. 6. 2023	Malnaršič Una	13. 7. 2023
Cimerman Nejc	22. 6. 2023	Roš Zala	13. 7. 2023
Gašperšič Nastja	22. 6. 2023	Hajna Janja	14. 7. 2023
Geršak Klara	22. 6. 2023	Dimzova Ema	18. 7. 2023
Juhant Matic	22. 6. 2023	Fortuna Krištof	21. 7. 2023
Vaupotič Tilen	28. 6. 2023	Mlinar Maruša	27. 7. 2023
Miklavac Katarina	29. 6. 2023	Lulić Selma	7. 8. 2023
Piber Petra	29. 6. 2023	Tomadoni Peter	8. 8. 2023

Diplomanti dentalne medicine

Gnidovec Tilen	18. 5. 2023	Gostinčar Maša	13. 6. 2023
Kunšič Jerca	22. 5. 2023	Fink Anja	14. 6. 2023
Legat Rok	5. 6. 2023	Petrovič Anja	14. 6. 2023
Žgank Karina	6. 6. 2023	Novaković Hana	4. 7. 2023
Markelič Ana	12. 6. 2023	Šuligoj Matija	4. 7. 2023
Cesar Katja	13. 6. 2023		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Hozjan Hana	9. 5. 2023	Štefko Tjaša	5. 7. 2023
Žebeljan Jerneja	5. 6. 2023	Bračič Lana	7. 7. 2023
Malovrh Eva Pavla	8. 6. 2023	Gider Anja	11. 7. 2023
Turk Špela	13. 6. 2023	Šalamun Karolina	11. 7. 2023
Brdnik Eva	15. 6. 2023	Arh Rok	12. 7. 2023
Šopar Teja	15. 6. 2023	Bunta Aja	13. 7. 2023
Vreča Nino	20. 6. 2023	Črnko Saša	13. 7. 2023
Gril Rogina Kaja	23. 6. 2023	Volk Laura	14. 7. 2023
Jurko Martin	26. 6. 2023	Kovachev Risto	21. 7. 2023
Miklavčič Sara	28. 6. 2023	Anžel Barbara	28. 7. 2023
Bogataj Lorena	29. 6. 2023	Šoba Tjaša	3. 8. 2023
Trstenjak Tim	30. 6. 2023	Gačnik Marko	7. 8. 2023
Srkoč Vanja	3. 7. 2023		
Noč Nejc	4. 7. 2023		
Kokalj Sara	5. 7. 2023		

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljena avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršne koli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisa-va naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdiljen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremeno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

vanih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremeno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, AIDS, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MR, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi števkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS)*; 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevek in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da

se strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent

ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, AIDS, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MR, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meador CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Gašper Tonin

MANAGING EDITOR

Gaja Markovič

PRODUCTION EDITORS

Taja Bedene, Niko Farič, Alen Hadžić,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Hana Rakuša,
Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Pina Držan, Anja
Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Naneta Legan Kokol, Nastja Medle,
Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines
Žabkar, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.400 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



253 Editorial

255 Clinical Research in Oncology – *Boštjan Šeruga, Erika Matos*

263 Lung Cancer Screening Program – *Martina Vrankar*

273 Clinical Applicability of Tumour Markers and its Limitations – *Hana Rakuša, Jasna But Hadžić*

285 Oligometastatic Disease – *Marjeta Skubic, Katja Vöröš, Helena Barbara Zobec Logar*

293 Paraneoplastic Syndromes – *Erika Matos*

303 De-escalation of Surgical Treatment in Oncology – *Urh Šenk, Andraž Perhavec*

311 Surgical Removal of Solitary Metastasis of the Adrenal Gland – A Systematic Review of Literature – *Uroš Tršan, Barbara Perić*

319 The Biological Principles of Ionizing Radiation Treatment – *Sašo Mravljak, Petra Hudler, Blaž Grošelj*

339 Stereotactic Radiotherapy – *Neža Božič, Martina Vrankar*

349 Proton Irradiation – *Lara Mastnak, Lorna Zadavec Zaletel*

359 Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Refractory Ventricular Tachycardia – *Tamara Jarm, Bor Antolič, Ivica Ratoša*

375 Combined Treatment with Radiotherapy and Systemic Therapy – *Tanja Marinko*

381 A New Group of Drugs in Oncology: Antibody-Drug Conjugates – *Cvetka Grašič Kuhar, Katrina Mencin*

387 Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy – *Alen Hadžić, Lučka Boltežar*

401 Treatment of Advanced Cutaneous Melanoma with Tumor-infiltrating Lymphocytes – *Elena Marvin, Barbara Perić*

409 List of Graduated Students

417 Guidelines for Authors