

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# 29. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

**RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI  
– ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE:  
IZBRANA POGlavJA  
IN  
DRŽAVNI PROGRAM  
OBVLADOVANJA RAKA 2017-2021**

Portorož  
GH Bernardin  
9. in 10. december 2016



KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# 29. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

**RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI  
– ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE:  
IZBRANA POGlavJA  
IN  
DRŽAVNI PROGRAM  
OBVLADOVANJA RAKA 2017-2021**

Portorož  
GH Bernardin  
9. in 10. december 2016

29. ONKOLOŠKI VIKEND  
(Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, S. Novaković

Strokovni odbor:

J. Žgajnar, B. Jezeršek Novaković, S. Novaković, B. Zakotnik, M. Hočevar, A. Perhavec, B. Perić, V. Kovač

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva  
in  
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

300 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir d.o.o., Kranj, november 2016

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (29 ; 2016 ; Portorož)

Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje : izbrana poglavja in državni program obvladovanja raka 2017-2021 : zbornik / 29. onkološki vikend, Portorož, 9. in 10. december 2016 ; [uredniki S. Novaković ... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2016

ISBN 978-961-6071-99-4 (Onkološki inštitut)

1. Gl. stv. nasl. 2. Novaković, Srdjan  
287666944

# VSEBINA

## RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: IZBRANA POGLAVJA

### RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: UVODNIK

Janez Žgajnar ..... 5

### ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA ČEZ DESETLETJE

Vesna Zadnik ..... 9

### PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš ..... 14

### MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI

Srdjan Novaković ..... 24

### GENOMSKA PATOLOGIJA - PATOLOGIJA PRIHODNOSTI

Barbara Gazić ..... 33

### VLOGA ZNOTRAJŽILNIH POSEGOV INTERVENCIJSKE ONKOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV Z JETRNIMI ZASEVKI RAKA DEBELEGA ČREVESJA IN DANKE

Peter Popovič ..... 40

### RAZVOJNI TRENDI V SLIKOVNI DIAGNOSTIKI RAKA DOJK

Kristijana Hertl, Maja Marolt Mušič, Maksimiljan Kadivec ..... 49

### NUKLEARNA MEDICINA: DIAGNOSTIKA IN TERANOSTIKA

Luka Ležaić ..... 61

### ONKOLOŠKA KIRURGIJA

Marko Hočevar ..... 71

### RADIOTERAPIJA

Primož Strojnar ..... 76

### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: HEMATOLOŠKI RAKI

Barbara Jezeršek Novaković ..... 82

### TRENDI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU SOLIDNIH RAKOV

Simona Borštnar ..... 88

NOVOSTI V OTROŠKI ONKOLOGIJI

Lidija Kitanovski, Vladan Rajić, Janez Jazbec..... 95

RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOŠKI FARMACIJI

Samo Rožman ..... 113

# RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Na področju onkologije se v naslednjih desetletjih obetajo velike spremembe. Pričakujemo tako rast števila onkoloških bolnikov kot spremenjeno epidemiološko sliko. Ob velikem razvoju poznavanja raka in razvoju novih tehnologij bo prihodnost obravnave onkoloških bolnikov vse bolj prilagojena vsakemu posameznemu bolniku posebej. Za uspešno obvladovanje vseh informacij bo nujen razvoj informacijske tehnologije, ki bo omogočal mnogo hitrejši prenos že obstoječega znanja ter novih spoznanj v klinično prakso. Če bomo hoteli izkoristiti znanje in tehnične dosežke, bodo nujne spremembe v infrastrukturi, namenjeni onkologiji. Posebna skrb mora biti že danes posvečena kadrom prihodnosti. Možnosti, ki nam jih bosta omogočila znanje in tehnologija, bomo izkoristili samo ob primerni politični volji na državni ravni.

## Uvod

Ujeti v vsakodnevne obveznosti in rutino se pogosto ne zavedamo, kako zelo se svet okoli nas spreminja. Enako velja za medicino in s tem tudi onkologijo. Že pogled zdravnika onkologa v srednjih letih na polovico prehojene poklicne poti presenetiti, kako zelo se je naše delovno okolje spremenilo: epidemiološke razmere, nove možnosti diagnostike in zdravljenja in kar je najbolj presenetljivo, padec številnih dogem, ki so zdele še desetletje ali dve nazaj skoraj absolutne. Izjemen razvoj novih tehnologij in spoznanj v zadnjih desetletjih tako nedvoumno napoveduje velike spremembe tudi v prihodnosti. Te bodo zajele ne samo tehnični del medicine, ampak tudi organizacijo zdravstvenega varstva na področju onkologije, drugačna bo tudi umeščenost onkološke problematike v samo družbo. Namen tega strokovnega sestanka je prav razmislek o tem, kam nas vodi trenutna pot razvoja in kako bo naš vsakdanjik videti čez desetletje ali dve – vsaj za nekaj izbranih področij, ki smo jih vključili v program.

# KLJUČNI Poudarki

## Epidemiologija

Vsekakor lahko napovemo, da se bo spremenila epidemiološka slika raka, in to tako v posameznih državah kot globalno. Na to bodo vplivali nadaljnji družbeno-ekonomski razvoj danes nerazvitih področij, zatiranje nalezljivih bolezni, presejalni programi, nove možnosti preprečevanja nastanka raka in bolj uspešno zdravljenje. Raka ne bo manj, bo pa njegova porazdelitev drugačna in vse več bo med nami posameznikov, ki so raka preživel.

## Posameznemu bolniku prilagojena obravnava (Precision medicine)

V onkologiji se je v zadnjem obdobju uveljavil angleški izraz »precision medicine«, ki morda najnatančneje povzema prihodnost onkologije. Pomeni namreč vsakemu posameznemu bolniku posebej prilagojeno obravnavo, t. i. individualizirano obravnavo. Zajema cel spekter področij - od ocene ogroženosti posameznika, prilagojenih ukrepov za preprečevanje raka, prilagojenih strategij presajanja, zdravljenja in celostne rehabilitacije.

To je mogoče le ob vse globlji poznavanju molekularnih lastnosti rakave celice in s tem heterogenosti bolezni in vsakega posameznega bolnika. Ob tem upošteva še druge nemedicinske in medicinske lastnosti bolnika, kot so starost, splošno stanje, pa tudi njegovo osebnost, prepričanja, želje in ostalo.

Taka obravnava je seveda mogoča le ob nadaljnjem razvoju vse bolj specifičnih zdravil in druge medicinske opreme. Čeprav se pojem »precision medicine« najpogosteje uporablja v povezavi z zdravlili, pa se seveda razvija tudi na drugih področjih, kot npr. v kirurškem zdravljenju ali obsevanju. Namen posameznemu bolniku prilagojene obravnave ni samo mnogo uspešnejše zdravljenje, temveč tudi čim manj posledic zdravljenja in s tem boljša kakovost življenja. Pristop, ki se že danes uveljavlja.

## Pogled v prihodnost, kot ga napoveduje Ameriško združenje za klinično onkologijo

Pred nekaj leti je Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO) izdalo dokument, ki izpostavlja najpomembnejša področja razvoja, ki bodo vplivala na razvoj onkologije do leta 2030 in so na tem mestu na kratko povzeta.

### 1. Baza podatkov

Razvoj zdravstvene informacijske tehnologije bo omogočil zbiranje in obdelavo množice podatkov vsakega bolnika posebej, o zdravljenju, uspešnosti, z vsemi njegovimi (vključno molekularnimi) značilnostmi itd. Primerna obdelava



vseh teh podatkov bo omogočila odkrivanje sicer lahko spregledanih vzročnih povezav za uspešnost ali neuspešnost zdravljenja ali stranskih učinkov in s tem bistveno prispevala k hitrejšemu snovanju hipotez za raziskave. Omogočila bo tudi, vsaj do neke mere, hitrejše spreminjanje smernic zdravljenja, tudi brez kliničnih raziskav. Zbiranje in obdelava podatkov bo izjemnega pomena predvsem zaradi dejstva, da so znotraj vsake onkološke bolezni številne podskupine bolnikov, ki zahtevajo tem lastnostim prilagojeno obravnavo.

Med pomembnimi posledicami bo tudi večji prenos obravnav onkološkega bolnika na nižjo, primarno raven. Zaradi splošne dostopnosti podatkov pa se bo še naprej spreminjal tudi odnos med zdravnikom in bolnikom.

## **2. Panomika raka**

Pričakujemo lahko nadaljnje spoznavanje biologije raka in s tem razvoj usmerjenega zdravljenja v vsako podskupino bolnikov. Značilnost bo prav izbor zdravljenj za več specifičnih tarč sočasno. Globlje spoznavanje posameznih biologij raka bo vodilo tudi do bolj usmerjenega preprečevanja raka in zgodnjega odkrivanja. Pogoj za hiter napredek pa so tudi spremembe na področju zbiranja bioloških vzorcev, in to ne samo tehnoloških, temveč tudi v večji pripravljenosti posameznikov in družbe za zbiranje bioloških materialov. Nuja po razvoju številnih novih zdravil in sočasna uporaba zdravil bo spremenila tudi klinično raziskovanje. Razviti bo namreč treba številna nova zdravila »sirote« (orphan drugs) za posamezne podskupine bolnikov. Raziskave bodo postale manjše, hitreje bodo izpeljane, nujno bo povezovanje tako raziskovalcev kot industrije.

## **3. Viri**

Epidemiološke razmere in cena novih zdravljenj grozijo, da bo obravnava onkoloških bolnikov postala cenovno nezdržna. Zato bo nujno posvetiti več pozornosti kakovosti in racionalnosti celostne oskrbe, ki bo omogočala, da dobimo za razpoložljive vire čim boljšo oskrbo. Problematiko cen novih zdravil pa lahko rešujemo z boljšo (bolj usmerjeno) in hitrejšo izvedbo kliničnih raziskav ter uporabo že obstoječih podatkov. Nujen pa bo tudi širši dogovor o merilih, ki določajo, kakšna cena za določeno korist je še smiselna.

## **Infrastruktura**

Vse zgoraj napovedane spremembe bodo seveda zahtevale velike spremembe v organizaciji onkološke oskrbe. Nujno bo treba vzpostaviti pogoje za izvajanje bolniku prilagojene oskrbe, kot je npr. okrepitev zbiranja bioloških vzorcev, krepitev diagnostike, investicije v drago opremo, vključno z informacijsko tehnologijo.

Osnovni pogoj za pravočasno vzpostavitev infrastrukture, ki bo lahko izkoristila današnji in prihodnji znanstveni razvoj, pa so kadri. Prihodnost onkologije bo še dosledneje multidisciplinarna in multiprofesionalna kot danes. Za onkološko oskrbo prihodnosti ne bo pomembno le število zaposlenih, temveč tudi dodatno poglobljena izobrazba.

## Zaključek

Prihajajoči časi v onkologiji zahtevajo pripravo in ukrepe že danes. Če bomo hoteli do konca izrabiti znanje in tehnološki napredek, moramo ukrepe sprejemati na ravni držav. Zato je še kako ključna priprava v prihodnost usmerjenih in nato dosledno izvajanje programov za obvladovanje raka. Izziv za zdravstvene delavce in še bolj za politike.

## Viri

1. <http://www.asco.org/sites/default/files/shapingfuture-lowres.pdf>
2. Liauw, S. L., P. P. Connell, and R. R. Weichselbaum. 2013. "New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology." *Sci Transl Med* 5(173): 173sr2.
3. Meric-Bernstam, F., C. Farhangfar, J. Mendelsohn, and G. B. Mills. 2013. "Building a personalized medicine infrastructure at a major cancer center." *J Clin Oncol* 31(15): 1849-57.
4. Popescu, R. A., R. Schafer, R. Califano, R. Eckert, R. Coleman, J. Y. Douillard, A. Cervantes, P. G. Casali, C. Sessa, E. Van Cutsem, E. de Vries, N. Pavlidis, K. Fumasoli, B. Wormann, H. Samonigg, S. Cascinu, J. J. Cruz Hernandez, A. J. Howard, F. Ciardiello, R. A. Stahel and M. Piccart. 2014. "The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO)." *Ann Oncol* 25(1): 9-15.
5. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016: 96.
6. Wyld, L., R. A. Audisio, and G. J. Poston. 2015. "The evolution of cancer surgery and future perspectives." *Nat Rev Clin Oncol* 12(2): 115-24.

# ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA ČEZ DESETLETJE

Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Onkološka epidemiologija je veda o pogostosti, razporeditvi in vzročnosti pojavljanja raka v določeni populaciji. Je ključna pri uveljavljanju in vrednotenju ukrepov za omejevanje bolezni oziroma za izboljšanje zdravja. V nadaljnjem razvoju onkološke epidemiologije bosta ključni predvsem združevanje in povezovanje obstoječih in novih podatkovnih zbirk (big data) ter multidisciplinarno povezovanje epidemioloških subspecialnosti (integrativna onkološka epidemiologija). V bodoče pričakujemo tudi ključno vlogo onkološke epidemiologije v razširjeni translacijski medicini – pri uporabi socioloških, ekonomskih, političnih ali okoljskih znanj v procesih ohranjanja zdravja populacije.

Breme raka se bo, predvsem zaradi staranja populacije, povečevalo. V naslednjih desetih letih se bomo v primarni preventivi poleg kajenju največ posvečali debelosti in okoljski izpostavljenosti, breme raka pa bomo zmanjševali tudi z obstoječimi in novimi presejalnimi programi. Če bi na povečanje incidence raka vplivalo samo staranje prebivalstva, bi imeli čez deset let v Sloveniji več kot 17.000 novih primerov raka, 70 % bolnikov bo ob diagnozi starejših od 65 let.

## Onkološka epidemiologija

Epidemiologija je veda o pogostosti, razporeditvi in vzročnosti pojavljanja bolezni ali drugih za zdravje pomembnih pojavov v določeni populaciji. Definicija v popolnosti velja tudi za onkološko epidemiologijo, pri kateri je proučevana bolezen rak. Namen epidemiologije je zbrati, razumeti in uporabiti ustrezne informacije, ki so pomembne za omejevanje bolezni oziroma za izboljšanje zdravja. Že v preteklosti, kot tudi še danes, ima epidemiologija tako ključno vlogo pri oblikovanju in izvajanju javnozdravstvene politike.

V onkološki epidemiologiji uporabljamo različne pristope, ki so povzeti v Tabeli 1. Večina temelji na opazovanju populacije, predvsem pri ocenjevanju uspešnosti presejalnih programov in možnosti kemopreventive raka pa se uporablja tudi interventne (eksperimentalne) študije. Klasičnih kliničnih raziskav praviloma ne uvrščamo med epidemiološke raziskave. Glede na njihov namen delimo opazovalne epidemiološke raziskave na opisne, analitične, ki proučujejo povezavo med boleznijo in nevarnostnimi dejavniki, ter evaluativ-

ne, v katerih vrednotimo uspešnost javnozdravstvenih ukrepov. V onkološki epidemiologiji so zaradi razvejane in mednarodno usklajene mreže registrov raka posebej številne in široko zastavljene opisne raziskave.

**Tabela 1.** Pristopi, ki se uporabljajo v onkološki epidemiologiji

Delitev	Pristop	Primer raziskave
Pristop	Opazovanje	Kohortna raziskava
	Poskus (intervencija)	Raziskava učinkovitosti cepiv
Namen raziskave	Opis	Analiza časovnih trendov
	Proučevanje etiologije	Študija primerov in kontrol
	Evaluacija	Ocena učinkovitosti presejalnega programa
Enota opazovanja	Združeni podatki	Geografska analiza okoljske izpostavljenosti
	Individualni podatki	Študija primerov in kontrol
Vir podatkov	Rutinske zbirke	Analiza populacijskih preživetij
	Ad-hoc zbiranje	Analiza kakovosti življenja skupine bolnikov

Registri raka so posebne službe, ki so ustanovljene znotraj državnega zdravstvenega sistema z namenom zbiranja in obdelave podatkov o številu novih primerov raka (incidenca), številu vseh, kdaj koli zdravljenih bolnikov (prevalenca) in o njihovem preživetju. Delovanje registrov zakonsko urejajo posamezne države individualno, medtem ko registracija primerov poteka v vseh državah enako, skladno z mednarodno dogovorjenimi postopki in standardi. Tak način omogoča združevanje podatkov iz različnih območij ter izvedbo primerjalnih analiz. V Sloveniji imamo že več kot 65-letno tradicijo registracije raka, saj od leta 1950 na populacijski ravni deluje Register raka Republike Slovenije. Popolnost in kakovost slovenskih podatkov je že od začetka registracije skladna z vsemi mednarodnimi merili, zato so naši podatki vključeni v številne mednarodne podatkovne zbirke in projekte. Objavljeni so v vseh devetih zvezkih in v deseti elektronski verziji knjige Rak na petih kontinentih, ki jo izdaja Mednarodna agencija za raziskovanje raka, in v podatkovnih zbirkah ECO, GLOBOCAN in ACCIS. Preživetje slovenskih bolnikov je obdelano v mednarodnih raziskavah EUROCARE 2 do 5, CONCORD-1, CONCORD-2, RARECARE in EUNICE.

## Onkološka epidemiologiji v bodoče

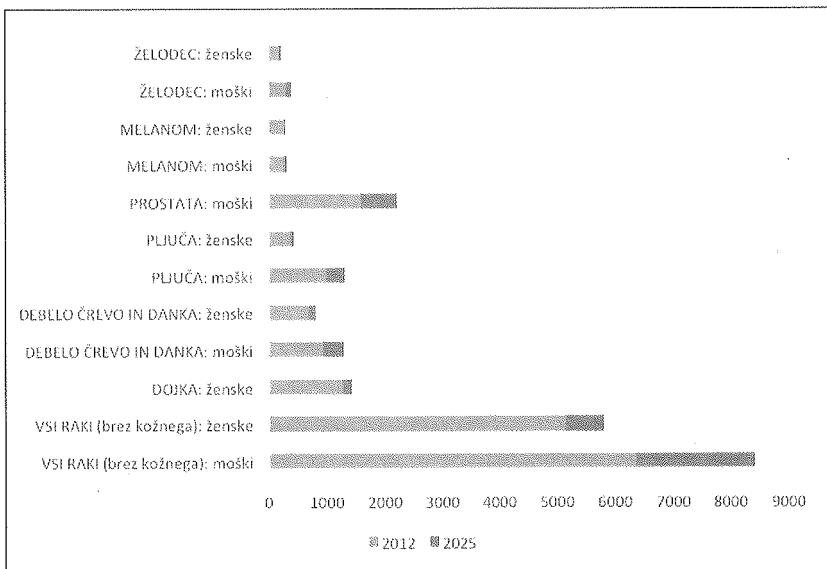
V nadaljnjem razvoju onkološke epidemiologije bosta ključni predvsem združevanje in povezovanje obstoječih in novih podatkovnih zbirk (big data) ter multidisciplinarno povezovanje epidemioloških subspecialnosti (integrativna onkološka epidemiologija). Osnovno načelo učinkovitega zbiranja podatkov na medresorski in meddržavni ravni je enkratno zajetje nekega podatka za vse uporabnike in pretakanje tega podatka med zbirkami na podlagi enoličnega identifikatorja. Težimo k vzpostavitvi spletnih izmenjav podatkov, seveda ob vzpostavitvi ustreznih varoval, ki zagotavljajo, da med pretokom, obdelavo in predstavitvijo podatkov ne prihaja do zlorabe osebnih podatkov.

V analitične epidemiološke raziskave bodo rutinsko vključeni molekularni, biokemični in genetski dejavniki, kar bo omogočalo natančnejše razumevanje kancerogeneze ter interakcij med življenjskim slogom, okoljsko izpostavljenostjo in genetsko predispozicijo. Če lahko danes določamo povprečna populacijska tveganja izpostavljenosti, bo mogoče na podlagi integrativnih epidemioloških raziskav v bodoče določiti tveganja posameznika in na tej podlagi ustrezno ponuditi individualne preventivne ukrepe. Individualno prilagojena primarna preventiva bo posamezniku ponudila preventivne ukrepe, ki bodo skladni ne samo z njegovimi genetskimi tveganji, temveč tudi s trenutnim življenjskim okoljem ter starostjo.

V naslednjih desetih letih se bomo v primarni preventivi poleg kajenju največ posvečali debelosti in okoljski izpostavljenosti, v pripravi pa so tudi že evaluacijske raziskave za nova onkološka cepiva - tako v okviru preprečevanja nastanka raka (npr. cepiva proti HPV) kot v okviru imunoterapije pri že razviti bolezni (npr. rak jajčnikov). Prav področje cepiv predstavlja pionirski primer vklapljanja onkološke epidemiologije v translacijsko medicino. Če se danes v translacijski medicini ukvarjamo predvsem s prenosom bazičnih naravoslovnih znanj v klinično prakso, pa ima v bodoče onkološka epidemiologija možnosti, da postane ključen člen pri uporabi socioloških, ekonomskih, političnih ali okoljskih znanj v procesih ohranjanja zdravja populacije.

## Zaključek – kakšno bo breme raka v Sloveniji leta 2025?

Breme raka se bo, predvsem zaradi staranja populacije, povečevalo. Slika 1 prikazuje, za koliko bi se povečalo število zbolelih za najpogostejšimi raki v Sloveniji, če bi v izračunu upoštevali le staranje prebivalstva. Bistveno bi se povečalo število rakov prostate, medtem ko je predvidena rast incidence na račun staranja pri raku dojk in kožnem melanomu manjša. Če bi na povečanje incidence raka vplivalo samo staranje prebivalstva, bi imeli čez deset let v Sloveniji več kot 17.000 novih primerov raka, 70 % bolnikov bo ob diagnozi starejših od 65 let.



**Slika 1.** Incidenca raka v Sloveniji leta 2012 in projekcija incidence leta 2025, če upoštevamo samo staranje prebivalstva.

Seveda pa je pri projekcijah treba upoštevati tudi vpliv vseh nevarnostnih in varovalnih dejavnikov, ki jim je prebivalstvo izpostavljeno. V naslednjih desetih letih predvidevamo, da se bo pokazal učinek zmanjševanja deleža kadilcev v zadnjih tridesetih letih, kar bo posledično vodilo v manj kadilskih rakov, predvsem med moškimi. Ključno pa bo na populacijsko breme raka vplivala državna politika presejanj. Že danes opažamo, da z organiziranim presejanjem za raka materničnega vratu ter raka debelega črevesa in danke incidenco teh vrst rakov učinkovito zmanjšujemo. Po drugi strani pa z nekritičnim presejanjem za raka prostate incidenco tega raka povečujemo.

## Viri in literatura

1. Boffeta P. Cancer Epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I, eds. Handbook of Epidemiology. Berlin: Springer, 2005: 1405-42.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-45.
3. Khoury MJ. Planning for the Future of Epidemiology in the Era of Big Data and Precision Medicine. *Am J Epidemiol* 2015; 182: 977-9.
4. Khoury MJ1, Lam TK, Ioannidis JP, Hartge P, Spitz MR, Buring JE et al. Transforming epidemiology for 21st century medicine and public health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 508-16.
5. Mooney SJ, Westreich DJ, El-Sayed AM. Commentary: Epidemiology in the era of big data. *Epidemiology* 2015; 26: 390-4.
6. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016: 96.
7. Spitz MR1, Caporaso NE, Sellers TA. Integrative cancer epidemiology – the next generation. *Cancer Discov* 2012; 2: 1087-90.
8. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (30.09.2016).

# PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA

Dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., in Urška Ivanuš, dr. med.

Epidemiologija in register raka – Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

E-naslov: mzakelj@onko-i.si, uivanus@onko-i.si

## Povzetek

Populacijskih presejalni program za kakšnega raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s kar se da preprosto, dokaj zanesljivo in čim bolj poceni preiskavo med ljudmi, ki še nimajo nikakršnih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo tega raka ali kakšno njegovo predstopnjo. Vsakemu pozitivnemu izvidu presejalne preiskave morajo slediti diagnostične preiskave in, če je tudi njihov izvid pozitiven, zdravljenje.

Svet Evropske zveze (EZ) je državam članicam leta 2003 priporočil, naj za ženske uvedejo populacijsko presejanje za raka dojke in materničnega vratu, za ženske in moške pa za raka debelega črevesa in danke. Zaenkrat samo trije programi izpolnjujejo vse zahteve za populacijska presejanja. Zadostna udeležba oseb iz ciljnih skupin (vsaj okrog 70 % povabljenih na preiskavo) je ob zagotovljeni kakovosti vseh postopkov, vključno s pravočasnim in kakovostnim zdravljenjem pri presejanju odkritih sprememb, osnovni pogoj za uspešnost presejanja, ki se kaže v zmanjšani umrljivosti za iskanim rakom, pri odkrivanju predrakavih sprememb pa tudi manjši incidenci.

Do leta 2013 je pretežni del držav EZ uvedel ali pa se je vsaj pripravljal na te presejalne programe. V Sloveniji sta zaenkrat v polnem teku populacijska presejalna programa za raka materničnega vratu (program ZORA) in za raka debelega črevesa in danke (program SVIT). Presejalni program za raka dojke (program DORA) je v fazi širitve na celo državo.

Strokovnjaki zaenkrat ne priporočajo presejanj za druge rake (npr. prostate, pljuč). Prej kot presejanje za novega raka pričakujemo zamenjavo sedanjega presejalnega testa za odkrivanje (pred)rakavih sprememb materničnega vratu, testa PAP, s testom okuženosti z virusi HPV po 35. letu. Verjetno bodo prihodnje metode presejanja temeljile na novih spoznanjih genetike, ki bodo lahko opredelile huje ogrožene posameznike, in/ali na morebitnih najdbah novih tumorskih označevalcev. Pri uvajanju katere koli nove presejalne preiskave/testa pa je nujno, da organizatorje vodi osnovno etično načelo: pričakovane koristi morajo kar najbolj prevladati nad morebitno škodo posamezniku in družbi.



## Uvod

**Sekundarna preventiva** kakega raka je čim zgodnejše odkrivanje tega raka ali sprememb, ki večinoma preidejo vanj. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti v začetni stopnji. Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na **zgodnje simptome in znake raka**, po drugi pa zdravnike usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili. Izkušnje po svetu pa tudi naše kažejo, da ljudje predolgo odlašajo z obiskom pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili, zdravniki pa v naglici ne pomislijo takoj na tako resno bolezen.

**Presejanje** pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki med ljudmi **brez kliničnih težav** odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka, ki sama po sebi še ne povzroča kliničnih težav. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "screening", v slovenščini pa se je uveljavil prevod "presejanje", saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki so morda bolni; v bistvu so to preventivni pregledi. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste posameznike, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave.

Osnovni cilj presejanja je preprečiti smrt zaradi iskanega raka, zato je najpomembnejše merilo učinkovitosti presejanja zmanjšanje specifične umrljivosti; če testi pokažejo predrakave spremembe in je te mogoče odpraviti, se zmanjša tudi incidenca raka. Ob tem ima presejanje še številne druge posledice za posameznike in družbo; na osebni ravni nedvomno lahko izboljša ali poslabša življenje udeleženca, na družbeni ravni pa zmanjša stroške zdravstvenega varstva.

## Organizirani presejalni programi kot javnozdravstveni ukrep

Vsakdo se lahko posvetuje s svojim zdravnikom, ali bi bilo smiselno, da opravi katero od presejalnih preiskav. Po presoji, ali sodi v ogroženo skupino, mu zdravnik lahko svetuje preiskavo ali tudi ne. Takemu načinu pravimo individualno ali priložnostno presejanje. V ogrožene skupine sodijo tisti, za katere vemo, da nanje deluje kateri od znanih nevarnostnih dejavnikov; za raka dojk npr. družinska obremenitev. Za večino rakov pa je najpomembnejši nevarnostni dejavnik starost, saj zbolijo tudi veliko tistih, ki niso bili izpostavljeni nobenemu od drugih znanih nevarnostnih dejavnikov. Zato je za odločitev, ali uporabiti priložnostni presejalni test ali ne, najpomembnejša starost bolnika.

Slaba stran **priložnostnega presejanja** je, da je večinoma tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del ljudi; zato je njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh majhen. Za zmanjšanje umrljivosti na populacijski ravni

je treba pregledati pretežni del (vsaj 70 %) ciljne skupine prebivalstva. Za to mora biti presejanje organizirano, prebivalstvo pa dobro obveščeno in ciljna skupina na pregled večinoma povabljena z osebnimi vabilii. Organizirano uporabo presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje.

**Populacijski presejalni program** je utemeljen, če je:

- breme bolezni za družbo veliko;
- presejalni test kar najboljši (dobra občutljivost, specifičnost in napovedna vrednost), preprost in razmeroma poceni, diagnostični test pa natančen in oba varna;
- zgodnejše zdravljenje zanesljivo občutno uspešnejše od kasnejšega in je na voljo;
- strokovno organiziran;
- podprt s centralnim informacijskim sistemom;
- stroškovno učinkovit (preusmeritev sredstev v kakšen drug program ne bi imela večjega javnozdravstvenega učinka); tudi zato je treba določiti, v katerih starostnih ali drugih populacijskih skupinah je to mogoče doseči;
- mogoče doseči velik odziv povabljenih v presejanje in dobro kakovost vseh postopkov na vseh stopnjah presejanja, od prvega testa do morebiti potrebnega zdravljenja.

Presejanje je v skladu s temi merili smiselno za tistega raka, ki je pogost in ki ga je v naravnem poteku bolezni mogoče s preprosto preiskavo odkriti takrat, ko so zaznavne že njegove predstopnje ali začetne invazijske oblike. Pomembno je, da jih je mogoče z znanimi in razpoložljivimi načini dobro zdraviti. Če se večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo, se s takim presejanjem zmanjša umrljivost za tem rakom v celotnem prebivalstvu.

## **Prednosti in slabe strani presejanja za raka**

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih morda mnogi sploh ne bi zboleli ali umrli za iskano boleznijo, ima tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko povzroči zaskrbljenost in tesnobo ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča; vse to ima za posledico slabšo kakovost življenja.

Kot vse preiskave v medicini, imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je ob ustrezni kakovosti dela sicer majhen, vendar če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovancu nepravilno zagotovimo, da je zdrav, pa v resnici že ima začetno bolezen. Napačno pozitivni rezultati pa povzročajo zaskrbljenost in nadaljnje preiskave,

ki po nepotrebnem bremenijo bolnika in zdravstveni sistem. Prav zato je v presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov.

Pri presejanju ne gre pozabiti tudi na prediagnosticiranost: presejanje odkrije tudi počasi napredujoče primere raka in napoti bolnika na zdravljenje, ki morada sploh ne bi bilo potrebno.

Presejanju morata slediti takojšnja diagnostika in zdravljenje odkritih sprememb. Neodgovorno in etično nedopustno je uvesti presejanje, če ni možnosti – bodisi denarja, zmogljivosti ali ustrezno usposobljenega osebja – za nadaljnjo obravnavo (diagnostiko in zdravljenje) sprememb, odkritih v presejanju.

## **Priporočila Sveta Evropske zveze v zvezi s presejanjem za raka in trenutno stanje v državah članicah**

Svet EZ je državam članicam leta 2003 priporočil, da kot organizirana populacijska presejanja uvedejo:

1. pregledovanje celic v brisu materničnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu, ki naj se ne začne pred 20. letom in ne kasneje kot po 30. letu;
2. mamografski pregled za odkrivanje raka dojk pri ženskah, starih 50–69 let;
3. test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah, starih 50–74 let.

Že priporočila Sveta EZ poudarjajo, kako pomembna sta poleg zadostne udeležbe tudi dobra organizacija presejalnega programa in kakovost vseh postopkov. V pomoč, kako ju doseči, so strokovnjaki Evropskega presejalnega omrežja pripravili Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v vsakem od teh treh presejalnih programov. Smernice obdobjno posodabljaajo. Vsebujejo priporočila za organizacijo programa, ukrepe za zagotavljanje kakovosti in kazalnike za spremljanje učinkovitosti programov.

Izkušnje v EZ kažejo, da so za uspešnost populacijskih presejalnih programov potrebni predvsem dolgoročna politična zaveza in odgovornost (zagotovitev trajnih virov), dobra organizacija s celovitim programom vodenja in nadziranja kakovosti. Priprava in uvajanje presejalnega programa sta dolgoročen proces, ki traja več let in prehaja skozi več faz: od začetne analize stanja in priprav za politično in strokovno odločitev o uvedbi programa do celovitega načrtovanja, ki jim sledi testiranje izvedljivosti, pilotno preverjanje, šele nato pa postopno uvajanje programa. Program mora izpolnjevati vsa načela in standarde kakovosti evropskih in ustreznih državnih standardov in smernic.

Za vodenje organiziranega presejalnega programa je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem in poskrbeti, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je njihova udeležba čim večja. Posebej je treba paziti, da je program enako dostopen vsem prebivalcem iz ciljne skupine, kar pomeni tudi, da je brezplačen oz. plačan iz sredstev zdravstvenega zavarovanja. V presejalnem informacijskem sistemu je treba zbirati in obdelati vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalnega testa in diagnostičnih preiskav. Vrednotenje učinkovitosti presejanja ni možno brez povezave z registrom raka. Vsekakor pa je pri zbiranju in obdelavi podatkov treba upoštevati zakonske predpise o varovanju osebnih podatkov.

Kako države EZ upoštevajo priporočila za populacijska presejanja, so sodelavci Evropske komisije prvič preverili leta 2007. Drugo poročilo, o stanju leta 2015, bo objavljeno v kratkem:

- populacijski program presejanja za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu je imelo 22 držav EZ, čeprav je pregledovanje celic v brisu materničnega vratu najdlje uveljavljena vrsta presejanja za raka;
- populacijsko presejanje za raka dojk v starosti 50–69 let so imeli v vseh državah EZ, razen v Bolgariji, Grčiji in na Slovaškem;
- populacijsko presejanje za raka debelega črevesa in danke je imelo na državni ali vsaj na regijski ravni 20 držav, pri čemer je ponekod kot presejalna preiskava v rabi endoskopija (kolonoskopija ali fleksibilna sigmoidoskopija), čeprav je priporočeno ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu.

## Presejanje za raka v Sloveniji

V celi Sloveniji trenutno tečeta populacijska presejalna programa za raka materničnega vratu (ZORA) in za raka debelega črevesa in danke (SVIT), presejalni program za raka dojk (DORA) jima sledi z vključevanjem vse več regij.

**Program ZORA** s sedežem (koordinacijskim centrom) na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje na državni ravni od leta 2003. Vanj so vključene ženske, stare 20–64 let, ki se na presejalni pregled enkrat v treh letih lahko naročijo same ali pa jih nanj povabi izbrani ginekolog ali koordinacijski center. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Program z vsemi, ki v njem sodelujejo (ginekologi, patologi, citopatologi, presejalci in povabljene ženske) uspešno manjša zbolewnost za rakom materničnega vratu med slovenskimi ženskami: leta 2003 je po podatkih Registra raka RS zbolelo 211 žensk, leta 2015 pa 116, skoraj za polovico manj.

**Program Svit** s sedežem na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje vsako drugo leto povabi moške in ženske v starosti 50–74 let, naj v center pošljejo vzorec svojega blata, v katerem nato z imunokemično metodo iščejo prikrito krvavitev. Čeprav je udeležba v tem programu nekoliko manjša kot v programu ZORA, pa se od leta 2010 že manjša incidenca rakov debelega črevesa in danke; za učinke presejalnega programa na umrljivost bo treba počakati še nekaj let.

**Program DORA** vabi ženske, stare 50–69 let, na mamografski pregled za odkrivanje zgodnjih oblik raka dojke. Nosilec tega programa je Onkološki inštitut Ljubljana. Prva vabila je ženskam iz Mestne občine Ljubljana poslal marca 2008. Program se po Sloveniji širi postopno. Zdaj so vanj vključene ženske iz naslednjih območnih enot Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Ljubljana, Maribor, Koper, Kranj (delno) in Nova Gorica. Številsko sta s tem zajeti kar dve tretjini ciljne skupine slovenskih žensk. Odziv na povabila je dober; presejalnega pregleda se je v prvem letu udeležilo 66 % vseh povabljenih žensk.

## **Presejanja za raka, ki še ne izpolnjujejo zahtev, da bi postala populacijska**

**Rak prostate.** Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti populacijskega presejanja za raka prostate je eno najbolj kontroverznih na področju onkološkega javnega zdravja. Nedavno objavljeni vmesni izsledki dveh randomiziranih raziskav, ameriške za imenom PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian), kjer so preverjali učinkovitosti presejanja za raka prostate, pljuč, debelega črevesa in danke in jajčnikov, in evropske, namenjene samo raku prostate, poimenovane ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), niso dali nedvoumnega odgovora. V ameriški raziskavi, v kateri so preverjali uspeh merjenja PSA (za prostato specifičnega antigena) in digitorektalnega pregleda, se po 11-letnem (mediana) spremljanju ni pokazala manjša umrljivost. V poročilu o evropski raziskavi pa poročajo o 20-odstotni manjši verjetnosti smrti zaradi raka prostate po devetih letih (mediana); to naj bi v absolutnem smislu pomenilo 7 smrti zaradi raka prostate manj na 10.000 pregledanih moških. Ob tem ne gre pozabiti na 73.000 moških v presejani skupini, pri katerih so opravili več kot 17.000 biopsij. V tej skupini so odkrili bistveno več rakov (820/10.000) kot v kontrolni (480/10.000), seveda pa je temu sledilo tudi bistveno več radikalnih operacijskih odstranitvev prostate (277/10.000) in radikalnih obsevanj (220/10.000) kot v primerjalni skupini (100/10.000 operacij in 123/10.000 obsevanj). Ob (manjših) prednostih presejanja so zaznali tudi sorazmerno več stranskih učinkov. Kljub temu da se je po 11 letih spremljanja grožnja smrti zmanjšala na 29 %, menijo, da so obremenitev ciljne skupine

in stranski učinki ter zapleti pri zdravljenih preveliki, da bi lahko presejanje postalo populacijsko.

Z etične plati pri presejanju s PSA ni ključno vprašanje, ali učinkovito zmanjšuje umrljivost, pač pa, ali naredi več koristi kot škode. V primerjavi s presejanjem žensk za raka dojke ima presejanje moških za raka prostate bistveno večjo nevarnost prediagnosticiranja in nepotrebne zdravljenja z resnimi stranskimi učinki in posledicami, kar pomembno zmanjša kakovost življenja moških in po nepotrebnem obremenjuje zdravstveni sistem. To presejanje bo umestno takrat, ko bo z dodatnimi označevalci in novimi slikovnimi tehnikami mogoče razlikovati primere raka, ki bodo napredovali, od tistih, ki ne bodo nikoli povzročili kliničnih težav.

Uvedba **priložnostnega presejanja za raka prostate** pri nas je bila nepremišljena; povzročila je pravo »epidemijo« te bolezni, (po nepotrebnem) obremenila zdravstveni sistem in javnost razburja z dolgimi čakalnimi vrstami za preglede in zdravljenje.

**Pljučni rak.** Kadilci, posebej ogroženi s pljučnim rakom, naj bi redno opravljali CT-preiskave z nizkim odmerkom sevanja (spiralni CT). O tem, kdaj naj bi s temi preiskavami začeli in kako pogoste naj bi bile, imajo različna strokovna združenja različna mnenja in priporočila. Ker so pri tem presejanju posebej številni napačno pozitivni izvidi in s tem nepotrebne biopsije, morajo biti udeleženci s temi nevarnostmi dobro seznanjeni. Dodatna težava je še, da imajo dolgoletni kadilci večinoma tako okrnjeno pljučno funkcijo, da bi obširnejša operacija lahko resno poslabšala njihovo dihalno sposobnost.

**Drugi raki.** V zadnjem desetletju so nekateri medicinski centri začeli strankam ponujati računalniškotomografsko slikanje celega telesa kot eno izmed preventivnih presejalnih preiskav. Tako presejanje še nima dokazane učinkovitosti, posebej ne na ravni vsega prebivalstva, verjetno pa ni niti stroškovno uspešno. Enako velja tudi za magnetnoresonančno angiografijo. Preiskavi vsaj v naših okoliščinah nikakor ne izpolnjujeta osnovnih meril za presejalno metodo. Tudi sicer vsak pregled na »zahtevo« bolnika in brez spoznane medicinske indikacije le obremenjuje zdravstvene zmogljivosti državnega sistema in je zato s stališča t. i. distribucijske etike neprimeren.

## **Novosti, ki jih pričakujemo v presejanju**

Rak materničnega vratu. V primarni preventivi je uvedba cepljenja proti okužbi z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) odprla novo poglavje. Kljub cepljenju pa bo še vedno potrebno tudi presejanje, saj cepljenje trenutno ne prepreči okužb z vsemi genotipi HPV. V sekundarni preventivi za primarno presejanje raziskujejo uporabo testa HPV pri ženskah, starejših od 35 let. Pri mlajših je okužba s HPV preveč razširjena in samo prehodna, tako bi po nepotrebnem z dodatnimi pregledi obremenjevali preveč žensk s prehodno

okužbo. Prednost testa HPV v primerjavi s citološkim presejanjem je namreč, da je ta test bolj občutljiv za odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje (ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje, PIL-VS) in raka materničnega vratu. Čeprav je test HPV bolj občutljiv, je manj specifičen, zato je nujno potrebna nadaljnja triaža HPV-pozitivnih žensk, zato da izločimo tiste, ki potrebujejo zdravljenje, in po nepotrebnem ne obremenjujemo s pregledi žensk s prehodno okužbo. Raziskave so trenutno usmerjene predvsem v iskanje bolj specifičnih triažnih testov. Med njimi proučujejo citološki pregled brisa materničnega vratu, genotipizacijo HPV ter številne proteinske označevalce (na primer imunohistocitokemično barvanje p16INK4a ali p16/Ki67) in molekularne (metilacijski status različnih virusnih in človeških genov). Med povabljenimi v programe so seveda tudi ženske, ki se na povabilo ne odzovejo. Morda jih bo v presejanje pritegnil kakšen od novih testerjev (ponuja jih že več izdelovalcev), ki omogočajo, da si vzorec vzame ženska sama doma. V več evropskih državah (npr. v Italiji, na Švedskem, v Veliki Britaniji in na Nizozemskem) že tečejo raziskave, kakšen je odziv na t. i. primarno presejanje s testom HPV. Predvidevajo, da bodo že v naslednjih petih letih privzeli ta način presejanja. V Avstraliji, kjer je precepljenost žensk in moških proti okužbi s HPV zelo velika, ga bodo po napovedih že prihodnje leto. Samoodvzem bo sprva verjetno metoda izbire za neodzivnice, kasneje pa lahko za vse ženske. Vsekakor so najprej potrebne raziskave, ki bodo pokazale, katera je najprimernejša metoda za neposredno molekularno triažo. Na vse te spremembe se pripravljamo tudi v slovenskem presejalnem programu.

**Drugi raki.** Razvoj na področju presejanja gre v več smeri. Vstop genetike na to področje bo privedel do povezovanja vsakemu bolniku prilagojene obravnave in javnega zdravja. Že danes je mogoče opredeliti in poiskati genetsko huje ogrožene skupine (npr. ženske z dednim rakom dojke in jajčnikov), ki potrebujejo poseben pristop pri presejanju. Ob tem je treba ponovno poudariti, da evropske komisije za medicinsko etiko svarijo pred neetičnostjo in tveganji komercialnega (brez medicinske indikacije) genetskega priložnostnega presejanja/testiranja odraslih, brez razlage ali s pomanjkljivo razlago rezultatov in – navadno – tudi brez genetskega svetovanja.

Presejanje se vsekakor seli od odkrivanja že napredovalih posledic karcinogeneze, zaznavanja raka, k odkrivanju začetnih sprememb na tej poti. Veliko raziskav je usmerjenih v iskanje novih označevalcev, npr. cirkulirajočih tumorskih celic (CTC), cirkulirajoče tumorske DNK (ctDNK) ali drugih molekul, ki bi naznačevali bolezen, odkrili pa bi jih lahko s preprostimi preiskavami telesnih tekočin ali tkivnih vzorcev. Prednost določanja CTC je, da je mogoče tumorske celice izolirati in morfološko ter molekularno ovrednotiti, pri ctDNK pa je zaenkrat mogoče ugotavljati mutacije. Potrebujejo še način za iskanje organa izvora teh označevalcev, pri čemer pride zaenkrat v poštev ena od slikovnih diagnostik celega telesa. Na vsakem od teh korakov se je treba soočiti z napačno pozitivnimi rezultati, ki imajo za posledico neugodje za preiskovanca in

velike stroške za zdravstveni sistem. Zato bo treba vse te novejšje možnosti skrbno ovrednotiti v prospektivnih raziskavah. Vse raziskave so v začetni fazi razvoja in trenutno obetajo več za spremljanje učinkovitosti zdravljenja ali za iskanje ponovitve bolezni.

## Zaključek

Uvajanje organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka je zapleten in dolgotrajen proces, za katerega sta potrebni strokovna in politična podpora. Kljub preverjeni dobroti organiziranih presejalnih programov za raka dojk, materničnega vratu, debelega črevesa in danke ti še danes ne potekajo v vseh državah EZ. Preden torej začnemo razmišljati o novih preiskavah in programih, je najprej treba vsem državljanom omogočiti dostop do že preverjenih in uveljavljenih. Pri uvajanju katere koli nove presejalne preiskave/testa pa je nujno, da organizatorje presejanja vodi osnovno etično načelo: pričakovane koristi morajo čim bolj prevladati nad morebitno škodo posamezniku in družbi. In, ne nazadnje, morda se bo izkazalo, da v nekaterih primerih zgodnje odkrivanje bolezni ni smiselno. Zakaj bi namenjali denar in druge vire presejanju, če je primarna preventiva uspešnejša?

## Viri in literatura

1. Andriole GL, Crawford D, Grubb III RL, Buys S, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *NEJM* 2009; 360: 1310-9.
2. Antilla A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Supplements. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
3. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012; 30, Suppl 5: G1-G31.
4. Bosgraaf RP, Siebers AG, De Hullu JA, Massuger LF, Bulten J, Bekkers RL, et al. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 75-92.
5. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; Suppl. 30: F107-16.
6. Commission of the European Communities: Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union* 2003; L327/34.



7. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M, eds. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
8. DORA: Državni presejalni program za raka dojk: <http://dora.onko-i.si/>
9. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 21: 2013-9.
10. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L et al. eds. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
11. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Segnan N, Basu P et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendations on Cancer Screening. Lyon: IARC 2016, v tisku.
12. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Državni presejalni program za raka materničnega vratu Zora: zgodba o uspehu. V: Petrovec M, Golle A, eds. Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: [zbornik predavanj]. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2014: 249-255.
13. Program Svit: <http://www.program-svit.si/>
14. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*; 2015:57-65
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol M, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *NEJM* 2009; 360: 1320-8.
16. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2010.
17. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
18. Wentzensen N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2013; 14: 107-9.
19. Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968: 34.

# MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI

Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.

Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

E: snovakovic@onko-i.si

## Povzetek

Klasično klasificiranje in opredeljevanje raka temeljita na določanju izvora rakastih celic, njihovi morfologiji oziroma izražanju značilnih membranskih, citoplazemskih in jedrnih proteinov. Najosnovnejše metode tovrstne diagnostike so mikroskopsko morfološko pregledovanje celic ter imunohistokemično barvanje z različnimi protitelesi. Napredek pri razumevanju mehanizmov nastanka in biologije raka na molekularni ravni je prinesel nova dejstva, ki so narekovala spremembe na tem področju. Sam izvor rakastih celic je sicer še vedno pomemben dejavnik za klasifikacijo raka, ni pa povsem zadosten. Postalo je jasno, da maligni tumorji niso enostaven skupek povsem enako spremenjenih rakastih celic s povsem enakimi lastnostmi, temveč tkiva, sestavljena iz različnih tipov malignih in nemalignih celic, ki medsebojno komunicirajo in regulirajo celične procese. Vsi ti neposredni vplivi na rakavo celico, ki je v osnovi izrazito genetsko nestabilna in zaradi tega dobro prilagodljiva, so vzrok za kopičenje različnih sprememb na molekularnem nivoju v različnih rakastih celicah v istem tumorju. Torej ne glede na dejstvo, da maligni tumorji nastanejo iz ene same spremenjene celice, se njihova genetska zasnova zaradi selektivnih pritiskov in prilagajanja celic zelo hitro spreminja. Rezultat različnih sprememb pa je tudi povsem različno obnašanje navidezno istovrstnih tumorjev ter različen odgovor na enako zdravljenje. Zato molekularno diagnostiko raka čakajo številni izzivi. Od tehničnih - kako učinkovito in natančno zajemati reprezentativne vzorce tkiv, ki bodo verodostojno odražali trenutno stanje v tumorjih, kako zmanjšati agresivnost posegov, kako prilagoditi metode, da bi bile dovolj občutljive, natančne in ponovljive, do strogo strokovnih - natančna opredelitev genov ali panelov genov, ki jih bomo spremljali pri različnih vrstah raka z namenom natančnejše diagnostike, pravilno vrednotenje in določanje napovednih dejavnikov za zdravljenje ali pa ustrezna opredelitev prognostičnih dejavnikov, ki bo temeljila na funkcijah genov v celici.

## Uvod

Boljše razumevanje biologije in molekularnobioloških procesov pri nastanku in napredovanju raka je odprlo nove pristope v diagnostiki in zdravljenju bolnikov z rakom. Na obeh področjih (diagnostike in zdravljenja) se pojavljajo konkretni izzivi, ki so z vsakim novim dognanjem številčnejši. To pomeni, da v diagnostiko raka uvajamo vse več molekularnobioloških označevalcev, ki omogočajo učinkovitejšo razdelitev (stratifikacijo) bolnikov, kar posledično vodi k bolniku bolj prilagojenemu zdravljenju. Po drugi strani pa je uvajanje novih bioloških zdravil odvisno od določanja napovednih bioloških označevalcev, kar pomeni, da je z razvojem vsakega zdravila (ali skupine zdravil) potrebna tudi uvedba novih bioloških označevalcev. Kakšna so pričakovanja po uvedbi novih molekularnobioloških diagnostičnih oz. novih bioloških označevalcev zaradi uvajanja bioloških zdravil, lahko ocenimo na osnovi razvojnih trendov na tem področju. Trenutno je več kot 20 % raziskav usmerjenih samo v osem kinaznih signalnih poti (VEGF/VEGFR, PI3K, HER2, mTOR, EGFR, MET, PDGF/PDGFR in KIT). Če pri tem upoštevamo, da je kinaz v humani celici več kot 500 (do danes opredeljenih 518), postane jasno, koliko je še možnih tarč za kinazne inhibitorje in kakšne bodo potrebe po uvedbi testov za številne nove molekularnobiološke označevalce (da ne omenjamo drugih onkogenov in tumor-supresorskih proteinov, ki so možne tarče za razvoj novih zdravil). Naslednje pomembno dejstvo v povezavi z uvajanjem novih zdravil je vezano na nastanek odpornosti proti zdravilom in potrebe po določanju specifičnih sprememb v tarčnih genih, na osnovi katerih bo internist onkolog lahko opredelil bolnike, ki bodo še ustrezni za zdravljenje z določenim zdravilom. Ne glede na to, kakšno bo število novih molekularnobioloških testov, ki jih bomo vpeljali v onkološko diagnostiko, je njihova uvedba upravičena tako z vidika bolnikove koristi kot tudi z vidika zmanjšanja stroškov zdravljenja z dragimi zdravili. Koristi, ki jih imajo bolniki od testiranja, so predvsem posameznemu bolniku prilagojeno učinkovito zdravljenje in manj neželenih stranskih učinkov. Stroški testiranja pa so nekaj desetkrat nižji od stroškov zdravljenja in že s ceno zdravil za enega bolnika, ki bi prejel zanj neustrezno (neučinkovito) zdravilo, lahko pokrijemo celoletne stroške testiranja za določene skupine bolnikov.

V tem kratkem pregledu se bom omejil na predstavitev vloge molekularnobioloških označevalcev ter na pričakovane metodološke razvojne trende v onkološki diagnostiki.

## Molekularnobiološki označevalci in njihova vloga v onkološki diagnostiki

Rakaste celice se razlikujejo od normalnih na različnih nivojih in zato kot biološke označevalce za rakaste celice lahko uporabljamo spremembe v morfologiji celic, njihovih biokemičnih procesih ali genetske spremembe (mole-

kularnobiološki označevalci). Genetske spremembe, ki predstavljajo večjo verjetnost za razvoj raka, ali tiste, ki so značilne za rakave celice, določamo v različnih bioloških vzorcih. Dedne oblike raka opredeljujemo na osnovi prisotnosti mutacij ali epigenetskih sprememb v vseh celicah v organizmu in zato uporabljamo DNA, izolirano iz vzorcev krvi (iz levkocitov), medtem ko genetske spremembe pri sporadičnih oblikah raka trenutno ugotavljamo na DNA, izolirani iz tumorskega tkiva.

Področje molekularnobioloških označevalcev je obsežno in opredelitve in razdelitve molekularnobioloških označevalcev niso povsem usklajene, saj v literaturi redko najdemo dorečeno in s konsenzom sprejeto klasifikacijo označevalcev. Vzrokov za nedorečenost je več – vsekakor sodijo med pomembnejše prav velika heterogenost teh označevalcev ter »mladost vede«, ker nimamo na voljo dovolj podatkov za standardizacije metod. Prav tako je velikokrat težko opredeliti posamezen označevalec izključno na osnovi ene klasifikacije (npr. kot diagnostični), saj ima istočasno lahko tudi elemente prognostičnega ali napovednega označevalca. To so bili razlogi za dvojno klasifikacijo označevalcev v tem prispevku.

Če se omejimo na molekularnobiološke označevalce v najožjem smislu (in izpustimo citogenetiko), potem lahko razdelimo področje glede na vrsto spremembe:

- 1) označevalce, ki so produkt sprememb v strukturnih delih genoma - polimorfizmi, različne mutacije;
- 2) označevalce, ki odražajo nivo izražanja genov brez poseganja v samo strukturo produktov, ki jih ti geni kodirajo. Pri slednjih imam v mislih najprej epigenetske vplive na metilacijski status in znotrajcelične regulatorne mehanizme v sistemu delovanja mikro-RNA (miRNA). Gre za kratke nekodirajoče fragmente RNA (18–25 nukleotidov), ki so zmožni regulacije izražanja različnih pomembnih genov – od tistih, ki uravnavajo delitev celice, razvoj in diferenciacijo, pa do tistih, ki so nujni za apoptozo. Odvisno od tega, na katero mRNA se veže, lahko miRNA deluje kot klasičen tumor-supresor ali kot onkogen. Trenutno je v podatkovni bazi opisanih nekaj čez 1.000 humanih genov miRNA.

Naslednja razdelitev molekularnobioloških označevalcev temelji na klinični uporabni vrednosti označevalcev. Pri tem razlikujemo pet skupin molekularnobioloških označevalcev:

#### **- germinalni z znanim patološkim vplivom**

Gre za dokazovanje germinalnih mutacij v posameznih genih, ki so dokazano povezani z nastankom raka. Dober primer so BRCA1/2 (rak dojke in jajčnikov), APC (rak debelega črevesa in danke), CDK4 (melanom).

### **- diagnostični označevalci**

Označevalci, ki kažejo na izvor celic in so največkrat nepogrešljivi pri diagnostiki. Ponavadi gre za izražanje genov, ki kodirajo za različne membranske proteine – npr. za imunoglobuline ali T-celične receptorje. Uporabljamo jih za določanje klonalnega izvora celic ali za sledenje minimalnega ostanka bolezni (MRD) pri hematoloških rakih. V zadnjih letih je bila na osnovi molekularnih označevalcev spremenjena tudi klasifikacija hematoloških rakov (levkemije in limfomi) ter nekaterih solidnih tumorjev (npr. rak dojk, jajčnikov, debelega črevesa in danke, melanoma, rak pljuč).

### **- prognostični**

Vloga teh označevalcev je napoved poteka bolezni – prognoze (»dobra« - »slaba«) - ne glede na zdravljenje. Kot označevalce najpogosteje uporabljamo izražanje posameznega gena ali t. i. profilov genov. Primer je MammaPrint – na osnovi izražanja sedemdesetih genov opredelimo verjetnost razvoja metastaz raka dojk po operativni odstranitvi primarnega tumorja.

Nekoliko bolj zapletena je vloga genetskega profila pri difuznih velikoceličnih B-limfomih - DVCBL. Ta panel lahko označimo kot diagnostično-klasifikacijski panel, saj omogoča ločevanje DVCBL na dve glavni skupini - tip GCB (germinal center B-cell-like), tip ABC (activated B-cell-like). Prav tako lahko rečemo, da je prognostičen, ker dejansko napoveduje razliko v preživetju med GCB- in ABC-tipom DVCBL. Hkrati pa je ta panel tudi napovedni označevallec, saj napoveduje odgovor na zdravljenje s kemoterapijo (boljši odgovor na kemoterapijo pri tipu GCB).

Kot prognostične označevalce lahko uporabimo tudi določene strukturne spremembe, kot je mikrosatelitska nestabilnost – MSI. Močno izražena MSI (MSI-H) pomeni za bolnike z rakom debelega črevesa in danke boljšo prognozo, vendar tudi napoved slabšega odgovora na zdravljenje s 5-FU.

Za določene vrste tumorjev se je kot prognostični dejavnik izkazal tudi mutacijski status posameznih genov - npr. mutiran BRAF kot negativni prognostični dejavnik pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke, ki nimajo izrazite mikrosatelitske nestabilnosti v tumorju.

### **- napovedni**

Označevalci, ki napovedujejo verjetnost, da bo bolnik imel korist od določenega zdravljenja oziroma da je zdravljenje z določenim zdravilom zanj sploh ustrezno. Te označevalce imenujemo tudi farmakogenomski označevalci. Primera takih označevalcev sta mutacijski status genov RAS pri zdravljenju bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z zaviralci receptorjev

za epidermalni rastni dejavnik in prisotnost mutacije v genu BRAF na kodonu V600, ki je predpogoj za zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom s specifičnimi zaviralci kinaz.

### **- farmakodinamični**

Tudi tukaj kot označevalce najpogosteje uporabljamo izražanje panelov genov. Gre za gene, ki predvsem nakazujejo, kakšna je optimalna doza določenega zdravila za doseganje največjega terapevtskega učinka ob minimalnih neželenih učinkih. Prav tako so vse bolj zanimivi genski paneli, ki napovedujejo možnost nastanka odpornosti proti določenim zdravilom.

Kot je razvidno iz pregleda uporabe molekularnobioloških označevalcev, so trendi in pričakovanja v strokovnem delu molekularne diagnostike usmerjeni predvsem v smeri natančne opredelitve vloge sprememb v posameznih genih. Na osnovi tega znanja lahko pričakujemo prehod s posameznih genov na panele genov, saj je rak poligenska bolezen in so interakcije med produkti različnih genov pričakovane. Uvedba primernih panelov genov bo povečala uporabno vrednost molekularne diagnostike za klinične namene. Ker spremembe v enakih genih pri različnih vrstah raka nimajo vedno enakih posledic, bo treba panele genov preveriti in standardizirati na večjem številu vzorcev za različne vrste raka. Kaj to pomeni v klinični praksi, lahko predstavim na primeru raka debelega črevesa in danke. Leta 2008 so bile sprejete smernice za zdravljenje z zaviralci EGFR na osnovi predhodnega testiranja na prisotnost mutacij v genu KRAS. Takratno testiranje je zajemalo določanje mutacij v 12. in 13. kodonu 2. eksona KRAS. Pet let zatem smo testiranje razširili na 3. in 4. ekson gena KRAS ter 2., 3. in 4. ekson v genu NRAS.

## **Metodologija in tehnologija**

Glede na opisane uporabne vrednosti molekularnobioloških označevalcev je posebnega pomena, da so metode, ki jih uporabljamo za določanje genomskih sprememb v tumorjih, robustne, visoko analitsko občutljive, hitre in relativno poceni. To pomeni, da od metod pričakujemo, da so rezultati ponovljivi tako znotraj istega laboratorija kot tudi med različnimi laboratoriji in da omogočajo določanje sprememb tudi, če je delež mutiranih celic v vzorcih nizek. Da bi bile metode klinično uporabne, je k temu treba dodati še sprejemljive časovne okvirje za njihovo izvedbo ter sprejemljivo ceno za zanesljivo opredelitev sprememb, ki jih bomo zapisali kot končen izvid.

Večina metod, ki so bile do pred kratkim edine na voljo (sekvenciranje po Sangerju, pirosekvenciranje, alelna-specifična polimerazna verižna reakcija, fragmentne analize), je dragih in zamudnih in so zato manj ustrezne za dnevno rutinsko uporabo v klinični praksi. Revolucionarno spremembo na tem podro-

čju predstavlja uvedba sekvenatorjev druge ali naslednje generacije (NGS), ki omogočajo obsežno paralelno sekvenciranje. To pomeni, da omogočajo istočasno določanje sprememb v številnih genih v večjem številu vzorcev v sprejemljivem časovnem obdobju. Kot prednosti pred konvencionalnimi metodami je treba še dodati, da tehnologija NGS omogoča obsežno paralelno sekvenciranje iz relativno majhnih vzorcev (majhnih koncentracij DNA ali RNA), da je občutljivost metode večja in da poleg nukleotidnih sprememb tipa SNV in MNV (single and multiple nucleotide variants) omogoča tudi določanje krajših in daljših delecij in insercij ter razlik v številu kopij genov v posameznih vzorcih. Logično je zato NGS na količino pridobljenih informacij mnogo cenejša in hitrejša metoda. Ne glede na prednosti NGS je uvedba te metode v rutinsko molekularno diagnostiko zahtevna naloga, predvsem zaradi kompleksnosti izvedbe in interpretacije rezultatov. Zato je pred uporabo v rutinski diagnostiki potrebna skrbna validacija metode ter preverjanje rezultatov v medlaboratorijskih kontrolnih shemah. Na tržišču so tudi sintetski standardi ali standardizirane celične linije, ki omogočajo validacijo NGS za diagnostiko.

Ko govorimo o možnostih uporabe NGS, pravzaprav govorimo o različnih pristopih k določanju sprememb. Te vključujejo določanje sprememb na znanih, dobro opredeljenih fragmentih (tarčno sekvenciranje), sekvenciranje celotnega eksoma (vseh kodirajočih regij v genomu) ali sekvenciranje celotnega genoma. Za potrebe onkološke molekularne diagnostike, je tarčno sekvenciranje trenutno najbolj uporabno. Razlogov za to je kar nekaj: velika večina informacij, ki jih pridobimo s sekvenciranjem celotnega eksoma ali genoma, je v tem trenutku neuporabnih za interniste onkologe, izvedba sekvenciranja celotnega eksoma ali genoma je v tem trenutku nemogoča iz DNA, izolirane iz vzorcev tumorjev, vključenih v parafin, čas, potreben za izvedbo sekvenciranja celotnega eksoma ali genoma, je predolg, izvedba teh sekvenciranj za rutinske namene je predraga. Na osnovi zapisanega gredo pričakovanja na tem področju v dve smeri: poenostavitve same tehnologije sekvenciranja ter standardizacije postopkov in poenotenja programov za analizo pridobljenih podatkov. Pričakovati je, da bodo nove tehnološke rešitve, kot npr. tehnologija Nanopore, dodatno pocenile sam postopek sekvenciranja in istočasno zagotovile večjo analitsko občutljivost ter ponovljivost metod.

## **Tekočinske biopsije in njihova možna uporaba v onkološki molekularni diagnostiki**

Drugo pomembno metodološko področje je pravilno vzorčenje oziroma zagotavljanje reprezentativnih vzorcev DNA in/ali RNA na najenostavnejši in za bolnika najmanj agresiven način. Skrb za pravilno vzorčenje izhaja iz novih spoznanj o biologiji tumorjev, s katerimi na dnevni ravni dopolnjujemo znanje o raku. Omejil se bom samo na nekatera dejstva, ki narekujejo razmislek pri vzorčenju tumorjev za določanje molekularnobioloških sprememb. Prvo po-

membno dejstvo je, da so rakaste celice v tumorjih v danem trenutku po svoji genetski sestavi zelo heterogene. Drugo, spremembe v genomu rakastih celic se dogajajo hitro, tako da je stanje sprememb ob vzorčenju tumorja in ob izvedbi zdravljenja lahko popolnoma različno. Tretje, spremembe v metastazah so lahko drugačne kot v primarnih tumorjih. Naslednje pomembno dejstvo je, da se, kot posledica prejšnjih navedb, pogosto razvija odpornost proti biološkimi zdravilom. Že na osnovi teh podatkov je jasno, da je za ustrezno sliko o stanju sprememb v rakastih celicah treba pri posameznem bolniku zagotoviti večkratno vzorčenje in analizo genetskega materiala. Vprašanje pa je, kako zagotoviti večkratne biopsije tumorjev, ne da bi pri tem zmanjšali bolnikovo udobje in ga dodatno izpostavili tveganjem zaradi dodatnih posegov.

Kot možna rešitev se ponuja uporaba tekočinskih biopsij, ki vsebujejo različne materiale iz tumorjev: krožeče tumorske celice, prosto DNA in eksosome. Glede na pričakovano stalno izločanje »različnih materialov iz tumorja« v krvni obtok bi vzorci iz tekočinskih biopsij lahko odražali enakomerno porazdelitev večine sprememb, ki nastajajo v tumorju. Na ta način bi omogočili natančnejšo opredelitev tumorjev, opredelitev velikosti tumorske mase, prisotnost tarč za biološka zdravila, ponovno napredovanje bolezni ali zgodaj nakazale na spremembe, ki bodo povzročile odpornost proti zdravilom. Prav tako bi tekočinske biopsije hipotetično omogočile tudi izvedbo presejanj za raka pri osebah z večjim tveganjem za nastanek raka.

Če se na kratko ozremo po vseh materialih, ki bi jih lahko spremljali iz tekočinskih biopsij, ugotavljamo, da je ideja o izolaciji in opredelitvi krožečih tumorskih celic najstarejša in največkrat preizkušana. Krožeče tumorske celice so definirane kot žive celice, ki izražajo citokeratin, epitelijske in adhezijske proteine in so CD45-negativne. Žal epitelijski in adhezijski označevalci niso vedno prisotni na krožečih tumorskih celicah zaradi dediferenciacije celic (proces EMT). Drugo veliko težavo za ustrezno uporabo krožečih tumorskih celic predstavlja njihova maloštevilnost. Frekvenca pojavnosti krožečih tumorskih celic je 1-10 celic na ml krvi. In če pri tem upoštevamo, da 1 ml krvi vsebuje približno  $7 \times 10^6$  belih krvničk in  $5 \times 10^9$  rdečih, je jasno, kako težko je iz krvi izolirati krožeče tumorske celice.

Prosta DNA ima več možnosti za uporabo v klinični diagnostiki. To se je navsezadnje tudi pokazalo s prvo registracijo testa na osnovi DNA, izolirani iz krvi bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč za spremljanje prisotnosti mutacije T790M v genu EGFR. Ne moremo pa mimo dejstva, da je to osamljen primer in da so tudi pri uporabi proste DNA v diagnostične namene težave povezane tako z izolacijo proste DNA kot tudi z njenim izvorom. Če upoštevamo, da so povprečne koncentracije izolirane proste DNA iz 1 ml plazme med 15-20 ng in da človeška celica vsebuje okrog 6 pg DNA, pomeni, da je prosta DNA v plazmi iz najmanj 2.000 celic. Ker je razmerje krožečih tumorskih celic in normalnih krvnih celic odločno v prid normalnim celicam, je verjetno tudi izvor proste DNA prav v normalnih celicah. Zato se upravičeno postavlja



dvom v uporabno vrednost proste DNA za zgodnje odkrivanje raka, pač pa, kot v primeru bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, obstaja veliko možnosti za uporabo proste DNA pri določanju specifičnih sprememb v rakastih celicah.

Eksosomi so aktivno izločeni celični vezikli (strukture z dvojno lipidno membrano), ki vsebujejo DNA, RNA in proteine. Eksosomi naj bi delovali kot prenašalci informacij in zato naj bi bila njihova vloga v medceličnih komunikacijah. Velikost eksosomov je med 30-200 nm in so prisotni v vseh bioloških tekočinah, kot so serum, plazma, slina, urin in likvor. Tumorske celice naj bi dnevno izločale na desettisoče eksosomov, kar pomeni, da dosega koncentracije, ki so  $>10^{11}$ /ml plazme. Zaradi njihove strukture in materiala, ki ga vsebujejo (DNA, RNA), predstavljajo obetaven vir za tumorske bioznačevalce. Prav tako naj bi eksosomi predstavljali pomembno sredstvo za vplivanje tumorja na okolico (spodbujanje tumorske rasti, zaviranje delovanja imunskega sistema, spodbujanje angiogeneze) in so zato tudi obetavna tarča za biološka zdravila.

Prednost uporabe eksosomov je v varno shranjeni vsebini, ki zagotavlja nespremenjeno DNA ali RNA v daljšem času. To pomeni, da vzorce lahko tudi zamrzujemo, ne da bi pri tem poškodovali DNA ali RNA. Zato obstajajo prepričanja, da so eksosomi najustreznejši vir za spremljanje izražanja genov v tumorskih celicah ali določanje specifičnih mutacij brez agresivnih posegov na bolnikih. Pomanjkljivost eksosomov je predvsem njihova velikost, ki omogoča shranjevanje relativno majhnih količin DNA in RNA. Če jih primerjamo z retrovirusi, ki so približno enakih velikosti, lahko pričakujemo, da vsebujejo največ do 10 kb. Na osnovi tega je jasno, da posamični eksosomi ne morejo vsebovati DNA in RNA, ki bi zagotavljala vpogled v spremembe v tumorskih celicah v celoti. Ker pa jih je veliko, obstaja velika verjetnost, da te spremembe opredelimo na osnovi analize materiala, izoliranega iz večjega števila eksosomov. Eksosomi imajo na svojih površinah specifične proteine, ki nakazujejo na njihov izvor oz. na tip celic, kjer so nastali. Izolirali so specifične eksosome za različne vrste raka, vključujoč rak trebušne slinavke, rak jajčnikov in rak pljuč. Te specifične proteine izkoriščajo tudi metode za izolacijo eksosomov, saj temeljijo na vezavi proteinov na protitelesa, ki so vezana na različne nosilce.

## Zaključek

Molekularna diagnostika in molekularnobiološki označevalci so nepogrešljivi pri natančnejši opredelitvi in klasifikaciji tumorjev ter pri izbiri najustreznejših zdravil in protokolov za zdravljenje, ki so prilagojeni posameznemu bolniku in njegovemu tumorju – t. i. personalizirano zdravljenje. Pomen določanja genetskih sprememb pri dednih oblikah raka je predvsem v pravočasni in pravilni oceni tveganja nosilcev mutacij, da zbolijo za določeno vrsto raka, ter v pripravi ustreznega programa spremljanja nosilcev mutacij in pretehtani izvedbi profilaktičnih ukrepov. Pri sporadičnih oblikah raka pa je vloga molekularne diagnostike pri napovedovanju prognoze bolezni, napovedovanju ponovitve bolezni ali

odgovora na zdravljenje. Nove tehnologije s področja sekvenciranja so prinesle zelo velike količine novih spoznaj na področju tumorske biologije ter omogočile opredelitev gonilnih genov oz. sprememb pri raku. Zato bo metoda NGS v prihodnje nepogrešljiva za onkološko diagnostiko in odločitev o specifičnem zdravljenju. Zavedanje o genetski heterogenosti znotraj tumorjev enake vrste ter znotraj celic istega tumorja odpira nove poglede na optimalen pristop določanja sprememb - tako z vidika najprimernejšega tkiva za biopsijo (primarni tumor, kateri del primarnega tumorja, metastaza), števila odvzetih biopsij iz različnih delov tumorja, kot tudi z vidika časovnih intervalov oz. pogostnosti izvedbe biopsij. Oba dejavnika (tkivo in čas odvzema) sta pomembna pri odločitvah o uvedbi zdravljenja ter pri ugotavljanju razvoja odpornosti proti določenim biološkim zdravilom. Kot obetavna oblika za določanje sprememb značilnih za tumorje se ponujajo materiali, ki jih pridobimo s tekočinskimi biopsijami. Te naj bi kompleksno odražale spremembe v genotipu tumorskih celic v različnih fazah razvoja tumorja ter različnih delih tumorja. Glede na poligeno osnovo raka ter genetsko nestabilnost celic so pričakovanja od genetskih informacij na osnovi kompleksnih panelov genov v prednosti pred določanjem sprememb v posameznem genu. Nenazadnje bi rad poudaril, da je bodočnost diagnostike raka v razvoju in prepoznavanju strokovnih profilov, ki bodo ustrezno poskrbeli za razvoj zahtevnih specifičnih področij in ki bodo med seboj tesno sodelovali in se dopolnjevali. Pričakovati, da bo strokovnjak s specialnimi znanji z enega področja zadostil vsem potrebam diagnostike raka, je utopija.

## Viri in literatura

1. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov* 2016; 6(5): 479-91.
2. Brock G, Castellanos-Rizaldos E, Hu L, Coticchia C, Skog J. Liquid biopsy for cancer screening, patient stratification and monitoring. *Transl Cancer Res* 2015; 4(3): 280-90.
3. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(8): 472-84.
4. Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV et al. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther* 2015; 22(9): 417-30.
5. Gonzalez de Castro D, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(3): 252-9.
6. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR. Next-generation sequencing in clinical molecular diagnostics of cancer: Advantages and Challenges. *Cancers* 2015; 7(4): 2023-36.

# GENOMSKA PATOLOGIJA - PATOLOGIJA PRIHODNOSTI

Dr. Barbara Gazić, dr. med.

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Dokončanje projekta analize humanega genoma in razvoj tehnologije, ki obeta cenejše in hitrejše analize lastnosti genoma bolezensko spremenjenih celic, sta omogočila revolucijo v patologiji in novo ero individualnega zdravljenja raka. Nov način diagnostike bo v bližnji prihodnosti omogočal patologu zgodnje odkrivanje bolezni in hitro diagnozo ter hkrati krojil način zdravljenja posameznika. Patologi bomo imeli izjemno priložnost povezati rezultate analize genoma z morfološko diagnostiko v integrirane diagnoze bolezni. Število patologov iz izkušnjami na področju analize genoma je zaradi zastarelih metod specialističnega izobraževanja in neustrezne opremljenosti laboratorijev za enkrat majhno.

## Uvod

Patologija je medicinska veda, ki proučuje naravo bolezni, in znanost, na kateri temelji medicina. Patologi moramo po šestletnem študiju medicine opraviti petletno specializacijo in specialistični izpit, nato pa sledi poglobljeno izobraževanje na posameznih področjih patologije. Patologija in patologi smo odgovorni za 70 % vseh diagnoz v medicini in za 100 % diagnoz tumorjev in s tem posredno pomembno vplivamo na zdravljenje bolnikov. Patologija ima pomembno vlogo v preventivnih zdravstvenih programih in v diagnostiki in zdravljenju številnih kroničnih bolezni, kot so rak, diabetes, artritis, hepatitis in druge.

## Zgodovina patologije

Da bi lahko sklepali, kakšna bo prihodnost patologije, se moramo najprej ozreti nazaj in spoznati njeno zgodovino. Začetek patologije sega v čase grškega zdravnika Hipokrata, njen razvoj pa je bil kasneje tesno povezan z napredkom tehnologije. Izum svetlobnega mikroskopa v 17. stoletju je omogočil revolucijo v razumevanju infekcijskih bolezni in odprl vrata razvoju moderne patologije, kot jo poznamo še danes, z Rudolphom Virchowom (1821-1902) na čelu. Izum elektronskega mikroskopa v 20. stoletju je pomembno prispeval k ra-

zumevanju etiologije številnih bolezni. Diagnostika na nivoju nukleinskih kislin z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pa je pomenila naslednji pomemben kvalitativni premik v patologiji in tlakovala pot kompleksnejšim preiskavam tumorskih in netumorskih celic ter omogočila začetek individualnega zdravljenja bolnikov z rakom.

Kljub vsemu pa so se nove tehnologije v patologijo prebijale počasi. Za pomembnejši napredek v razumevanju infekcijskih bolezni in razvoj diagnostike s pomočjo mikroskopskih lastnosti tkiva je patologija, po izumu prvega mikroskopa, potrebovala kar 150 let. Danes, po skoraj 80 letih od začetka uporabe elektronskega mikroskopa, si mnenja raziskovalcev glede njegovega pomena za rutinsko diagnostiko še vedno močno nasprotujejo. Tehnologija PCR je potrebovala 5 do 10 let, da si je utrla pot in pridobila svoje mesto kot rutinska diagnostična preiskava v patologiji, kljub temu da se je že od samega začetka uveljavila kot nenadomestljiva genetska preiskava v številnih medicinskih raziskavah. Nedvomno je k počasnemu razvoju in uvajanju novih tehnologij v patologijo prispevala skepsa patologov, da lahko katerakoli preiskava nadomesti mikroskopsko sliko, patologovo oko in njegove izkušnje, vsemu navkljub pa je patologija ostala temelj diagnostike in zdravljenja. Ne glede na zgodovinsko odlašanje z uvajanjem sodobne tehnologije v rutinsko prakso in kljub splošnemu odporu patologov do sodobne tehnologije v diagnostiki bolezni pa se je v zadnjih letih na obzorju pojavila tehnološka novost, ki je patologija nikakor ne bo mogla spregledati in ki bo v bližnji prihodnosti zelo verjetno spremenila način diagnosticiranja bolezni ter dodatno prispevala k implementaciji zdravljenja 'po meri' posameznega bolnika ('personalized medicine').

## Sekvenciranje nove generacije

Molekularna diagnostika ima že nekaj časa ključno vlogo v medicini, predvsem v diagnostiki in klasifikaciji bolezni, vse bolj pomembna pa postaja tudi za individualni pristop k zdravljenju raka, za zdravljenje 'po meri' bolnika. Vse obsežnejše znanje o genetskih vzrokih raka in drugih bolezni je pripomoglo tudi k razvoju učinkovitih tarčnih zdravil. Znani primeri so mutacije KIT v gastrointestinalnih stromalnih tumorjih, EGFR, KRAS in mutacije ALK v žlezemem karcinomu pljuč in mutacije BRAF v melanomu. Spremembe v številu genov (amplifikacije) in njihovi strukturi (translokacije) so prav tako pomembne za diagnozo in prognozo nekaterih bolezni. Do nedavnega smo za dokaz prisotnosti mutacij uporabljali metode 'majhnega obsega', kot so alelo-specifična reakcija s polimerazo (AS-PCR), sekvenciranje 'Sanger-dideoxy', sekvenciranje 'pyro' ali masna spektrometrija. Število kopij določenega gena in strukturne spremembe kromosomov pa smo določali in jih še vedno določamo s pomočjo 'fluorescentne in situ hibridizacije' (FISH). Razvoj novih tarčnih zdravil in vse večje število uporabnih bioloških označevalcev, ki so

diagnostično ali prognozično pomembni botrovali k razvoju novih načinov molekularnobioloških preiskav. Zaradi vse manjših biopsij oziroma histoloških vzorcev in vse večjega števila preiskav, ki jih je treba opraviti na majhnem vzorcu tkiva, so raziskovalci iskali nove možnosti molekularnih analiz, ki bi zadostile danim pogojem. Tehnike, ki omogočajo meritve enega samega biološkega označevalca, so v takšnih okoliščinah postale neuporabne. Razvili so povsem nov način molekularnobiološke preiskave, ki so jo poimenovali sekvenciranje nove generacije (Next generation sequencing, NGS).

NGS omogoča sočasno sekvenciranje velikih panelov različnih genov iz majhnih vzorcev tumorskega tkiva, v relativno kratkem času. NGS ali masivno vzporedno sekvenciranje je tehnološka novost, ki omogoča sočasno sekvenciranje več milijonov kratkih fragmentov molekule DNA, kar ima za posledico ogromno število sekvenciranih baznih parov v primerjavi z dosedanjimi standardnimi 'Sangerjevimi' metodami sekvenciranja. Trenutno najbolj priljubljena in uporabna platforma 'Illumina' sekvencira DNA s pomočjo sinteze, pri čemer uporablja kombinacijo modificiranega sekvenciranja 'shotgun' in dodanega fluorescentnega barvila na bazi nukleotidov. Tehnologija NGS omogoča simultano detekcijo substitucij, duplikacij, insercij, delecij in amplifikacij določenih regij molekule DNA, celotnega eksoma ali celotnega genoma ter detekcijo kromosomskih inverzij in translokacij. Sekvenciranje nove generacije je dober preskus tudi patologiji. Za razliko od tehnoloških novosti, ki so izostri- le klinični pomen patologije in izboljšale diagnostiko na kvantitativni osnovi, pa pomeni NGS nov zgodovinski kvalitativni preskok, ki bo pomembno vplival na patologijo, diagnostiko in zdravljenje v prihodnosti. Strm vzporedni razvoj različnih tehnologij genomskega sekvenciranja je vzpostavil konkurenčnost med različnimi proizvajalci, kar zagotavlja neprekinjen dvig kakovosti in hitrosti preiskav in hkrati znižuje stroške preiskave. Najhitrejša tehnologija lahko že danes sekvencirajo celoten humani genom, 3 milijarde baz, v nekaj urah, stroški takšne preiskave pa so se v enem samem letu znižali za 8-krat in preiskava 'genom za tisoč dolarjev' je pred vrati.

## **Genomska patologija – patologija prihodnosti**

Patologi bomo imeli v naslednjih letih enkratno priložnost, da s pomočjo svojega klasičnega morfološkega in molekularnega diagnostičnega znanja, s pomočjo NGS, pomembno preoblikujemo zdravstvo in omogočimo, da bo bolniku prilagojeno zdravljenje postalo nova realnost in ne zgolj privilegij za najbolj razvite družbe in najbogatejše posameznike. Za razliko od vseh dosedanjih tehnoloških izumov, ki so pomenili napredek patologije zaradi izboljšave kakovosti že vpeljanih preiskav, pa bo NGS zelo verjetno že kmalu nadomestila številne standardne diagnostične in prognozične preiskave v patologiji, ki danes predstavljajo temelj diagnostike in zdravljenja. Patologi smo neposredna povezava med analizo in interpretacijo podatkov ter nadaljnji postopki zdravljenja. Na

podlagi morfološke slike naročamo in izvajamo številne različne preiskave ter interpretiramo njihove rezultate, da bi postavili pravilno diagnozo in zagotovili optimalno zdravljenje. Patologova interpretacija rezultata katerekoli preiskave, in ne preiskava sama, je edina, ki dejansko vodi do izboljšav in napredka v zdravljenju in to velja tudi za NGS. Tako kot za standardne molekularnogenetske preiskave tudi za sekvencirani genom ali transkriptom bolnika velja, da sta brez vrhunskega medicinskega znanja in ustrezne klinične interpretacije brez vsakega pomena. Težko si predstavljamo, da bi lahko imela NGS, razdrobljena na številne možne specialnosti medicine, kakršenkoli oprijemljiv vpliv na zdravje ljudi. Patologija ima tako v svojih rokah možnost, da v bližnji prihodnosti izkoristi moč novosti ter jo uporabi za pridobitev pomembnih informacij o naravi različnih bolezni in omogoči nove osnove pristopov zdravljenja.

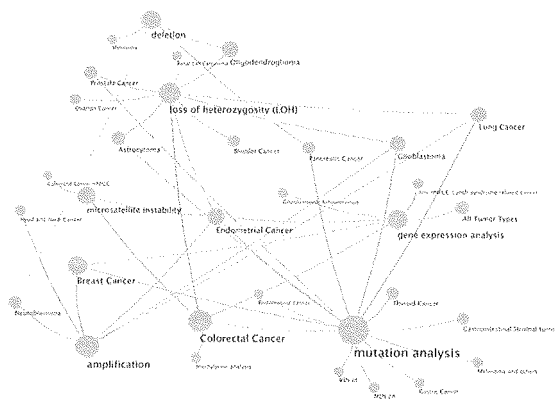
Genomska patologija bo torej v diagnostiki morala upoštevati obe, histopatološko in molekularno klasifikacijo bolezni, težava je v tem, da klasični znanstveniki nimajo potrebnega znanja histopatologije oz. medicine na sploh, patologi pa ne obvladamo dovolj dobro genomskih in molekularnih tehnik. Potrebovali bomo nov profil zdravnikov znanstvenikov - genomske oz. molekularne patologe. Genomski patologi so patologi prihodnosti. So zdravniki - znanstveniki nove generacije, ki tvorijo most med dvema, zgodovinsko ločenima kraljestvoma. So patologi, ki s svojim širokim znanjem in vrtilinami zapolnjujejo vrzel med osnovno znanostjo in medicino. Znanje, ki so ga pridobili od svojih prednikov, klasičnih morfoloških patologov, so združili z znanjem genomske tehnologije, da lahko kreirajo integrirane diagnoze bolezni, ki so osnovni pogoj za razvoj diagnostike in individualni pristop k zdravljenju posameznika. In zakaj ravno patologi? Eden od pomembnejših pogojev za genomske raziskave in razvoj genomskih diagnostičnih preiskav je izbor ustreznega tkivnega materiala. Številne genomske tehnologije delujejo na vzorcih zmrznjenega tumorskega tkiva in definitivna potrditev določenega bolezenskega označevalca ali prognostičnega indikatorja je odvisna od detekcije le tega v vzorcih bolnikov, ki so vključeni v prospektivne klinične študije. Ker so patologi glavna vrata, ki zagotavljajo ustrezno histološki material za študije, lahko bistveno vplivajo na njihov potek in rezultate. Še več. Patologi so edini, ki zanesljivo lahko prepoznajo bolezensko spremenjeno tkivo bolnika. Kako pomembno je znanje klasične, morfološke patologije, najlažje razložimo na primeru, ki jasno osvetli omejitve molekularnih preiskav: 50-70 % melanomov in približno 80 % benignih pigmentnih znamenj ima mutacijo BRAF. Molekularni biolog, ki v vzorcu z molekularno preiskavo potrdi prisotnost mutacije BRAF, lahko razume njen biološki in klinični pomen le, kadar ima na voljo patologove podatke, na katerem tkivu je bila opravljena molekularna preiskava. Brez te ključne izhodiščne informacije patologa bi bilo diagnosticiranje in zdravljenje zgolj na podlagi rezultatov molekularne analize le strel v temo, ki bi cilj zlahka zgrešil.

Če bodo podatki analize celotnega genoma postali ključna komponenta zdravstvenega sistema, se bosta morala patologija in celotni zdravstveni sistem torej soočiti z nekaterimi izzivi in ovirami. Treba bo (1) zagotoviti sredstva za

preiskave za vse zavarovance zdravstvenega sistema, (2) opredeliti klinični sistem, da bomo patologi na podlagi rezultatov NGS lahko kreirali uporabne in standardizirane izvide integriranih diagnoz, in (3) izobraziti novo generacijo patoloških - genomske/molekularne patologe.

Vsak vidik genomske analize je uporaben in ga lahko zanesljivo uporabimo kot pomoč pri klinični interpretaciji. Pravilna klinična interpretacija rezultatov analize genoma zahteva integracijo rezultatov številnih preiskav, za katere so usposobljeni klasični patologi, in dodatno specializirano znanje s področja molekularne genetike in genomike. Za začetek bo treba definirati in validirati, kako, kdaj in kje bo analiza celotnega genoma nadomestila standardni nabor molekularnodiaagnostičnih preiskav, ki jih v diagnostiki uporabljamo danes. Glede na podatke Ameriškega združenja za molekularno patologijo (AMP) v vsakodnevni praksi trenutno uporabljamo 600 različnih preiskav za diagnozo in klinično interpretacijo genetskih lastnosti za več kot 90 različnih vrst solidnih tumorjev. Z umestitvijo različnih vrst preiskav (npr. mutacijske analize ali amplifikacijski testi) in različnih vrst tumorjev v posebne mreže so molekularni patologi izračunali, da bi lahko 85 % preiskav takoj nadomestili z NGS in pridobili enako uporabne podatke za diagnostiko in zdravljenje (slika 1).

Patologija prihodnosti bo potrebovala povsem novo, certificirano in klinično uporabno bazo podatkov, kjer bodo skrbno shranjeni in zaščiteni vsi rezultati genomskega sekvenciranja tumorjev posameznih bolnikov in ki jih bodo pri svojem delu lahko uporabljali tudi kliniki, tako za zdravljenje in sledenje bolnikov kakor tudi za namen raziskav. Le na ta način bomo lahko spoznanja genomske analize hitro širili in vgradili v standarde dobre integrirane oz. genomske patološke prakse.



**Slika 1:** Mreža rutinskih molekularnih preiskav in najpogostejših solidnih tumorjev, pri katerih molekularne preiskave uporabljamo za potrebe diagnostike ter ustreznega zdravljenja in preventive (Wall DP and Tonellato PJ. *Medicine reports* 2012).

## Prihodnost patologije na Onkološkem inštitutu

Precej sreče je botrovalo dejstvu, da je Onkološki inštitut pred dobrimi desetimi leti, v sklopu gradnje prve faze novega inštituta, dobil tudi nov oddelek za patologijo, ki se je lahko po prostorih, opremi in patologih kosal z najboljšimi v Evropi. Dejstvo pa je, da smo v desetih letih, ob skromnih vlaganjih v patologijo, kljub stalnemu večanju obsega dela in tržne dejavnosti, zlasti zaostali na področju informatizacije in možnosti zaposlovanja in izobraževanja pomembnih in potrebnih kadrov. Skrajni čas je, da spoznamo pomen patologije in njene prihodnosti tudi za Onkološki inštitut (OI). Če bomo hoteli tudi v prihodnosti zdraviti državljane Slovenije po evropskih oz. najnovejših svetovnih priporočilih, bomo morali že v naslednjih nekaj letih na oddelku za patologijo zagotoviti standardizacijo vseh postopkov v delovnem procesu, implementirati novo tehnologijo, ki bo omogočala analizo genoma tumorskih tkiv, in vzpostaviti učinkovit informacijski sistem, ki bo omogočal elektronsko naročanje preiskav, sledenje vzorcev, kreiranje elektronskega standardiziranega izvida, statistično obdelavo pomembnih podatkov, vodenje arhiva blokov in stekel oz. tumorske banke in možnost povezovanja z arhivi izvidov drugih patologij. Zagotoviti bomo morali nove prostore, kadre, aparature in računalniško opremo in se tesneje povezovati z drugimi diagnostičnimi in raziskovalnimi oddelki na OI in z oddelki genomske patologije zunaj inštituta. Čas je, da izzivom damo prednost pred izgovori in ujamemo zadnji vlak za patologijo in medicino, ki jo naši bolniki potrebujejo in ki jo od nas terja naša zavezanost k napredku in boljši prihodnosti.

## Zaključek

Ko so znanstveniki pred približno desetimi leti prvič v celoti sekvencirali humani genom, so mnogi že napovedovali, da bo ta izjemen podvig za vedno spremenil medicino. Vizija o možnosti hitre analize celotnega genoma je postala realnost. V rokah imamo nekakšen biološki recept za zdravje človeka – standard, ki nam omogoča odkritje genetskih korenin bolezni. Hkrati prinaša tudi vizijo o tem, kaj lahko medicina postane. Namesto uvrščanja bolnikov v številne diagnostične kategorije in zdravljenja v skladu s smernicami za posamezno kategorijo, bodo zdravniki lahko preverili natančne molekularne vzroke bolezni posameznika in ga zdravili s specifičnimi tarčnimi zdravili. Zaradi visokih stroškov genomske analize, tehnologija še ni del rutinskega diagnostičnega postopka v patologiji, toda že v bližnji prihodnosti naj bi s pomočjo tehnologije NGS zagotavljali natančno in pravočasno diagnozo, kar bo pomembno vplivalo na potek bolezni, preprečili škodljive in predpisovali koristne kombinacije zdravil in zagotovili optimalno zdravljenje, popolnoma prilagojeno posameznemu bolniku. Da bi v resnici prešli od teorije v prakso, bodo potrebne korenite spremembe celotnega zdravstvenega sistema, ne le patologije ali molekularne genetike. Investirati bomo morali v nove aparature, izobraževati



in zaposlovati nove izobražene kadre, zagotoviti prostore, implementirati sodoben informacijski sistem in standardizirane integrirane izvide. Za vse investicije in nova zdravila, ki so na obzorju in bodo 'izdelana po meri bolnika', pa bo treba spet zagotoviti denar. Le še nekaj časa je ostalo, da patologija izkoristi priložnosti, ki se ji ponujajo, in se uglaši s tehnološkimi novostmi moderne humane genomike. Pot do tja bo zahtevna in bo terjala prenovo patologije kot celote na državni ravni, če bomo želeli zagotoviti integracijo genomike v diagnostiko in njeno regulacijo z enakimi standardi, kot jih uporabljamo za vse druge preiskave v patologiji in dobri klinični praksi nasploh. Zahtevne računalniške analize humanega genoma in klinični pomen njihovih rezultatov bomo morali vgraditi v standardni diagnostični postopek. To je verjetno edina možnost, da bomo izkoristili potencial 'genoma za tisoč dolarjev' in omogočili, da medicina 'po meri bolnika' postane nekaj vsakdanjega za vse.

## **Viri in literatura**

1. Berman DM, Bosenberg MW, Orwant LR et al. Investigative pathology: leading the post-genomic revolution. *Laboratory investigation* 2012. 92: 4-8.
2. Tonellato PJ, Crawford JM, Boguski MS, Saffitz JE. A national agenda for the future of pathology in personalized medicine: report of the proceedings of a meeting at the Banbury Conference Center on genome-era pathology, precision diagnostics, and preemptive care: a stakeholder summit. *Am J Clin Pathol* 2011. 135: 668-72.
3. Ulahannan D, Kovac MB, Mulholland PJ, Cazier JB and Tomlinson I. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. *Br J Cancer* 2013. 109: 827-835.
4. Kerick M, Isau M, Timmermann B, Sültmann H, Herwig R, Krobitch S et al. Targeted high throughput sequencing in clinical cancer Settings: formaldehyde fixed-paraffin embedded (FFPE) tumor tissues, input amount and tumor heterogeneity. *BMC Medical Genomics* 2011. 4: 68-82.
5. Wall DP and Tonellato PJ. The future of genomics in pathology. *Medicine Reports* 2012. 4: 14-19.
6. Haspel RL, Olsen JR, Berry A, Hill CE, Pfeifer JD, Schrijver I et al. Progress and Potential: Training in Genomic Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 138: 498-504.

# VLOGA ZNOTRAJŽILNIH POSEGOV INTERVENCIJSKE ONKOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV Z JETRNIMI ZASEVKI RAKA DEBELEGA ČREVESJA IN DANKE

Doc. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

E: peter.popovic@kclj.si

## Izvleček

Neresektabilne jetrne zasevke raka debelega črevesa in danke lahko zdravimo z lokoregionalnimi znotrajžilnimi metodami intervencijske onkologije, kot sta transarterijska kemoembolizacija in radioembolizacija. To nam omogoča dvojna prekrvavitev jeter z dominantno arterijsko prekrvavitvijo tumorja. Z lokoregionalnim zdravljenjem povečamo obseg zdravljenja s tem, da zajamemo tudi plast parenhima v okolici tumorjev. Pri obeh metodah uporabljamo dokaj zapleteno tehniko invazivnega znotrajžilnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen interventni radiolog. Trenutno v svetu poteka več raziskav kombiniranega zdravljenja obeh metod intervencijske onkologije, bodisi v neoadjuvantnem zdravljenju pred potencialno kirurško resekcijo bodisi v prvi liniji in nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo, tarčnimi zdravili in imunoterapijo. Podatki iz do sedaj znanih analiz kažejo na varnost in učinkovitost tovrstnega zdravljenja. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in s slikovnimi preiskovalnimi metodami. Uporabljamo lahko različne radiološke kriterije za oceno odgovora tumorja na zdravljenje, kot so RECIST 1.1, mRECIST ali kriterije Choi. V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje. V preglednem prispevku avtor prikazuje vlogo intervencijske onkologije pri vodenju bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke in novosti, ki jih lahko pričakujemo v prihodnosti.

**Ključne besede:** jetrni zasevki, rak debelega črevesa in danke, intervencijska onkologija, kemoembolizacija, radioembolizacija

## Uvod

Pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke (angl. colorectal cancer, CRC) predstavlja zaenkrat sistemsko zdravljenje s kemoterapijo zlati standard zdravljenja. Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z znotrajžilnimi metodami intervencijske onkologije (IO), kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. transarterial chemoembolization, TACE) in radioembolizacija (angl. selective intraarterial radioembolization, SIRT), ko so izčrpane vse ostale možnosti sistema in operativnega zdravljenja (1-3). Transarterijska kemoembolizacija je metoda, s katero lahko vnesemo citostatike, ki so vezani na drobne delce, v ožilje tumorja, in s tem zavremo rast tumorja ter podaljšamo preživetje bolnikov. Z dodatkom embolizacijskega sredstva lahko povečamo ishemični učinek kemoembolizacije in pospešimo nekrozo tumorja. Pri radioembolizaciji v primerjavi s TACE lokalno perkutano znotrajžilno dovajamo radioaktivni itrij-90, ki je vezan na nosilce. Nekroza tumorja je posledica  $\beta$ -sevanja radioaktivnega itrija. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in s slikovnimi preiskovalnimi metodami. Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) s kontrastnim sredstvom sta standardni slikovni preiskovalni metodi za ocenjevanje rezultata zdravljenja.

## Intervencijska onkologija

Intervencijska onkologija je del intervencijske radiologije (IR), ki uporablja radiološke diagnostične postopke za vodenje minimalno invazivnih posegov v postopkih zdravljenja. Posege intervencijske onkologije (IO) izvajamo večinoma kot paliativno zdravljenje, za izboljšanje možnosti za učinkovitejše specifično onkološko zdravljenje, vse bolj pa tudi za dokončno zdravljenje. Ob dobrem znanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov intervencijske radiologije potrebuje interventni onkolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje ali soodločanje o izbiri načina zdravljenja in spremljanju bolnika po njem. V zadnjem času je prišlo do izrazitega povečanja števila onkoloških bolnikov, ki smo jih zdravili z različnimi posegi intervencijske radiologije, kar je bil razlog, da smo v začetku leta 2015 na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) UKC Ljubljana ustanovili oddelek za intervencijsko onkologijo. Namen ustanovitve oddelka je bil, da bi z visoko specializiranim oddelkom (izbira optimalne metode zdravljenja, sledenje bolnikov, multidisciplinarni pristop) lahko zmanjšali stroške zdravljenja ob izboljšanju rezultatov zdravljenja in posledično boljšim preživetjem in kakovostjo življenja te skupine bolnikov. V prihodnosti lahko pričakujemo še dodaten porast posegov IO, ki jih ne izvajamo (mikrovalovna ablacija, kemosaturacija, ireverzibilna elektroporacija, usmerjeni visokoenergijski ultrazvok). Ravno tako se skokovito širijo indikacijska področja posegov IO na organske sisteme, ki jih še nismo zdravili (pljuča, prostata, trebušna slinavka, kosti, nadledvična žleza). V prihodnosti pričakujemo, da bomo bolj aktivno vključeni v delo različnih onkoloških timov in konzilijev.

## Znotrajžilni posegi

### Kemoembolizacija

Kemoembolizacija je poseg IR za lokalno perkutano znotrajžilno dajanje kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem citostatika. Znotrajžilno dajanje mešanice Lipiodola in citostatika imenujemo konvencionalna kemoembolizacija (cTACE). V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. drug eluting beads), ki nase zelo dobro veže citostatik doksorubicin ali irinotekan, v stiku z vodo in krvjo pa nato izrazito poveča volumen, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Poseg se imenuje DEBTACE. Vežavo doksorubicina na delce imenujemo DEBDOX (angl. drug eluting beads doxorubicin) TACE, vežavo irinotekana na delce pa DEBIRI (angl. drug eluting beads irinotecan) TACE. DEBDOX večinoma uporabljamo za zdravljenje hepatocelularnega raka (HCC) v srednjem stadiju bolezni, neoperabilnega raka žolčnih vodov (holangiokarcinoma) in jetrnih zasevkov raka dojke in želodca. Največja doza kemoterapevtika (doksorubicina) na poseg je do 150 mg. DEBIRI večinoma uporabljamo za zdravljenje neoperabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesja in danke. Pri bolezni, omejeno na en jetrni režanj, načrtujemo dva posega v razmiku štirih tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo štiri posege v razmiku dveh tednov. Vogl in sodelavci so leta 2009 objavili rezultate prospektivne raziskave s cTACE z mitomicinom C, mitomicinom C v kombinaciji z gemcitabinom in mitomicinom C v kombinaciji z irinotekanom pri 463 bolnikih z mCRC po že izčrpani standardni sistemski terapiji. Večina bolnikov (67 %) je imela več kot pet jetrnih zasevkov. Srednje preživetje od začetka zdravljenja s TACE je bilo 14 mesecev. V dostopni literaturi je objavljenih pet retrospektivnih raziskav DEBIRI in ena randomizirana pri bolnikih z jetrnimi zasevki po že izčrpani standardni sistemski terapiji s preživetjem med 14 in 25 mesecev. Fiorentini in sodelavci so leta 2012 objavili rezultate kontrolirane randomizirane raziskave, FOLFIRI in SIRT v primerjavi s FOLFIRI brez SIRT, pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. Ugotovili so statistično pomembno boljše preživetje (22 proti 15 mesecev,  $p=0.031$ ), v skupini bolnikov, ki so jih zdravili s FOLFIRI v kombinaciji s SIRT.

Martin in sodelavci so v letu 2009 objavili podatke multicentrične prospektivne raziskave s TACE z DEBIRI pri bolnikih z jetrnimi zasevki CRC po napredovanju bolezni ob prvi in/ali drugi liniji zdravljenja s standardno kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Pri 20 % bolnikov so dosegli resektabilnost zasevkov.

Smernice ESMO priporočajo TACE kot eno izmed možnosti pri bolnikih z jetrnimi zasevki, ko so izkoriščene vse ostale možnosti sistemskega in kirurškega zdravljenja.

Trenutno v svetu poteka več raziskav TACE DEBIRI bodisi v neoadjuvantnem

zdravljenju pred potencialno kirurško resekcijo bodisi v prvi liniji in nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili. Podatki iz do sedaj znanih analiz kažejo na učinkovitost tovrstnega zdravljenja v smislu dolgoročnega odgovora na zdravljenje.

Naše izkušnje

Od oktobra 2010 do julija 2016 smo na KIR pri 21 bolnikih z neresektibilnimi jetrnimi zasevki CRC opravili 63 posegov DEBIRI. Srednji čas do napredovanja bolezni ne glede na opazovane parametre je bil 4,0 (95 CI: 2,9-5,1) mesece, srednji čas preživetja od datuma posega do datuma smrti oz. zadnjega pregleda je znašal 13,9 (95% CI: 9,1 vs. 18,6) mesecev. Srednji čas preživetja od datuma diagnoze do smrti oz. zadnje kontrole pa je znašal 43,4 (95% CI: 22,2-64,6) mesecev.

### **Selektivna znotrajžilna radioterapija - radioembolizacija**

Selektivna znotrajžilna radioterapija (SIRT) ali radioembolizacija je poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano znotrajžilno aplikacijo mikrosfer (s premerom 20-60  $\mu\text{m}$ ), ki vsebujejo radioaktivni izotop itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ , Y-90).  $^{90}\text{Y}$  je čisti beta sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z največjim dosegom 11 mm. Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Smolnate mikrosfere (s premerom 20-60  $\mu\text{m}$ ) se v splošnem razlikujejo od steklenih mikrosfer (s premerom 20-30  $\mu\text{m}$ ) po nižji specifični aktivnosti, nižji specifični teži ter večjem številu delcev na zdravljenje. Poseg se opravi v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, ki je opremljen z opremo za digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA). Van Hazel in sodelavci so leta 2004 objavili rezultate kontrolirane randomizirane raziskave, kemoterapija prvega reda in SIRT v primerjavi s kemoterapijo brez SIRT, pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. Ugotovili so statistično pomembno podvojitev časa preživetja brez lokalnega napredovanja bolezni v skupini bolnikov, ki so jih zdravili s kemoterapijo v kombinaciji s SIRT.

Raziskava SIRFLOX iz leta 2016 je močno povečala znanje o radioembolizaciji z Y-90 v kombinaciji s kemoterapijo prvega reda za bolnike z neoperabilnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. V raziskavo je bilo vključenih 530 bolnikov. Polovica je prejela kemoterapijo mFOLFOX (+/- bevacizumab) ali kemoterapijo mFOLFOX (+/- bevacizumab) in SIRT z Y-90 (10). Primarni cilj raziskave je bilo sledenje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) na kateremkoli mestu. Pomembnejše razlike med skupinami ni bilo (mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 10,7 mesecev pri bolnikih, zdravljenih s

SIRT, in 10,2 meseca pri bolnikih, zdravljenih brez SIRT). Kljub temu pa je dodatna analiza pokazala, da je bilo pri bolnikih, zdravljenih s SIRT, PFS v jetrih podaljšano za 7,9 meseca (iz 12,6 na 20,5 meseca). Za 31 % se je zmanjšala tudi verjetnost napredovanja tumorjev v jetrih. Jetra so bila v obeh skupinah operirana v približno enakem odstotku. Garlipp in sodelavci so poročali, da zdravljenje zasevkov v samo enem jetrnem režnju s SIRT omogoča istočasno kontralateralno hipetrofijo, podobno kot pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega so priporočila, da je SIRT dobra možnost pri bolnikih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije.

Smernice Evropskega združenja za onkologijo (ESMO) priporočajo SIRT kot eno izmed možnosti pri bolnikih z jetrnimi zasevki, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja. V letu 2017 pričakujemo rezultate preživetja raziskave SIRFLOX in še dveh prospektivnih randomiziranih raziskav kombiniranega zdravljenja SIRT in kemoterapije prvega reda z več kot 1000 bolniki (FOXFIRE, FOXFIRE global). Rezultati teh raziskav lahko vplivajo na spremembo smernic ESMO.

#### Naše izkušnje

V Sloveniji izvajamo SIRT le na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) UKC Ljubljana. V UKC Ljubljana smo metodo vpeljali leta 2012, v sklopu multicentrične prospektivne randomizirane raziskave SORAMIC ("Ocena zdravljenja Sorafenib v kombinaciji z lokalno mikroterapijo, kontrolirano s pomočjo magnetno resonančnega slikanje s kontrastnim Gd-EOB-DTPA pri bolnikih z inoperabilnim hepatoceličnim karcinomom"). V obdobju med junijem 2012 in februarjem 2016 smo naredili 20 posegov SIRT pri 13 bolnikih. Poseg smo izvajali pri bolnikih s HCC v srednjem stadiju bolezni in pri enem bolniku zaradi jetrnih zasevkov raka želodca. Na kontrolnih preiskavah tri mesece po posegih je bil popolni oz. delni odgovor prisoten pri 10/13 bolnikih (76,9 %), stabilno stanje pri 1/13 (7,7 %) in napredovanje (netarčne lezije) bolezni pa pri 2/13 bolnikov (15,4 %). Trije bolniki so imeli bolečino po posegu, ki je izzvenela ob neopiatnih analgetikih.

## **Embolizacija portalne vene (EPV)**

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri bolnikih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov CRC. EPV se izvaja v lokalni anesteziji preko perkutanega, transhepatičnega UZ in diaskopsko vodenega pristopa in je indicirana za bolnike, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 % celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega pa-

renhima zaradi kemoterapije je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije okrog 30 % in 40 % ob jetrni cirozi. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 3–6 tednov po embolizaciji s pomočjo računalniškotomografske (CT) ali magnetnoresonančne (MR) volumetrije.

## **Imunoterapija in intervencijska onkologija**

Bliskovit razvoj imunoterapije v zadnjih nekaj letih spreminja ustaljene poglede na pristop k zdravljenju raka in je trenutno že uveljavljen način zdravljenja malignega melanoma, raka pljuč, ledvic, tečejo pa tudi raziskave pri drugih rakih. Z željo po čim večjem učinku bo prihodnost prinesla kombinacijo intervencijnih posegov z drugimi terapijami. Najbolj obetavna je kombinacija lokoregionalnih posegov intervencijske onkologije z zdravili iz družine "zaviralcev nadzornih točk imunskega odziva" (ang. Immune check-point inhibitors), npr. anti-CTLA4 in anti-PD. Ta zdravila so monoklonska protitelesa, ki zavirajo proteine na površini T-limfocitov, kar spodbuja sposobnost prepoznavanja tumorskih celic. Imunski sistem namreč pogosto prepozna tumorske celice kot "tuje", vendar odziv ponavadi ni dovolj močan, da bi povzročil pomembne učinke.

Posegi interventne onkologije, pri katerih pride do uničenja tumorja (npr. SIRT, TACE, RFA), povzročijo sproščanje delov nekrotičnih tumorskih celic. Ti delujejo kot antigeni in sprožijo odgovor imunskega sistema. Lokalna ali regionalna terapija tako deluje kot neke vrste "super-cepivo", kjer se tumorski antigeni sprostijo v okolje polno citokinov, regionalne hiperemije, povečane ekstravazacije in okrepljenega imunskega odziva. To okolje v kombinaciji z »zaviralci nadzornih točk imunskega sistema« sproži okrepljeno aktivacijo T-celic in imunski odziv proti tumorju.

Iz poročil primerov je znano, da SIRT povzroči merljiv imunski odziv na uničen tumor. V začetku leta 2016 začeta študija AROMA preučuje, če SIRT sproži zadosten imunski odgovor, da pride do odgovora na zdravljenje tudi pri nezdravljenem tumorju. Študija, v katero bo vključenih 20 bolnikov, bi lahko drastično spremenila vlogo intervencijske onkologije v prihodnosti.

## **Ocena odziva tumorja na zdravljenje**

Uspešnost zdravljenja ponovitve bolezni temelji na odzivu tumorja na prvo zdravljenje in sposobnosti bolnika za nadaljnje prenašanje zdravljenja. Leta 2009 je delovna skupina RECIST (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) predstavila obnovljene smernice RECIST (verzija 1.1), ki so nastali na podlagi podatkov, zbranih od več kot 6500 bolnikov z več kot 18.000 tarčnimi lezijami. Kriteriji RECIST temeljijo na oceni velikosti lezije, ne upoštevajo pa ocene odsotnosti vitalnosti (nekroza) v tumorju po zdravljenju. Glede na priporočila evropskega združenja za bolezni jeter za oceno rezultata zdravljenja

po TACE uporabljamo modificirane kriterije RECIST (mRECIST), ki upoštevajo tudi nekrozo tumorja po zdravljenju. CT ali MR s kontrastnim sredstvom kaže popoln odgovor (torej nekrozo) kot tumor, ki se ne obarva po aplikaciji kontrastnega sredstva. Natančnih priporočil za oceno zdravljenja s SIRT ni. Uporabljamo lahko različne kriterije, kot so RECIST 1.1, mRECIST ali kriterije Choi. Kriteriji Choi upoštevajo tako velikost tumorja kot nekrozo tumorja po zdravljenju, odgovor na zdravljenje pa je definiran kot 10-% zmanjšanje velikosti tumorja, merjenega v eni ravnini, ali 15-% zmanjšanje atenuacije na CT.

V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje, po možnosti že pred samim začetkom zdravljenja ali med njim. Tako bi lahko bolnike, ki se na zdravljenje ne bi odzivali, zdravili drugače. V ta namen se vedno bolj uporabljajo multiparametrične MR-preiskave, kot so MR-difuzijsko in perfuzijsko slikanje ter MR- spektroskopija, v zadnjem času pa tudi t. i. IVIM (angl. intravoxel incoherent motion) difuzijsko slikanje in slikanje BOLD (angl. blood oxygen level dependent hypoxia imaging). V oceni odziva jetrnih tumorjev na lokoregionalno zdravljenje se vedno več uporablja tri-dimenzionalna (3D) oz. volumetrična kvantitativna analiza CT- ali MR-slik. Metoda nam z uporabo kriterijev mRECIST in qEASL omogoča ponovljivo, biološko natančno in klinično uporabno oceno tumorja. Podobno bi lahko odgovor na zdravljenje GIST z zaviralci tirozin kinaze bolje ocenili s kvantitativno volumetrično oceno privzema joda, ki jo lahko izvedemo s CT-jem z uporabo tehnologije Dual-energy.

## **Zaključek**

Najnovejše smernice ESMO priporočajo SIRT ali TACE kot eno izmed možnosti zdravljenja pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke, ko so izkoriščene vse ostale možnosti sistemskega in kirurškega zdravljenja. Prihodnost je zagotovo v uporabi vseh možnih posegov (resekcija, sistemska kemoterapija, imunoterapija v kombinaciji z metodami intervencijske onkologije) v zgodnji fazi po odkritju bolezni z namenom, da bi dosegli čim večjo resektabilnost tumorjev oz. zasevkov (potencialna ozdravljivost), podaljšati čas do napredovanja bolezni, izboljšati preživetje in zagotoviti čimboljšo kakovost življenja. V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje



## Literatura

1. Abulkhair A., Limongelli P., Healey A.J., et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008; 247(1): 49-57.
2. De Cecco C.N., Ciolina M., Caruso D., Rengo M., Ganeshan B., Meinel F.G., Musio D., De Felice F., Tombolini V., Laghi A. Performance of diffusion-weighted imaging, perfusion imaging, and texture analysis in predicting tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3T MR: initial experience. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Sep; 41(9): 1728-35.
3. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P et al. Chemoembolization in colorectal Metastases: The Rebirth. *Anticancer Reseach* 2014; 34: 757-584.
4. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387-1395.
5. Fleckenstein F.N., Schernthaner R.E., Duran R., Sohn J.H., Sahu S., Marshall K., L. in M., Gebauer B., Chapiro J., Salem R., Geschwind J.F. Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Liver: Early Response Assessment after Intraarterial Therapy Using 3D Quantitative Tumor Enhancement Analysis. *Transl Oncol*. 2016 Oct; 9(5): 377-383.
6. Garlipp B., de Baere T., Damm R. et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59: 1864-1873.
7. Ghodadra A., Bhat S., Camacho S., Kim H.S. Abscopal Effects and Yttrium-90 Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Jul; 39(7): 1076-80.
8. Hendlisz A., Van den Eynde M., Peeters M. et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687-3694.
9. Liu D.M., Thakor A.S., Baerlocher M. et al. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol* 2015; 11: 1421-1428.
10. Martin R.C., Robbins K., Tomalty D., et al. Transarterial chemoembolization (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol*. 2009; 7: 80.
11. Meyer M., Hohenberger P., Apfaltrer P., Henzler T., Dinter D.J., Scho-

- enberg S.O., Fink C. CT-based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *Eur J Radiol.* 2013 Jun; 82(6): 923-8.
12. Sharma R.A., Van Hazel G.A., Morgan B., Berry D.P., Blanshard K., Price D., Bower G., Shannon J.A., Gibbs P., Steward W.P. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, uorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1099-1106
  13. Shiota N, Saito K, Sugimoto K, Takara K, Moriyasu F, Tokuyue K. Intra-voxel incoherent motion MRI as a biomarker of sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Cancer Imaging.* 2016 Jan 29;16:1
  14. Tacher V., Lin M., Duran R., Yarmohammadi H., Lee H., Chapiro J., Chao M., Wang Z., Frangakis C., Sohn J.H., Maltenfort M.G., Pawlik T., Geschwind J.F. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology.* 2016 Jan; 278(1): 275-84.
  15. Tirkes T1, Hollar M.A., Tann M., et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics.* 2013; 33(5): 1323-41.
  16. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27(8): 1386-422
  17. Van Hazel G., Blackwell A., Anderson J., Price D., Moroz P., Bower G., Cardaci G., Gray B. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/ leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88: 78-85.
  18. van Hazel G.A., Heinemann V., Sharma N.K. et al. SIRFLOX: randomized phase iii trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723-1731.
  19. Vogl T.J., Gruber T., Baltzer J.O., Eichler K., Hammerstingl R. and Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250(1): 281-9.
  20. Waitz R., Solomon S.B. Can local radiofrequency ablation of tumors generate systemic immunity against metastatic disease? *Radiology.* 2009; 251: 1-2.

# RAZVOJNI TRENDI V SLIKOVNI DIAGNOSTIKI RAKA DOJK

Mag. Kristijana Hertl, dr. med.<sup>1</sup>, asist. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.<sup>2</sup>, mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Kljub razvoju novih diagnostičnih metod mamografija ostaja »zlati standard«  
zgodnje diagnostike raka dojk (RD). Glavna ovira mamografije je zmanjšana  
senzitivnost pri dojkah z veliko količino žleznega tkiva ter slabše prepoznavanje  
določenih tipov tumorja, kot je invazivni lobularni karcinom. Uvedba digi-  
talne mamografije je izboljšala senzitivnost v gostem tkivu, še vedno pa ostaja  
problem prekrivanja tumorjev z okolnim žleznim tkivom. Za boljši prikaz tu-  
morjev sta bili razviti različici klasične mamografije: tomosinteza in kontrastna  
mamografija. Ultrazvočna preiskava (UZ) je dopolnila preiskava k mamografiji,  
ki dobro prikaže invazivni del tumorja v gostem žleznem tkivu. Elastografija, ki  
jo omogočajo novejši UZ-aparati, olajša razlikovanje med benignimi in malignimi  
tumorji na podlagi trdote tumorja. Klasične preiskave, kot so mamografija  
in UZ, omogočajo razlikovanje med tkivi predvsem na podlagi morfološkega  
videza, magnetna resonanca (MR) pa je funkcionalna preiskava, ki omogoča  
razlikovanje tudi na podlagi obarvanja tkiv po kontrastu. Zaradi slabše spe-  
cifičnosti se uporablja le pri določenih indikacijah. V fazi raziskav sta dodatni  
MR-metodi: MR-spektroskopija in MR-difuzija.

Študije so pokazale uspešno zmanjšanje umrljivosti za RD, predvsem pri žen-  
skah starosti od 50–69 let, ki so bile vključene v presejanje za RD z mamogra-  
fijo. Nova dognanja kažejo, da bo potrebna reorganizacija načina presejanja  
v smeri bolniku in bolezni prilagojene obravnave, kjer bo pričetek presejanja,  
uporabljena slikovna metoda in optimalen interval slikanja prilagojen dejavni-  
kom tveganja posamezne ženske.

## Uvod

Rak dojk (RD) je zaradi visoke incidence in umrljivosti v razvitem svetu in v Slove-  
niji velik zdravstveni in ekonomski problem. Je najpogostejši rak žensk v razvitih  
deželah z visokim standardom (Severna Amerika, Evropa in Avstralija). Statistični  
podatki kažejo, da se umrljivost, kljub zvišanju incidence, zmanjšuje, kar pripisu-

jejo tako zgodnji diagnostiki kot uspešnejšemu zdravljenju. Slikovna diagnostika ostaja pomemben del celovite oskrbe bolnika in je z razvojem novih tehnologij v zadnjih 20 letih uspela bistveno izboljšati uspešnost pri zgodnjem odkrivanju RD.

## **Uveljavljene slikovne metode pri diagnostiki raka dojk**

Slikovna diagnostika igra ključno vlogo pri zgodnjem odkrivanju majhnih, še netipnih RD, opredelitvi obsega bolezni ter pri oceni odgovora na zdravljenje. V zadnjih desetih letih se je kakovost slikovne diagnostike izrazito izboljšala, predvsem na račun tehnično bolj izpopolnjene mamografije, visokoresolucijskega ultrazvoka (UZ), vedno bolj dostopne magnetne resonance (MR) ter uporabe stereotaktične, UZ-vodene in MR-vodene perkutane biopsije. Mamografija in UZ ocenjujeta morfološki videz lezij in ju štejemo med anatomske (morfološke) slikovne metode. MR spada med funkcionalne slikovne metode, ki tumor, poleg morfološkega videza, ocenjuje tudi po načinu in dinamiki obarvanja s kontrastom.

**Mamografija** je že vrsto let osnovna slikovna metoda zgodnje diagnostike raka dojk (RD). Kljub razvoju novih diagnostičnih metod ostaja glavna diagnostična metoda predvsem zaradi dobrega razmerja med visoko senzitivnostjo in uspešnim prikazom mikrokalcinacij na eni strani ter ugodne cene in dostopnosti na drugi strani. Senzitivnost mamografije je 83- do 95-%, specifičnost 90- do 98-%. Okrog 10 % rakov dojk ni vidnih na mamografiji. To velja predvsem za dojke mladih žensk z veliko žleznega tkiva in gosto, mamografsko nepregledno strukturo, ki lahko tumor prekrije. Slabša občutljivost mamografije je tudi pri nekaterih rakih, predvsem invazivnem lobularnem karcinomu (ILC), ki pogosteje raste difuzno infiltrativno in ga je težje prepoznati. Mamografijo uporabljamo kot prvo diagnostično preiskavo pri ženskah, ki so si zatipale spremembe v dojkah (simptomatske ženske) in so starejše od 35 let ter pri preventivnem pregledu asimptomatskih žensk, starejših od 40 let.

**Ultrazvok (UZ)** dobro prikaže bolezenske spremembe v dojkah z veliko žleznega tkiva in ga zato uporabljamo predvsem kot dopolnilno metodo k mamografiji. UZ se priporoča pri: tipnih spremembah pri ženskah, mlajših od 35 let; tipnih spremembah in mamografsko nepregledni strukturi v vsaki starosti; netipnih spremembah – za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti; predoperativnem pregledu pazduhe na strani ugotovljenega raka ter UZ-vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji. Senzitivnost UZ je 60- do 88-%, specifičnost pa 89- do 93-%. Istočasna uporaba mamografije in UZ pri ženskah z gosto žlezno strukturo zviša senzitivnost za odkrivanje RD s 83 % na 91 %.

Že zaključena prospektivna, multicentrična študija ACRIN 6666 (American College of Radiology Imaging Network) je pokazala, da je senzitivnost UZ pri presejanju žensk z gostim žleznim tkivom primerljiva z mamografijo. Večina je vseeno mnenja, da UZ ne more nadomestiti mamografije v presejanju, temveč jo lahko le dopolnjuje, predvsem pri ženskah z gostim tkivom.

**MR** je funkcionalna dinamična preiskava. Uporablja intravenski kontrast, ki se kopiči v tkivih. Na podlagi načina in dinamike kopičenja je mogoče sklepati o vrsti patologije. MR je zelo senzibilna diagnostična metoda za odkrivanje malignih sprememb v dojkah (98- do 100-%), vendar slabše specifična (81- do 91-%), kar pomeni, da je včasih težje razlikovati maligne od benignih sprememb. Preiskava je najzanesljivejša pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manj pa pri lobularnih invazivnih karcinomih in DCIS. Preiskavo uporabljamo predvsem kot dopolnilo k mamografiji. MR ni primerna za presejanje žensk s populacijsko ogroženostjo za RD, predvsem zaradi nižje specifičnosti, kar vodi v povečano število dodatnih obdelav in punkcij, ki se največkrat izkažejo kot negativne in povzročajo velik stres za žensko. MR se uporablja le pri določenih indikacijah, kot so: predoperativna ocena dojke pri ženskah z diagnosticiranim RD; ocena dojke pred neoadjuvantno kemoterapijo in po njej; za oceno dojke pri ženskah z metastazami v pazdušnih bezgavkah in neznanim primarnim tumorjem; za oceno poškodbe silikonskih vsadkov; za presejanje visoko ogroženih žensk ter za pojasnitev mamografsko vidnih sprememb, ki jih ni mogoče razjasniti z drugimi diagnostičnimi metodami.

## Diagnostični algoritem pri spremembah v dojki

Prva slikovna metoda pri ženskah, starejših od 35 let, je mamografija. Pri mlajših od 35 let jo nadomesti UZ. Pri tipnih lezijah se opravi tudi prosta citološka punkcija. Pri mamografsko vidnih sumljivih spremembah se o vrsti nadaljnje diagnostike odločamo glede na mamografski videz sprememb. Pri mikrokalcinacijah ali strukturni motnji običajno, poleg cilijane kompresije s povečavo ali v zadnjem času tomosinteze opravimo še stereotaktično punkcijo z vakumsko debelo iglo. Pri mamografsko vidni tumorski formaciji ali asimetrični zgostitvi, po cilijani kompresiji z povečavo, opravimo še UZ z UZ-vodeno punkcijo. UZ-vodena punkcija je bila v preteklosti večinoma citološka, danes pa vse pogosteje histološka. MR največkrat uporabljamo kot dopolnilno diagnostiko, kadar ne moremo drugače pojasniti mamografsko vidnih sprememb. MR predoperativno uporabimo za izključitev dodatnih jeder v isti ali drugi dojki, predvsem pri ILC, ki je pogosteje kot IDC multifokalen in bilateralen (6 % vs. 3 %). MR natančneje oceni tudi obsežnost DCIS, ki poleg mikrokalcinacij (MK) vsebuje tudi področja brez MK, ki mamografsko niso prepoznavna.

## Pomanjkljivosti osnovnih diagnostičnih metod (mamografije, UZ in MR)

Med najpomembnejše pomanjkljivosti **mamografije** štejemo predvsem: neprijeten, večkrat boleč stisk pri slikanju, uporabo rentgenskih žarkov ter slabšo diagnostično vrednost pri dojkah z veliko žleznega tkiva. Žlezno tkivo je

na mamografiji podobne gostote kot tumorji in jih, predvsem v gostih dojkah, težje ločimo med seboj. Mamografska slika je dvodimenzionalna in pokaže žlezne strukture dojke le v dveh ravninah. Prekrivanje lahko tumor zakrije in ga ne prepoznamo. Pri gostem žleznem tkivu v dojkah senzitivnost mamografije pade na skoraj 50 %. Nižja senzitivnost ima za posledico več napačno negativnih in napačno pozitivnih izvidov, več nepotrebnih dodatnih preiskav, biopsij ter stres in nepotrebno izpostavljanje dodatnemu sevanju.

Za boljši prikaz tumorjev v gostem tkivu sta bili razviti različici mamografije: tomosinteza in kontrastna mamografija, ki sta natančneje pojasnjeni v spodnjem poglavju.

Med pomembnejše pomanjkljivosti **UZ** štejemo predvsem: slabši prikaz mikrokalcinacij, ki so pogosto prvi znak DCIS, časovno zamudnost preiskave in potrebno izkušnost radiologa, ki izvaja preiskavo.

Med najpomembnejše slabosti **MR dojk** štejemo predvsem: slabšo specifičnost, visoko ceno, dolgotrajnost preiskave (približno 30 minut), neizvedljivost preiskave pri ženskah s klavstrofobijo, intravensko uporabo kontrasta, težjo izvedljivost biopsije, nižjo senzitivnost pri majhnih DCIS in ILC. Glede na omenjene slabosti MR ni primerna za rutinsko pregledovanje dojk, temveč jo naredimo le pri določenih indikacijah, navedenih zgoraj.

Za izboljšanje specifičnosti MR sta bili razviti še dodatni metodi, ki sta: MR-difuzija in MR-spektroskopija, ki pa sta še v fazi raziskav.

## **Alternativne metode, ki se pospešeno uveljavljajo v diagnostiki RD**

### **Digitalna mamografija**

V zadnjem času se v svetu pospešeno uveljavlja digitalna mamografija. V osnovi je tehnika slikanja enaka kot pri analogni mamografiji, le da se namesto klasičnega filma in kasete uporablja digitalni detektor slike. Sliko odčitavamo z računalniškega ekrana z visoko ločljivostjo. Prednosti digitalne mamografije so predvsem v možnosti naknadne obdelave slike (postprocessing), lažjega shranjevanja in pošiljanja slik na daljavo. Rezultati študije DMIST (Digital Mammography Imaging Screening Trial) so pokazali, da je prednost digitalne mamografije predvsem v višji senzitivnosti pri ženskah z gostimi dojkami. Še vedno pa ostaja problem dvodimenzionalnosti in prekrivanja struktur.

**Tomosinteza** predstavlja nadgradnjo mamografije in je novost na področju zgodnje diagnostike RD. Navzven je aparat podoben klasičnemu mamografu. Na enak način dojki pred slikanjem stisnemo in slikamo v dveh projekcijah. Razlika je le v številu posnetkov pri posamezni projekciji. Pri mamografiji dojko v vsaki projekciji slikamo le enkrat, pri tomosintezi pa se rentgenska cev

premika po obodu nad stisnjeno dojko in pod različnimi koti v nekaj sekundah naredi več nizko doznih posnetkov. Iz napravljenih posnetkov se podobno kot pri CT rekonstruirajo 1 mm debele rezine dojke, skozi katere se na ekranu pri odčitavanju enostavno premikamo s kurzorjem.

V Evropi je bila uporaba tomosinteza dovoljena od l. 2008, v ZDA pa od l. 2011.

Glavna prednost tomosinteze je v pregledovanju dojk po plasteh, pri čemer se izognemo problemu prekrivanja tkiva in bolje prikažemo tumor.

Rezultati do sedaj opravljenih študij se večkrat med seboj razlikujejo in so si včasih celo nasprotujoči. Vendar pa je večina potrdila večjo zanesljivost v odkrivanju RD v primerjavi s klasično mamografijo. Eno najobširnejših študij o uporabnosti tomosinteze v presejanju je opravil Scaane in vključil 12.000 žensk. Ugotovil je, da istočasna uporaba klasične mamografije in tomosinteze odkrije za 30 % več rakov v primerjavi s klasično mamografijo. Študija je pokazala, da je pri tomosintezi manj napačno pozitivnih izvidov ter višja senzitivnost in specifičnost pri žarkastih lezijah in strukturnih motnjah.

Tomosintezo zaenkrat večina držav še ne uporablja kot samostojno preiskovalno metodo, temveč v kombinaciji s klasično mamografijo, kar pa pomeni tudi dvojno dozno obremenitev z rentgenskimi žarki. V zadnjem času se že uveljavlja sintetična mamografija, umetno sintetizirana iz podatkov, dobljenih pri tomosintezi. V prihodnosti bo lahko nadomestila klasično mamografijo in bo doza tomosinteze in sintetične mamografije primerljiva z dozo pri klasični mamografiji. Še vedno pa ima tudi tomosinteza nekatere slabosti, ki zmanjšujejo njeno uporabnost: predvsem slabša ocena razporeditve mikrokalcinacij, daljši čas odčitavanja ter slabša senzitivnost pri nežarkastih tumorjih, obdanih z žleznim tkivom.

Razvita je bila tudi stereotaktična biopsija pod tomosintezo, ki omogoča odvzem vzorcev tkiva pri spremembah, odkritih le na tomosintezi.

### **Kontrastna mamografija (Contrast enhanced digital mammography (CEDM))**

Preiskavo izvedemo z modificiranim digitalnim mamografskim aparatom, ki po intravenski aplikaciji jodnega kontrastnega sredstva prikaže le obarvano tkivo dojke. Tomosinteza namreč kljub tridimenzionalnim prikazom tkiva slabo prepozna tumorje nežarkaste oblike, ki so obdani z žleznim tkivom podobne gostote. Če želimo povečati kontrastnost med tumorjem in okolnim tkivom, je potrebna aplikacija kontrasta, ki tumor obarva in ga naredi prepoznavnega. Aparat naredi dve zaporedni ekspoziciji z rentgenskimi žarki različne energije. Dojko najprej slikamo z nizkoenergijskimi rentgenskimi žarki. Ker je ta energija pod atenuacijskim koeficientom ('k-edge') joda, jo absorbira le žlezno tkivo in dobimo sliko žleznih struktur, podobno kot pri klasični mamografiji. Takoj nato sledi slikanje z visoko energijo, ki je nad atenuacijskim koeficientom joda, zato

se del energije absorbira v jodu kot tudi žlezem tkivu. Sledi subtrakcija prve od druge slike in ostane le prikaz z jodom obarvanih struktur.

Dve minuti po iv. aplikaciji kontrasta dojko stisnemo podobno kot pri klasični mamografiji. Vsako dojko slikamo v dveh projekcijah. Za slikanje obeh dojk v dveh projekcijah imamo na razpolago šest minut, dokler koncentracija joda v krvi ne pade pod sprejemljiv nivo. Patološko žilje v tumorju zaradi povečane prepustnosti stene žil omogoči prehod kontrasta iz žil v intersticij ter obarva tumor, podobno kot pri MR. Opravljene študije kažejo, da je senzitivnost preiskave večja kot pri mamografiji (93-% vs 78-%). Preiskava je po senzitivnosti primerljiva z MR, le da je precej krajša. Začetne izkušnje kažejo, da bi preiskavo lahko uporabljali predvsem kot nadomestilo za MR, ko je ta kontraindicirana, za opredelitev mamografsko vidnih tumorjev, za oceno obsega bolezni, za ugotavljanje ostanka tumorja ali recidiva ter za oceno uspešnosti zdravljenja. Trenutna slabost preiskave je, da še ne omogoča stereotaktične biopsije, kar močno otežuje verifikacijo odkritih sprememb. V fazi razvoja so tudi aparati s kombinacijo CEDM in tomosinteze, ki pa se zaenkrat uporabljajo le v študijske namene.

**Elastografija** je nova tehnika, ki jo omogočajo novejši klasični ultrazvočni aparati. Temelji na neinvazivni izmeri elastičnosti UZ-vidnega tumorja v dojki, na podlagi katere lahko ločimo benigni tumor od malignega. Maligni tumorji imajo namreč precej manjšo elastičnost kot benigni. Začetne klinične študije kažejo uporabnost preiskave predvsem v lažjem razlikovanju med malignim in benignim tumorjem in v lažji odločitvi o potrebnosti histološke punkcije.

**ABUS (automated breast ultrasound)** je modificiran UZ-aparat, ki je bil razvit že pred več leti, vendar je bil v zadnjih letih še dodatno izpopolnjen. Leta 2012 ga je FDA priznala tudi v ZDA. To je nova tehnologija, pri kateri ženska leži na hrbtu ali trebuhu. Z veliko kvadratasto sondo, ki je na notranji strani konkavna, zaobjamemo celo dojko in naredimo več slik dojke v različnih projekcijah. Preiskavo ne izvaja zdravnik, kot pri klasičnem UZ, temveč jo po protokolu opravi druga usposobljena oseba. Preiskava traja 15 minut. Zdravnik pregleda narejene slike kasneje na delovni postaji. Trenutne raziskave kažejo, da bi se preiskava lahko uspešno vključila v presejanje za RD, predvsem kot dodatek k mamografiji pri ženskah z gostimi dojkami. Dodatne študije pa bodo pokazale, ali je zanesljivost primerljiva z dobro uveljavljenim klasičnim UZ, ki ga, vsaj v Evropi, vedno opravlja zdravnik. Slike ABUS lahko shranimo tudi za kasnejšo primerjavo in konzultacijo. Leta 2014 se je v ZDA pričela študija »Primerjava ABUS in kontrastne mamografije kot dodatek h klasični mamografiji pri ženskah v presejanju«. Namen raziskave je ugotoviti senzitivnost obeh metod v primerjavi s klasično presejalno mamografijo. Zaenkrat rezultati še niso znani.

**MR-difuzija** je neinvazivna MR-metoda, ki ocenjuje gibljivost molekul vode v tkivu in nudi informacijo o gostoti celic, viskoznosti in ohranjenosti membrane celic, brez uporabe kontrastnega sredstva. Difuzija omogoča razlikova-



nje med tkivi na podlagi ADC (apparent diffusion coefficient). Maligni tumorji imajo običajno večjo gostoto celic, omejeno gibljivost vode in nižje vrednosti ADC v primerjavi z benignimi tumorji. Klasična MR-preiskava s kontrastom je namreč pri razlikovanju benignih od malignih tumorjev pogosto slabše specifična z visokim deležem napačno pozitivnih izvidov. Istočasna uporaba difuzije naj bi omogočila zanesljivejšo opredelitev tumorjev. Trenutno poteja obširna študija National Cancer Institute (ZDA), ki naj bi potekala do 2019. Vključuje zdrave ženske in ženske s potrjenim RD. Namen raziskave je ugotoviti, katera od treh diagnostičnih metod (MR s kontrastom, MR-spektroskopija in MR-difuzija) je zanesljivejša pri diagnostiki sprememb v dojkah, predoperativni oceni obsega bolezni, velikosti tumorja in oceni odgovora na neoadjuvantno kemoterapijo.

**MR-spektroskopija** je neinvazivna metoda, ki nam nudi dodatno kemično informacijo o izbranem področju v dojki. V klinični praksi se spektroskopija že rutinsko uporablja pri diagnostiki tumorjev v glavi in prostati. Spektroskopija pri raku dojk je še v povojih, njena uporabnost pri diagnostiki tumorjev dojke še ni potrjena. Pri spektroskopiji prikažemo področja z večjo koncentracijo holina, ki je najpomembnejši metabolit pri MR-spektroskopiji. Holin je prekurzor fosfolipidov, ki so sestavni del celične membrane in je njihova vrednost povišana pri povečanem celičnem metabolizmu. Uporabnost MR-spektroskopije dojke je predvsem v večji specifičnosti pri razlikovanju med benignim in malignim tumorjem v dojki. Potrebni bo več študij za potrditev uporabnosti te metode tudi pri diagnostiki sprememb v dojkah.

7T-MR je MR z visokim magnetnim poljem 7 Tesla, ki se trenutno uporablja le v raziskovalne namene. V primerjavi z običajnim 3T-MR naj bi omogočila boljši prikaz morfoloških značilnosti tumorjev in s tem tudi boljšo specifičnost. Večja moč magnetnega polja naj bi omogočila tudi večjo občutljivost spektroskopije. Bodočnost bo pokazala, ali bo preiskava uporabna tudi v praksi.

## **Presejanje za RD – sedanjost in prihodnost**

Do sedaj je bilo v svetu izvedenih že veliko študij, ki so proučevale vpliv rednega pregledovanja dojk z mamografijo na umrljivost za RD. Prva študija je bila izvedena leta 1963 v New Yorku. Kar sedem obsežnih študij, izvedenih v štirih različnih državah, je pokazalo, da je mogoče pri ženskah starosti 50–69 let z redno mamografijo znižati umrljivost za RD za več kot 30 %. Na podlagi teh izkušenj je več držav uvedlo presejanje z mamografijo v svoje državne programe zgodnjega odkrivanja RD. Posamezni programi se med seboj nekoliko razlikujejo, predvsem po starosti vključenih žensk in časovnem intervalu slikanja. Vendar prav vsi državni programi vključujejo ženske od 50. do 69. leta, pri katerih je bil uspeh rednega presejanja nedvoumno dokazan. Večina vabi ženske na mamografijo vsaki dve leti.

Organizirano presejanje za RD je do nedavnega temeljilo na načelu »one size fits all«, torej isti režim presejanja z mamografijo za vse ženske ustrežne starosti, ne glede na prisotnost dokazanih nevarnostnih dejavnikov za raka dojk, po katerih se različne ženske enake starosti med seboj razlikujejo.

V zadnjih letih je prišlo do spoznanja, da ima presejanje, poleg nedvornih prednosti, tudi svoje slabosti, med katere štejemo predvsem prediagnosticiranost (overdiagnosis), napačno pozitivne izvide, napačno negativne izvide, nepotrebno izpostavljanje rentgenskim žarkom. Razvite so bile nove tehnologije, z željo, da bi nadomestile ali dopolnile mamografijo.

Natančneje so bili opredeljeni posamezni nevarnostni dejavniki, ki povečujejo verjetnost za razvoj RD pri posameznih ženskah. Postalo je jasno, da je, če želimo doseči optimalno razmerje med prednostmi in slabostmi presejanja, potrebna t. i. personalizacija presejanja. Personalizirano presejanje pomeni odstop od do sedaj uveljavljenega principa »one size fits all«. Temelji na individualni oceni ogroženosti za RD za posamezno žensko glede na njene nevarnostne dejavnike in je temu prilagojena tudi pogostnost slikanja ter izbira najustreznejše preiskave.

Za izračun ogroženosti za raka dojk pri posamezni ženski so bili razviti posebni računalniški programi, kot so Claus, Tyrer-Cuzick, BcrPro. Ti programi izračunavajo stopnjo ogroženosti predvsem glede na starost ženske, družinsko anamnezo, starost pri menarhi in menopauzi, starost pri prvem porodu, število porodov, nadomestno hormonsko terapijo. Povečan dejavnik tveganja so tudi določene spremembe tkiva, ugotovljene pri punkciji sprememb v dojkah, npr. atipična duktalna ali atipična lobularna hiperplazija, ki povečata verjetnost za RD za 2,5- do 5-krat. Kot pomemben dejavnik tveganja se je izkazala tudi radiološka gostota dojk, saj je več študij pokazalo povečano verjetnost za razvoj RD pri ženskah z veliko količino žleznega tkiva v dojkah. Na podlagi takih izračunov ogroženosti lahko opredelimo tri skupine žensk (populacijsko, zmerno in visoko ogrožene). Pri zmerno in visoko ogroženih obstaja večja verjetnost za RD, kar pa zahteva drugačen pristop kot pri ženskah s populacijsko ogroženostjo.

V prihodnosti bo sicer različne dejavnike tveganja treba še natančneje opredeliti, vendar do sedaj opravljene študije kažejo, da med **visoko ogrožene ženske** spadajo predvsem nosilke mutacije BRCA1 in 2; ženske, ki so imele v mladosti obsevan prsni koš, ter ženske z različnimi genetskimi boleznimi, kot so sindrom Li-Fraumeni, sindrom Cowden, sindrom Bannayan Riley. Pri visoko ogroženih ženskah priporočajo opravljanje polletnih kliničnih pregledov od 25. leta naprej, z MR dojk vsako leto. Po 30. letu se priključi tudi mamografija enkrat letno, z UZ po potrebi.

Največ nejasnosti je v skupini **zmerno ogroženih**. Še vedno ostaja odprtih nekaj dilem: Kateri dejavniki tveganja so najvažnejši pri izračunu zmerne ogroženosti? Katera slikovna metoda ali kombinacija metod je najprimernejša za

pregledovanje teh žensk? Optimalen čas pričetka pregledovanja? Časovni interval med preiskavami? Trenutno veljavna priporočila za zmerno ogrožene svetujejo pričetek rednega pregledovanja dojk po 40. letu vsako leto. Ker pa je pri mlajših ženskah v dojkah več žleznega tkiva in je običajno mamografija slabše pregledna, je, vsaj pri mlajših ženskah, smiselno priključiti tudi UZ.

Pri ženskah, kjer ne ugotavljamo večje ogroženosti (populacijska ogroženost), v starosti 50-69 let svetujemo le presejanje z mamografijo vsaki dve leti.

V fazi raziskav je več novejših slikovnih metod, ki bi v prihodnosti lahko nadomestile ali vsaj dopolnile mamografijo predvsem pri presejanju zmerno ogroženih žensk. Med te novejše metode štejemo predvsem: MR dojk, tomosintezo in ABUS (automated breast ultrasound).

Uporabnost tomosinteze v presejanju (vsaj pri dojkah z veliko žleznega tkiva, kjer je senzitivnost mamografije nižja) trenutno najbolj ovira višja rentgenska doza, daljši čas odčitavanja ter velika količina podatkov, ki prekomerno obremenjujejo slikovni arhiv. Potrebne bodo še dodatne študije, ali je sintetična mamografija dovolj zanesljiv nadomestek klasične mamografije.

Ultrazvok je zelo uporabna preiskava predvsem pri ženskah z gostim žleznim tkivom. Vzrok, zakaj do sedaj UZ še ni našel svojega mesta v presejanju žensk z gostimi dojkami, je verjetno iskati v časovni zahtevnosti preiskave, ki zahteva veliko zdravnikovega časa in izkušenj. Poveča pa tudi delež napačno pozitivnih izvidov in slabo prepoznava DCIS. Študija ACRIN 6666 je pokazala, da se pri gostih dojkah UZ po senzitivnosti lahko celo primerja z mamografijo. Trenutno poteka italijanska prospektivna multicentrična študija ASTOUND (Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts), ki vključuje 3.200 žensk z gostimi dojkami, pri katerih je poleg mamografije narejen še UZ in tomosinteza. Prvi rezultati kažejo, da je UZ uspešnejši kot tomosinteza, ob primerljivem deležu napačno pozitivnih izvidov.

ABUS je izpeljanka klasičnega UZ, ki bi jo lahko izvedla tudi druga usposobljena oseba in bi jo radiolog odčital kasneje. Obsežna švedska študija v letih 2009-2011, ki je vključevala 15.300 žensk, je pokazala, da je bilo z ABUS odkritih 1,9 dodatnih RD na 1000 žensk, ki mamografsko niso bili prepoznavni. Žal pa se je povečal tudi delež napačno pozitivnih izvidov. Še nadaljnje študije pa bodo pokazale, ali je ABUS res uporaben kot rutinsko dopolnilo k mamografiji pri ženskah z gostim žleznim tkivom.

MR je večkrat omenjen kot preiskava prihodnosti za nadomestilo mamografije v presejanju za raka dojk, vendar zaradi nižje specifičnosti in visoke cene zaenkrat ni primeren za presejanje celotne populacije. Uporabnost MR je bila zaenkrat potrjena le pri ženskah z ogroženostjo.

Prihodnosti presejanja je torej v individualizirani opredelitvi »optimalnega testa«, »optimalnega časovnega razmika« in »optimalne slikovne metode« za

vsako posamezno žensko glede na njene dejavnike tveganja - torej ženski prilagojeno presejanje. Način »ena velikost za vse« bo kmalu postal preteklost. Glede na visoke zahteve kakovosti v slovenskem državnem presejalnem programu za raka dojk DORA razmišljamo, da bi bilo smiselno vključiti v sistem presejanja v bodočnosti tudi ženske z zmerno in visoko ogroženostjo. Vendar bo tak pristop, v skladu s sprejeto doktrino, zahteval različno obravnavo vsake od treh skupin žensk (populacijsko, zmerno in visoko ogrožene), ki bodo pričele presejanje pri različni starosti, imele različen časovni interval pregledov in različne slikovne metode. Seveda pa bo tak pristop zahteval tudi ustrezno preoblikovanje dosedanje organizacije presejanja, tako tehnično, prostorsko kot kadrovske.

## Zaključek

V naslednjih desetih letih lahko pričakujemo intenziven razvoj slikovne diagnostike predvsem na področju zgodnejšega odkrivanja začetnih tumorskih sprememb, prepoznavanja različnih tumorjev glede na njihove biološke lastnosti, spremljanja odziva na različne sheme zdravljenja. Razvoj gre nezadržno v smer molekularne diagnostike, torej v smer prepoznavanja tumorskega tkiva na molekularnem nivoju na podlagi funkcionalnih in bioloških lastnosti, ne pa pretežno na podlagi morfologije, kot do sedaj. Omogočena bo prepoznavna spremenjenih genskih produktov, molekularnih poti in specifičnih tumorskih receptorjev. Ta razvoj se bo zgodil pri vseh konvencionalnih disciplinah slikanja, vključno z računalniško tomografijo (CT), UZ, MR in nuklearno medicino. Razvoj umetne inteligence bo dolgoročno pripeljal tudi do manjše potrebe po človeškem delu, saj bo oceno slikovnih preiskav vsaj delno nadomestila računalniško podprta diagnostika, ki bo poleg ocene omogočala tudi pripravo izvidov, pripravo priporočil za nadaljnje kontrole z istočasnim priporočenim terminom za nadaljnje preiskave.

## Viri in literatura

1. Alakhras M.R., Bourne Rickard B.M., Ng K.H., Pietrzyk M., Brennan P.C. Digital tomosynthesis: A new future for breast imaging? *Clinical Radiology* 2013; 68: 225–236.
2. Argus A., Mahoney M.C., Clinical indications of Breast MRI. *Appl Radiol* 2010; 39(10): 10-19.
3. Badr S., Laurent N., Régis C., Boulanger L., Lemaille S., Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95(3): 245–258.
4. Berg W.A., Bandos A.I., Mendelson E.B., Lehrer D., Jong R.A., PISA-

- no E.D. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 108(4): 1-8.
5. Brem R.F., Tabár L., Duffy S.W. et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight Study. *Radiology.* 2015; 274(3): 663-73.
  6. García-León F.J., Llanos-Méndez A., Isabel-Gómez R. Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. *Radiologia* 2015; 57(4): 333-43.
  7. Gerson E.S., Berg W.A. Screening breast sonography. *AJR* 2003; 180: 1477-8.
  8. Goddi A., Bonardi M., Alessi S. Breast elastography: A literature review. *J Ultrasound* 2012; 15(3): 192-198.
  9. Hofvind S., Skaane P., Elmore J.G., Sebuødegård S., Hoff S.R., Lee C.I. Mammographic Performance in a Population-based Screening Program: Before, during, and after the Transition from Screen-Film to Full-Field Digital Mammography. *Radiology* 2014; 272(1): 52-62.
  10. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
  11. Knutson D., Steiner E. Screening for Breast Cancer: Current Recommendations and Future Directions. *American Family Physician* 2007; 75(11): 1660-1666.
  12. Malich A., Boehm T., Facius M. et al. Differentiation of mammographically suspicious lesion: Evaluation of breast ultrasound, MRI mammography and electrical impedance scanning as adjunctive technologies in breast cancer detection. *Clinical Radiology* 2001; 56: 278-83.
  13. Marshall L.M., Hunter D.J., Connolly J.L. et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(5): 297-301.
  14. Menezes G.L.G., Knuttel F.M., Stehouwer B.L., Pijnappel R.M., Van den Bosch MAAJ. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014; 5(2): 61-70.
  15. Onega T., Beaber E.F., Sprague B.L. et al. Breast Cancer Screening in an Era of Personalized Regimens. *Cancer* 2014; 120(19): 2955-2964.
  16. Patterson S.K., Roubidoux M.A. Update on new technologies in digital mammography. *Int J Womens Health* 2014; 6: 781-788.
  17. Sherratt M.J., McConnell J.C., Streuli C.H. Raised mammographic density: causative mechanisms and biological consequences. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 45.
  18. Shin H.J., Kim H.H., and Cha J.H. Current status of automated breast ultrasonography. *Ultrasonography* 2015; 34(3): 165-172.

19. Skaane P., Bandos A.I., Gullien R. et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013; 23(8): 2061–2071.
20. Tagliafico A.S., Calabrese M., Mariscotti G. et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *JCO* 2016; 34(16):.1882-1888.

# NUKLEARNA MEDICINA – DIAGNOSTIKA IN TERANOSTIKA

Asist. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

## Izveleček

Nuklearna medicina ima pomembno vlogo v obravnavi številnih rakavih obolenj, trenutno predvsem pri potrditvi diagnoze in zamejitvi bolezni. Pri načrtovanju in oceni uspešnosti bolniku prilagojenega zdravljenja bo imela naraščajočo vlogo s širšo uporabo že znanih in nekaterih novih radiofarmakov ter s kompleksno analizo slikovne informacije, razširila pa se bo tudi uporaba nuklearne medicine v zdravljenju rakavih obolenj.

## Uvod

Nuklearna medicina ima kot veda, ki omogoča funkcijsko oziroma presovno oceno organov in tkiv, že sedaj pomembno vlogo v obravnavi številnih malignih bolezni. Slikovna diagnostika v sklopu nuklearne medicine običajno le dopolnjuje ustaljeno radiološko in citološko oziroma patohistološko diagnostiko pri postavitvi diagnoze maligne bolezni, osrednjo vlogo pa ima v izhodiščni ali ponovljeni zamejitvi bolezni, oceni odgovora na zdravljenje in pri sumu na ponovitev bolezni; na podlagi funkcijske informacije tudi načrtujemo in prilagajamo nekatere oblike zdravljenja rakavih bolezni, kot je zunanje obsevanje. Čeprav tukaj pomislimo predvsem na pozitronske (PET – positron emission tomography; pozitronska izsevna tomografija), s fluorom-18 ( $^{18}\text{F}$ ) označene radiofarmake, v prvi vrsti fluorodeoksiglukozo ( $^{18}\text{F}$ -FDG), pa vsakodnevno še vedno uporabljamo tudi enofotonske (SPECT – single photon emission computed tomography; enofotonska izsevna tomografija) radiofarmake, kot na primer s tehnejem-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) označene bisfosfonate za scintigrafijo skeleta. Zdravljenje malignih bolezni v sklopu nuklearne medicine predstavlja predvsem uporaba radioaktivnega joda pri diferenciranem raku ščitnice (jod-131,  $^{131}\text{I}$ ), bistveno manj pa je rutinske uporabe drugih radionuklidov oziroma radiofarmakov; uveljavlja se predvsem uporaba sevalcev beta (predvsem lutecij-177,  $^{177}\text{Lu}$ ) v zdravljenju nevroendokrinih tumorjev, v manjši meri uporaba sevalcev alfa (radij-223,  $^{223}\text{Ra}$ ) pri kostnih zasevkih raka prostate, radioimunoterapija limfomov z Zevalinom® (z itrijem-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), označenim anti-CD20 protitelesom/ibritumomab tiuksetan) se predvsem iz razlogov omejene dostopnosti in cene ni širše uveljavila. Vendar pa tako na področju nuklearnomedicinske slikovne diagnostike kot tudi zdravljenja pri-

čakujemo v naslednjem desetletju uporabo novih ali pa širšo uporabo znanih radiofarmakov.

## Radiofarmaki

Med pozitronskimi radiofarmaki je  $^{18}\text{F}$ -FDG, ki odraža v rakavih tkivih pogosto povišan privzem in **presnovo glukoze**, še vedno daleč najširše uporabljan pozitronski radiofarmak. Vendar pa presnova glukoze pri nekaterih rakavih boleznih, posebno pri dobro diferenciranih oblikah, pogosto ni povišana; obnem je lahko presnova glukoze povišana tudi v benignih, predvsem vnetnih procesih. Zato se v klinični praksi vse pogosteje uveljavljajo tudi drugi pozitronski radiofarmaki, ki odražajo druge, pri nekaterih rakavih boleznih bolj specifične procese.

$^{18}\text{F}$ -fluoroholin, radiofarmak, ki odraža presnovo fosfolipidov v celični membrani, je že uveljavljen radiofarmak v obravnavi raka prostate [jadvar], večinoma dobro diferenciranega malignoma z nizkim privzedom  $^{18}\text{F}$ -FDG.  $^{18}\text{F}$ -flurotimidin ( $^{18}\text{F}$ -FLT), nukleotidni analog, odraža **sintezo nukleinskih kislin** in posledično proliferativno aktivnost tkiv. V primerjavi z  $^{18}\text{F}$ -FDG bolje napove uspešnost zdravljenja že izhodiščno ali med zdravljenjem.  $^{18}\text{F}$ -fluoroetiltirozin ( $^{18}\text{F}$ -FET) je aminokislinski analog, ki odraža proliferativno aktivnost tkiv preko privzema aminokislin in odraža **sintezo beljakovin**. Posebno uporaben je pri primarnih možganskih tumorjih (gliomih), pri katerih je pri dobro diferenciranih oblikah boleznih privzem  $^{18}\text{F}$ -FDG nizek, možgani pa že fiziološko izdatno kopičijo glukozo kot preferenčni presnovni substrat. Predvsem je uporaben v razlikovanju strukturnih sprememb po zdravljenju od ponovitve bolezni ter pri izhodiščni opredelitvi sumljivih lezij v CZS, na podlagi dinamike privzema radiofarmaka pa je mogoče sklepati o stopnji diferenciranosti tumorja. Vedno pogosteje pa uporabljamo tudi z galijem-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) označene radiofarmake (na primer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/TOC/NOC, somatostatinski analog v obravnavi neuroendokrinih tumorjev,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, peptid s specifično vezavo na za prostato specifičen membranski antigen; podrobneje sta obravnavana v poglavju o teranostiki), ki jih pripravljamo na oddelku z generatorjem germanij-galij ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ); zahtevno znanje t. i. in-house priprave radiofarmakov odtehta neodvisnost od zunanega dobavitelja in možnost označevanja vrste klinično zanimivih molekul.

## Spremljevalna diagnostika (companion diagnostics)

Biološki označevalec (biomarker) je definiran kot "biološka molekula, ki jo najdemo v krvi ali drugih telesnih tekočinah ali tkivih in je znak normalnega ali patološkega procesa, stanja ali bolezni". Namen bolniku prilagojenega, ciljnega zdravljenja rakave bolezni je ugotavljanje terapevtskih tarč in posledično



uporaba zdravil, za katere je najbolj verjetno, da bodo ob tarčnem delovanju učinkovita. Sorodna potreba je možnost spremljanja učinka ciljanega zdravljenja na terapevtsko tarčo in posledične učinkovitosti. Prvim biooznačevalcem pravimo napovedni biooznačevalci (predictive biomarkers), drugim farmakodinamični biooznačevalci oziroma biooznačevalci odgovora (pharmacodynamic/response biomarkers).

Uveljavljene biooznačevalce, ki jih uporabljamo v onkologiji, običajno pridobimo z odvzemom citološkega oziroma histološkega vzorca bolezni. Odvzet vzorec zaradi heterogenosti celičnih populacij rakavih celic lahko pomanjkljivo predstavlja biološke lastnosti celotne tumorske mase, obenem pri napredovalnem stadiju zaradi števila in tehnične dostopnosti razsejanih lezij pogosto ni mogoče pridobiti celotne biološke slike bolezni. Molekularna slikovna diagnostika se zaradi svojih številnih prednosti, kot je dostopnost, neinvazivnost, ponovljivost in možnost sledenja poteka bolezni, slikanja celega telesa in ugotavljanja biološke heterogenosti bolezni, uveljavlja kot klinično uporaben napovedni biooznačevalec in biooznačevalec odgovora na zdravljenje.

Primer uporabe radiofarmaka kot napovednega biooznačevalca je  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol ( $^{18}\text{F}$ -FES) v obravnavi raka dojke. Radiofarmak se analogno z estradiolom veže na plazemske transportne beljakovine in **estrogenske receptorje (ER)**, pomembne tarče v zdravljenju raka dojke. Dokazano z imunohistokemijo kot zlatim standardom prikaže prisotnost in gostoto izraznosti ER v tarčnem tumorskem tkivu (primarnem tumorju in zasevkih); pričakovano je izraznost ER pri posamezni bolnici pogosto nehomogena. Klinično verjetno najpomembnejša je visoka negativna napovedna vrednost izraznosti ER na tarčnem tkivu glede odgovora na hormonsko zdravljenje (tako za prvo zdravljenje z namenom ozdravitve kot pri ponovitvi oz. napredovanju bolezni), manj obsežni pa so podatki, ki napovedujejo tudi možnost uporabe  $^{18}\text{F}$ -FES kot biooznačevalca odgovora na zdravljenje, če preiskavo ponavljamo. Običajni, najpogosteje uporabljeni slikovni biooznačevalec odgovora na zdravljenje je tudi pri raku dojke sicer  $^{18}\text{F}$ -FDG. Zgodnji povišani privzem radiofarmaka ob stimulaciji ER oziroma znižan privzem radiofarmaka ob znižanju koncentracije estrogena v plazmi napove odgovor na zdravljenje. Biološko odgovor na zdravljenje pomeni znižano proliferacijsko celično aktivnost v tumorskem tkivu, kar pomeni, da  $^{18}\text{F}$ -FDG kot presnovni in le posredno proliferacijski biooznačevalec ne predstavlja optimalne izbire za ta namen. Radiofarmaki, ki bolj neposredno odražajo proliferacijsko aktivnost, kot na primer  $^{18}\text{F}$ -fluorotimidin ( $^{18}\text{F}$ -FLT), nukleotidni analog (odražanje sinteze nukleinskih kislin), se zato vedno pogosteje uporabljajo.

Drug značilen primer uporabe radiofarmaka kot napovednega biooznačevalca pri istem bolezenskem procesu so radiofarmaki, ki se vežejo na **receptor tirozin kinaze HER2**, prav tako pomembne tarče v zdravljenju raka dojke. V ta namen so bili razviti tako SPECT- kot PET- radiofarmaki ( $^{111}\text{In}$ -trastuzumab oziroma  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab), za katere je zaradi farmakokinetike (protitelo kot

velika molekula in posledično dolg čas kroženja v plazmi, počasna tarčna vezava, nespecifična vezava) značilna uporaba radionuklidov z dolgo razpolovno dobo (indij-111,  $^{111}\text{In}$ ; cirkonij-89,  $^{89}\text{Zr}$ ). To slabost so odpravili novejši radiofarmaki z manjšo molekulsko maso (primer: fragmenti protiteles –  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab0)2-trastuzumab, tako imenovane affibody molekule –  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA[0]-Z[HER2:342-pep2] [ABY-002]). Kot v predhodno opisanem modelu tarčnega molekularnega slikanja ER so tudi pri tarči HER2 že v uporabi napovedni biooznačevalci ( $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab) [gaykema] in biooznačevalci odgovora na zdravljenje ( $^{18}\text{F}$ -FDG, Neo-ALTT0), v nekaterih raziskavah tudi v kombinaciji (ZEPHYR).

Molekularna slikovna spremljevalna diagnostika ima gotovo izjemen potencial za klinično uporabo. Predpogoj za slednje pa je dostopnost radiofarmakov (predvsem napovedni slikovni biooznačevalci so pogosto dostopni le v sklopu kliničnih študij), validacija radiofarmakov kot biooznačevalcev (citologija, histologija oziroma imunohistokemija kot zlati standard), validiran protokol slikanja (pridobljeni podatki o privzemu radiofarmaka v tarčnem tkivu so običajno predstavljeni v obliki semikvantitativnega indeksa – standardized uptake value, SUV; indeks mora biti za klinično uporabo robusten in ponovljiv) in validacija klinične uporabnosti radiofarmakov kot biooznačevalcev v kliničnih študijah.

## Teranostika (theranostics)

Teranostika v ožjem smislu pomeni uporabo enakega vektorja za diagnostiko in terapijo. V nuklearni medicini je vektor običajno peptid, ki se v telesu razporeja glede na svoje farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti; pogosto gre za vezavo na specifične receptorje. Na vektor je vezan radionuklid, ki je za diagnostične namene sevalec gama (SPECT; na primer  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ali pozitronski sevalec (PET; na primer  $^{68}\text{Ga}$ ), za terapevtske namene pa običajno sevalec beta. Z uporabo diagnostičnega radiofarmaka opredelimo prisotnost in gostoto tarč v tarčnem tkivu, na katere nato z uporabo terapevtskega radiofarmaka ciljano vplivamo. Ponovljena preiskava z diagnostičnim radiofarmakom po zdravljenju s terapevtskim radiofarmakom običajno omogoča tudi oceno učinkovitosti zdravljenja, torej lahko diagnostični radiofarmak uporabljamo v spremljevalni diagnostiki kot napovedni biooznačevalac in biooznačevalac odgovora na zdravljenje.

Najenostavnejši primer teranostike je uporaba joda-131 ( $^{131}\text{I}$ ), kombiniranega sevalca beta in gama v diagnostiki in zdravljenju **diferenciranega raka ščitnice**; v diagnostične namene lahko uporabimo tudi sevalec gama jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ). Drug značilen primer je uporaba metajodobenzilguanidina ( $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG), strukturnega analoga noradrenalina v diagnostiki in zdravljenju nekaterih **nevroendokrinih tumorjev (NET)**, z izvorom v avtonomnem živčevju, najpogosteje nevroblastoma. Model, ki je v nuklearni medicini in medicini

nasploh teranostiko uveljavil, pa je diagnostika in zdravljenje **nevroendokrinih tumorjev** [kwekkeboom]. Peptid, somatostatinski analog – agonist, se z visoko afiniteto veže na somatostatinske receptorje, izražene na tarčnem tumorskem tkivu, in se internalizira v tumorski celici. V diagnostične namene je peptid (DOTA-TOC/TATE) označen z diagnostičnim radionuklidom ( $^{68}\text{Ga}$ ), v terapevtske namene pa s sevalcem beta (itrij-90,  $^{90}\text{Y}$ ; lutecij-177,  $^{177}\text{Lu}$ ); govorimo o idealnem teranostičnem paru (najpogosteje  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) za peptidno receptorsko radionuklidno terapijo (PRRT). Začetek PRRT sega v leto 1996 (prvi bolnik, zdravljen z  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC). Glede na podatke iz literature je bilo skupno zdravljenih že preko 2.500 bolnikov [sabet], v zadnjem času predvsem z  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE kot radiofarmakom izbire (nižja nefrotoksičnost in hematotoksičnost, možnost sočasnega slikanja celega telesa za potrebe dozimetrije zaradi sočasne emisije gama); odgovor na zdravljenje opažamo pri več kot tretjini bolnikov.

Uporaba PRRT v sklopu obravnave NET je indicirana pri napredovali, razsejani, vendar dobro ali zmerno diferencirani bolezni, ki ne odgovarja (več) na zdravljenje s somatostatinskimi analogi. Preliminarni rezultati raziskave NETTER-1, pri kateri so bili bolniki z napredovalim NET randomizirani v skupino, ki je prejela visok odmerek somatostatinskega analoga, ter skupino, ki je prejela PRRT ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) ob standardnem odmerku somatostatinskega analoga, bodo verjetno pomenili premik PRRT v zdravljenje izbire, saj je ob tovrstnem zdravljenju čas do napredovanja bolezni krajši in celotno preživetje pomembno višje. Uporabnost PRRT je potencialno učinkovita tudi v drugih kliničnih kontekstih, na primer kot neoadjuvantno zdravljenje ali pa po predhodni kemosenzitizaciji. Poleg zgodnejše uporabe PRRT lahko pričakujemo tudi uporabo kombinacije radionuklidov ( $^{177}\text{Lu}$  in  $^{90}\text{Y}$ ), saj je ta zaradi različnega dosega v tkivu najverjetneje učinkovitejša pri zasevkih različne velikosti. Ciljano delovanje na zasevke, ki so najpogostejši v jetih, je možno ojačati z znotrajžilno injekcijo radiofarmaka, kar pa zahteva sodelovanje interventnega radiologa. Nekoliko paradokсно je vezava na somatostatinske receptorje učinkovitejša in časovno stabilnejša z uporabo receptorskih antagonistov v nasprotju s standardno uporabljanimi agonisti kljub odsotnosti internalizacije; posledično je verjetno tudi učinkovitost antagonistov v terapevtskem kontekstu višja. Končno je možno namesto sevalcev beta uporabiti sevalce alfa (na primer bizmut-213,  $^{213}\text{Bi}$ ; aktinij-225,  $^{225}\text{Ac}$ ; astat-211,  $^{211}\text{At}$ ), kar pomeni uporabo bistveno višjih energij ob dosegu, ki ne presega premera celice.

Poleg širše (tudi kombinirane) in zgodnejše uporabe PRRT lahko zaradi uspešnosti modela idealnih teranostičnih parov pričakujemo prenos koncepta na druga bolezenska stanja: posebno v zadnjih letih se je uveljavil peptid z vezavo na za prostato specifičen membranski antigen (PSMA), ki je prekomerno izražen na tumorskem tkivu raka prostate. V molekularni slikovni diagnostiki se je  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA že uveljavil kot visoko senzitivni in specifičen radiofarmak in v ta namen izrinja  $^{18}\text{F}$ -fluoroholin, PRRT pri napredovalem raku prostate z

uporabo  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA pa je bila v zadnjih nekaj letih že učinkovito uporabljena pri nekaj sto bolnikih. V literaturi že najdemo prva poročila o analogni uporabi primerljivih teranostičnih parov pri hematoloških obolenjih (na primer  $^{68}\text{Ga}$ -pentiksafor/ $^{177}\text{Lu}$ -pleriksafor pri difuznem plazmocitomu). Ugodnejša kinetika manjših molekul (F'ab fragment, affibody) v primerjavi s celimi protitelesi, že opisana v prejšnjem poglavju, predstavlja privlačno možnost razvoja imunoradioterapije v smeri teranostike in spremljevalne diagnostike, saj trenutno ni v široki uporabi (Zevalin®).

## **Analiza teksture tkiva (texture analysis) in radiomika (radiomics)**

Analiza teksture tkiva in radiomika predstavljata poskus neinvazivne ocene značilnosti rakavega tkiva glede bioloških (molekularnih, genetskih) lastnosti in sestave, predvsem področne raznolikosti (heterogenosti) z uporabo slikovne diagnostike. Postopek vključuje različne vrste matematične analize, ki iz slikovnih podatkov pridobi dodatne informacije, nevidne običajni vizualni analizi. Na področju radiološke tomografske diagnostike (računalniška tomografija, magnetna resonanca) so že na voljo analize, ki na podlagi radiomske analize dovoljujejo neinvazivno diferenciacijo med rakavim in normalnim tkivom, histološkimi podtipi ter stopnjo diferenciranosti rakavega tkiva ter oceno napovedi odgovora na zdravljenje in prognozo. Primerljive analize so nekoliko kasneje nastale tudi z uporabo nuklearnomedicinske slikovne diagnostike, predvsem PET/CT z  $^{18}\text{F}$ -FDG. Pri različnih vrstah raka radiomske značilnosti korelirajo s patohistološko analizo kot zlatim standardom, napovedujejo odgovor na zdravljenje in morebitno odpornost, lokalno ponovitev, prognozo bolnikov. Vendar pa je uporaba analize teksture in radiomskih značilnosti kompleksna in ni standardizirana, zato v bližnji prihodnosti ni pričakovati, da bi postala del rutinske obravnave, bo pa predmet aktivne raziskovalne dejavnosti v naslednjem desetletju.

## **Zaključek**

V prihodnjem desetletju se bo vloga nuklearne medicine kot funkcijske slikovne diagnostike okrepila z uporabo radiofarmakov, ki bodo zmožni prikazati presnovne procese, ki so pri nekaterih oblikah rakave bolezni bolj povedni (senzitivni, specifični) kot široko sprejeta presnova glukoze in ustrezni radiofarmak,  $^{18}\text{F}$ -FDG. Trenutno uporabljamo nuklearnomedicinske preiskave predvsem v potrditvi prisotnosti bolezni in njeni zamejitvi; v prihodnosti bodo slednje imele precej bolj aktivno vlogo v načrtovanju in spremljanju uspešnosti zdravljenja, pričakujemo pa tudi, da bodo nuklearnomedicinske metode zdravljenja rakavih bolezni v bistveno širši uporabi.

## Viri

1. Al-Kadi O.S., Watson D. Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2008; 55:1822- 1830.
2. Apostolova I., Wedel F., Brenner W. Imaging of Tumor Metabolism Using Positron Emission Tomography (PET). *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2016; 207: 177-205.
3. Baum R.P., Prasad V., Müller D., Schuchardt C., Orlova A., Wennborg A. et al.. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic  $^{111}\text{In}$ - or  $^{68}\text{Ga}$ -labeled affibody molecules. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010; 51:892- 897.
4. Beylgeril V., Morris P.G., Smith-Jones P.M., Modi S, Solit D., Hudis C.A. et al.. Pilot study of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab in patients with breast cancer. *Nuclear medicine communications*. 2013; 34: 1157-1165.
5. Bollineni V.R., Kramer G.M., Jansma E.P., Liu Y., Oyen WJG. A systematic review on [(18)F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2016; 55: 81-97.
6. Buvat I., Orhac F., Soussan M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56: 1642-1644.
7. Capala J., Bouchelouche K. Molecular imaging of HER2-positive breast cancer: a step toward an individualized 'image and treat' strategy. *Current opinion in oncology*. 2010; 22: 559-566.
8. Chen W., Giger M.L., Li H., Bick U., Newstead G.M. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magnetic resonance in medicine*. 2007; 58: 562-571.
9. Chicklore S., Goh V., Siddique M., Roy A., Marsden P.K., Cook GJR. Quantifying tumour heterogeneity in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013; 40: 133-140.
10. Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G., Brouwers A.H., Jager P.L., de Jong JR et al.. Biodistribution of  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010; 87: 586-592.
11. Eary J.F., O'Sullivan F., O'Sullivan J., Conrad E.U. Spatial heterogeneity in sarcoma  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake as a predictor of patient outcome. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008; 49: 1973-1979.
12. El Naqa I., Grigsby P., Apte A., Kidd E., Donnelly E., Khullar D. et al..

- Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern recognition*. 2009; 42: 1162-1171.
13. Gebhart G., Gámez C., Holmes E., Robles J., Garcia C., Cortés M. et al.. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013; 54: 1862-1868.
  14. Gebhart G., Lamberts L.E., Garcia C., et al. PET/CT with <sup>89</sup>Zr-trastuzumab and <sup>18</sup>F-FDG to individualize treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) in metastatic HER2-positive breast cancer (mBC). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014(suppl).
  15. Ginj M., Zhang H., Waser B., Cescato R., Wild D., Wang X. et al.. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103: 16436-16441.
  16. Henriksson E., Kjellen E., Wahlberg P., Ohlsson T., Wennerberg J., Brun E. 2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer research*. 2007; 27: 2155-2159.
  17. Herrmann K., Schottelius M., Lapa C., Osl T., Poschenrieder A., Hänscheid H. et al.. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57: 248-251.
  18. Kido S., Kuriyama K., Higashiyama M., Kasugai T., Kuroda C. Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas. *Journal of computer assisted tomography*. 2003; 27: 56-61.
  19. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F., Mier W., Apostolidis C., Boll R et al.. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014; 41: 2106-2119.
  20. Kratochwil C., López-Benítez R., Mier W., Haufe S., Isermann B., Kauczor H-U et al.. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocrine-related cancer*. 2011; 18: 595-602.
  21. Kurland B.F., Peterson L.M., Lee J.H., Linden H.M., Schubert E.K., Dunnwald L.K. et al.. Between-patient and within-patient (site-to-site) variability in estrogen receptor binding, measured in vivo by <sup>18</sup>F-fluorestradiol PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of*

- Nuclear Medicine. 2011; 52: 1541-1549.
22. Linden H.M., Dehdashti F. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Seminars in nuclear medicine*. 2013; 43: 324-329.
  23. Lopci E., Nanni C., Castellucci P., Montini G.C., Allegri V., Rubello D. et al.. Imaging with non-FDG PET tracers: outlook for current clinical applications. *Insights into imaging*. 2010; 1: 373-385.
  24. Mankoff D.A., Edmonds C.E., Farwell M.D., Pryma D.A. Development of Companion Diagnostics. *Seminars in nuclear medicine*. 2016; 46: 47-56.
  25. Mankoff D.A., Farwell M.D., Clark A.S., Pryma D.A.. How Imaging Can Impact Clinical Trial Design: Molecular Imaging as a Biomarker for Targeted Cancer Therapy. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2015; 21: 218-224.
  26. Mintun M.A., Welch M.J., Siegel B.A., Mathias C.J., Brodack J.W., McGuire A.H. et al.. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*. 1988; 169: 45-48.
  27. Mortimer J.E., Dehdashti F., Siegel B.A., Trinkaus K., Katzenellenbogen J.A., Welch M.J.. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19: 2797-2803.
  28. NETTER-1 Phase III in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: Efficacy and Safety Results. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2016; 14: 8-9.
  29. O'Connor JPB, Rose C.J., Jackson A., Watson Y., Cheung S., Maders F. et al.. DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6. *British journal of cancer*. 2011; 105: 139-145.
  30. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G. et al.. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016.
  31. Peterson L.M., Kurland B.F., Schubert E.K., Link J.M., Gadi V.K., Specht J.M. et al.. A phase 2 study of 16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]-fluoro-17 $\beta$ -estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2014; 16: 431-440.
  32. Peterson L.M., Mankoff D.A., Lawton T., Yagle K., Schubert E.K., Steklova S. et al.. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and <sup>18</sup>F-fluoroestradiol. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008; 49: 367-374.
  33. Pichler R., Dunzinger A., Wurm G., Pichler J., Weis S., Nussbaumer K. et al.. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions

- with unknown significance? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010; 37: 1521-1528.
34. Pöpperl G., Götz C., Rachinger W., Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. Value of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004; 31: 1464-1470.
  35. Pöpperl G., Kreth F.W., Mehrkens J.H., Herms J., Seelos K., Koch W. et al.. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007; 34: 1933-1942.
  36. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M. et al.. German multicenter study investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; : .
  37. Tixier F., Le Rest C.C., Hatt M., Albarghach N., Pradier O., Metges J-P et al.. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline <sup>18</sup>F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011; 52: 369-378.
  38. Vaidya M., Creach K.M., Frye J., Dehdashti F., Bradley J.D., El Naqa I. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012; 102: 239-245.
  39. van Essen M., Krenning E.P., Kam B.L., de Herder W.W., van Aken M.O., Kwekkeboom D.J. Report on short-term side effects of treatments with <sup>177</sup>Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008; 35: 743-748.
  40. van Vliet E.I., van Eijck C.H., de Krijger R.R., Nieveen van Dijkum E.J., Teunissen J.J., Kam B.L. et al.. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56: 1647-1653.
  41. Villard L., Romer A., Marincek N., Brunner P., Koller M.T., Schindler C. et al.. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(<sup>177</sup>)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 1100-1106.
  42. Wild D., Fani M., Fischer R., Del Pozzo L., Kaul F., Krebs S. et al.. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014; 55: 1248-1252.



# ONKOLOŠKA KIRURGIJA

Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Onkologija je eno od najhitreje razvijajočih se področij medicine. Razvoj onkologije kot celote se odraža tudi v razvoju in stalnem spreminjanju njenih integralnih strok, kamor kot zelo pomemben del sodi onkološka kirurgija. Ta je v zadnjih 50 letih doživela transformacijo, ki še vedno traja. Za začetke onkološke kirurgije kot specifične subspecializacije znotraj kirurgije je bila značilna manjša delitev na anatomsko organske sisteme, kot to velja pri ostalih kirurških specializacijah, ki se večinoma ukvarjajo tako z benignimi kakor tudi z malignimi boleznimi znotraj posamičnih anatomsko organskih sistemov. Ker so osnovni principi kirurškega zdravljenja raka enaki ne glede na to, v katerem organskem sistemu rak vznikne, je bil večji poudarek na dodatnem znanju onkologije in raziskovanju. Tako je večina onkoloških kirurgov "posegala" v različna kirurška področja, kjer so imeli zaradi svojega večjega poznavanje narave bolezni običajno boljše rezultate zdravljenja kot strogo organski specialisti. Eksploziven razvoj bazične medicine in molekularne biologije v zadnjih desetletjih pa je prinesel neobvladljivo količino novih podatkov, ki jim brez nadaljnje dodatne subspecializacije znotraj celotne klinične medicine ne bo več mogoče slediti. To se v zadnjem desetletju že odraža tudi pri onkološki kirurgiji, ki vse bolj postaja kirurška subspecializacija znotraj posameznih organsko anatomskih kirurških specializacij. Ob stalni dodatni subspecializiranosti onkološke kirurgije pa danes še bolj kot pred 50 leti velja, da je za doseganje pričakovanih rezultatov nujno dodatno poglobljeno poznavanje onkologije in raziskovanja na tem področju. Pričakovani rezultati zdravljenja danes niso več samo preživetje, ampak tudi v največji možni meri ohranitev oblike in funkcije organov ter s tem kakovosti življenja.

## Sedanjest

Kirurgija je bila dolgo edini način zdravljenja raka. Z razvojem komplementarnih strok v onkologiji (radioterapija, internistična onkologija, diagnostika, interventna radiologija) pa se je vloga kirurgije pri zdravljenju raka v zadnjih 50 letih spremenila. Bolj kot specifična znanja, vezana na anatomijo in fiziologijo posamičnih organskih sistemov, je kirurg, ki se je ukvarjal z zdravljenjem raka, potreboval znanje onkologije. Ker se je klinična onkologija zelo hitro razvijala zahvaljujoč številnim kliničnim raziskavam, ki so osnova z dokazi podprte medicine, je tudi poznavanje osnov raziskovanja ključno za uspešno delo-

vanje onkoloških kirurgov. Poznavanje komplementarnih načinov zdravljenja in njihova pravilna kombinacija s kirurškim zdravljenjem sta omogočila spremembo osnovne kirurške paradigme pri zdravljenju raka. Kirurško mantra, da bo samo večja kirurška radikalnost izboljšala preživetje, je zamenjala mantra o največji možni ohranitvi oblike in funkcije organov ob nezmanjšanem ali celo boljšem preživetju. Klasična primera takšnega uspešnega zdravljenja sta konzervirajoča kirurgija raka dojke v kombinaciji s pooperativnim obsevanjem in kontinuitetne operacije raka danke po predoperativni kemoradioterapiji.

Poleg optimalne uporabe komplementarnih načinov zdravljenja je pri zmanjševanju morbiditete in mortalitete po kirurškem zdravljenju pomembno vlogo odigral tehnološki napredek. V zadnjih 20 letih smo tako dobili izotopno vodeno kirurgijo (biopsijo varovalnih bezgavk), ki je pri raku dojke in melanomu zamenjala nepotrebne limfadenektomije pri bolnikih brez regionalnih metastaz. To je eden prvih primerov v onkologiji bolniku prilagojenega zdravljenja (tailored treatment), kjer zdravimo bolnika samo toliko, kot je potrebno, in ne z vsem, kar imamo na voljo.

Tehnologija je omogočila tudi izjemen napredek pri visceralni kirurgiji, ki je zahvaljujoč laparoskopiji in torakoskopiji postala minimalno invazivna. Pri laparoskopski kirurgiji imamo danes dovolj kakovostnih dokazov, da je takšen pristop povezan z boljšimi rezultati zdravljenja z manjšo morbiditeto in mortaliteto kot klasičen odprt pristop. Laparoskopske operacije imajo manjšo pooperativno bolečino, manj trombemboličnih zapletov in nižji metabolni stres kot klasične operacije. To velja še v večji meri pri torakoskopskih operacijah, kjer pa moramo počakati še nekaj let, da dobimo zadostno število dokazov, da s tem načinom tudi preživetje bolnikov ni slabše kot pri odprtem pristopu. Nadaljnji napredek minimalno invazivne visceralne kirurgije bo v naslednjem desetletju še dodatno prispeval k ohranitvi oblike in funkcije organov – primera sta transluminalna endoskopska kirurgija preko naravnih vstopnih mest (NOTES - natural orifice transluminal endoscopic surgery) in laparoskopska kirurgija preko samo ene incizije (SILS - single incision laparoscopic surgery). Zmanjšana morbiditeta in mortaliteta minimalno invazivnih operacij omogočata kirurško zdravljenje tudi starejših bolnikov, ki so bili še pred kratkim v "preslabem splošnem stanju" za kirurško zdravljenje in zato suboptimalno zdravljeni. Glede na staranje populacije ima zato minimalna invazivnost operacij še toliko večji pomen.

V zadnjem desetletju je z namenom doseganja ohranitve oblike in funkcije organov postala sestavni del multidisciplinarnih timov v onkologiji tudi rekonstruktivna kirurgija. To velja zlasti za kirurgijo dojke, glave in vratu, sarkomov in medenice. Rekonstrukcije s pomočjo lastnega tkiva ali različnih oblik umetnih vsadkov pomembno vplivajo na večjo kakovost življenja.

Uspešen prenos bazičnega znanja onkologije je pri dednih rakah že prinesel popolnoma novo področje v onkološki kirurgiji – preventivno kirurgijo ali ki-

rurgijo za zmanjšanje ogroženosti pri nekaterih vrstah dednih rakov. Takšen primer so nosilci mutacije BRCA, APC in RET protoonkogena. Z nadaljnjim napredkom onkološke genetike in novimi indikacijami za takšno preprečevanje nastanka dednih rakov se bo to področje onkološke kirurgije v naslednjih letih zanesljivo še razširilo.

Izreden napredek tehnologije v onkološki kirurgiji gre vzporedno z eksplozivnim razvojem bazične medicine in molekularne biologije, ki je v zadnjih desetletjih prinesel neobvladljivo količino novih podatkov, ki jim brez nadaljnje dodatne subspecializacije znotraj celotne klinične medicine, ne bo več mogoče slediti. Pri tem se moramo ponovno zavedati dejstva, da je onkološka kirurgija tako kot vse druge vrste kirurgije zaradi svoje motorične komponente specifična dejavnost.

Grobo shematično lahko delimo dejavnost onkoloških kirurgov na kognitivni del, ki je sestavljen iz poznavanja onkologije in raziskovanja in je zato ključen pri uspešnem načrtovanju in vključevanju kirurškega dela zdravljenja v zdravljenje bolnikov z rakom. Drugi del dejavnosti onkoloških kirurgov je "obrtiški", kjer je pomembno čim bolj natančno in s tem uspešno izvesti samo operacijo. Ta del je vezan na motorično aktivnost, ki je specifična in je zato ni možno standardizirati do enake mere kot ostale dejavnosti v onkologiji in medicini na splošno. Ravno zavedanje tega specifičnega problema motoričnega dela kirurgije je povzročilo v zadnjih letih aktivnosti, ki bodo zmanjšale neželjeno variranje rezultatov na minimum. Med te aktivnosti sodijo ožanje spektra različnih kirurških posegov, ki jih opravlja posamičen kirurg. Subspeciallyzacija na samo nekaj ali celo samo en tip kirurškega posega posameznega kirurga omogoča doseganje boljših rezultatov in njihovo večjo ponovljivost. Podobne primere poznamo pri vseh motoričnih dejavnostih, kjer samo subspecializacija zagotavlja najboljše rezultate. Primer atleta deseterbojca je dovolj poučen. Za večino pravih ljubiteljev športa so to brez dvoma najboljši atleti, vendar v nobeni posamični disciplini ne bi stavili na njih. Najboljši dosežki v vseh desetih posamičnih disciplinah so bistveno nad nivojem, ki ga lahko dosežejo najboljši deseterbojci. Primere takšne subspecializacije poznamo danes že v vseh vejah kirurgije. Tako pri abdominalni kirurgiji danes že govorimo o kolorektalni kirurgiji, jetrni kirurgiji in kirurgiji pankreasa. Klasična onkološka kirurgija se je podobno spontano razdelila v kirurgijo dojke, sarkomov, melanoma in endokrino kirurgijo. Drug način zmanjševanja neželjenega variranja rezultatov je dodatno vključevanje tehnologije, ki omogoča avtomatizacijo delov ali kar celotne operacije. Določena področja onkološke kirurgije so že danes robotizirana (radikalna prostatektomija), ostala bodo to postala v bližnji prihodnosti (robotska TME, robotska totalna gastrektomija, tiroidektomija...).

Ne glede na to, koliko tehnologije je pri posameznih operacijah vključene, je po vzoru ostalih strok v onkologiji tudi pri kirurgiji raka izrednega pomena za zagotavljanje optimalnih rezultatov stalen nadzor kakovosti. Ta se danes že kaže v obliki različnih varnostnih seznamov in objektivnega beleženja rezultatov in neželjenih posledic zdravljenja. V Evropi imamo tako za nekatere vrste

raka že možnost vnašanja podatkov v klinične registre (projekt EURECCA), kar omogoča primerjavo rezultatov zdravljenja in komplikacij med posamičnimi centri. Na Nizozemskem so že po nekaj letih delovanja kliničnega registra za rak debelega črevesa in danke na državnem nivoju povečali delovanje skladno z državnimi smernicami, zmanjšali pooperativno smrtnost in število zapletov. V prihodnosti bodo posamični klinični registri znotraj onkologije pravilo, ki bo omogočalo bolj uravnotežen razvoj tudi onkološke kirurgije.

Vse omenjene spremembe zahtevajo prilagoditev zdravstvenega sistema. Nove tehnologije so drage in imajo določeno učno krivuljo. Kot take zato zahtevajo centralizacijo v samo nekaj centrov, ki lahko izpolnjujejo vse potrebne pogoje za uspešno delovanje. Po drugi strani pomenijo krajšo hospitalizacijo in manj neželenih dragih zapletov zdravljenja, kar predstavlja prihranek za zdravstveno blagajno. Podobno kot pri dragih bioloških zdravilih bo v prihodnosti treba celovito ovrednotiti prednosti in stroške novih načinov zdravljenja in to upoštevati pri smernicah zdravljenja bolnikov z rakom. Verjetno bodo v naslednjih desetih letih vse evropske države dobile nekaj podobnega, kot so smernice NICE, ki jih Britanci že uporabljajo.

## Prihodnost

V naslednjem desetletju lahko na področju onkološke kirurgije pričakujemo:

- Individualizirana kirurgija kot del obravnave, ki je prilagojena posameznemu bolniku z rakom, ki bo upoštevala posebnosti bolnika in posebnosti njegovega tumorja (genomika, proteomika, metabolomika).
- Uporaba vodene kirurgije s pomočjo intraoperativnih molekularnih slikovnih preiskav, ki bodo omogočale natančnejšo lokalizacijo že minimalnega tumorskega bremena (npr. mikrosatelitov), samo vitalnega ali celo samo na sistemsko zdravljenje odpornega dela tumorja. V ta namen bomo uporabljali različna fluorescenčna kontrastna sredstva (folat-fluorescin, indocianin zeleno, aminolevulinsko kislino, bevacuzimab-800CW, hexylaminolevulinat), ki jih vnašamo sistemsko in se nato vežejo na tumorske celice s pomočjo različnih mehanizmov (preko receptorjev, povečana permeabilnost in retenca v tumorskem mikrookolju, encimska aktivacija) podobno kot v teranostiki. Natančnost takšnega operiranja bo seveda večja kot samo s pomočjo vida in tipanja in bo zato dodatno zmanjšala nepotrebne poškodbe okolnih zdravih tkiv ob hkratnem doseganju negativnih robov.
- Dodatna avtomatizacija (robotizacija) kirurških postopkov.
- Nadaljnja subspecializacija onkološke kirurgije.
- Centralizacija onkologije na splošno in s tem tudi onkološke kirurgije.
- Sledenje smernicam obravnave bolnikov z rakom in uporaba kliničnih registrov.

Verjetno tudi ni več daleč čas, ko bomo v onkološki kirurgiji dobili povsem nova področja, kot so implantacija naprav za gensko terapijo ali sproščanje različnih zdravil ali celo transplantacija z genetskim inženirstvom pridobljenega tkiva, ki bo nadomestilo izrezan tumor.

## Zaključek

Rezultati zdravljenja raka se še naprej izboljšujejo in onkološka kirurgija ima pri tem še naprej pomembno vlogo, tako pri boljših preživetjih kakor tudi pri boljši kakovosti življenja bolnikov z rakom. Kirurgija je še vedno osnovno zdravljenje pri večini solidnih rakov, vendar v sklopu multidisciplinarnega tima. Napredek tehnologije v veliki meri omogoča zmanjšanje negativnega vpliva kirurgije na kakovost življenja bolnikov z rakom. V času bolniku prilagojene medicine tudi kirurgija postaja vse bolj individualizirana, bolniku prilagojena. Takšen pristop je uspešnejši, vendar tudi dražji, zato bomo šele videli, v kakšni meri si ga lahko privoščimo.

## Literatura

1. Chi, C. et al. Intraoperative imaging-guided cancer surgery: from current fluorescence molecular imaging methods to future multi-modality imaging technology. *Theranostics* 4, 1072–1084 (2014).
2. Singhal S. The Future of Surgical Oncology: Image-Guided Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2016 Feb;151(2):184-5.
3. Vahrmeijer, A. L., Hutteman, M., van der Vorst, J. R., van de Velde, C. J. & Frangioni, J. V. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10, 507–518 (2013).
4. Wolf GT. Tradition, teamwork, and tailored treatment: surgical oncology in the genomic era. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;135(4):337-41.
5. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Feb;12(2):115-24. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.191. Epub 2014 Nov 11. Review.

# RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: RADIOTERAPIJA

Prof. dr. Primož Strojani, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: pstrojan@onko-i.si

## Povzetek

Radioterapije je dinamična stroka in kot taka se stalno spreminja, kar zagotavlja njen napredek. Spremembe, ki jim bomo priča čez desetletje, je težko napovedati. Če povzamemo razvojne trende, ki smo jim priča danes, lahko napovedi strnemo v dve večji skupini: tehnološke novosti in konceptualne spremembe v obravnavi raka. V prispevku so opisani razvojni trendi na področju tehnologije (izboljšanje identifikacije tarče, zmanjševanje vpliva anatomskih sprememb znotraj obsevanega volumna – adaptivna radioterapija, biološko konformno obsevanje – dozno slikanje, optimizacija varnostnih robov, radioterapija s protoni) in na področju vsebinskih sprememb v zdravljenju raka (optimizacija vrste in intenzivnosti zdravljenja, radioimunoterapija).

## Uvod

Radioterapija je ena izmed treh temeljnih načinov zdravljenja, ki jih uporabljamo pri bolnikih z rakom. Sistematičen pregled indikacij za obsevanje je pokazal, ob upoštevanju za posamezne države članice Evropske skupnosti specifične incidence najpogostejših vrst raka, razporeditve stadijev ob diagnozi in starostno strukturo prebivalstva, da naj bi bilo z radioterapijo zdravljenih približno polovico vseh zbolelih za rakom. Po drugi strani je znano, da tako kot vse druge vrste onkološkega zdravljenja tudi radioterapija povzroča vrsto bolj ali manj neprijetnih do zelo resnih stranskih učinkov, ki lahko pomembno krnijo kakovost bolnikovega življenja ali ga celo ogrozijo. Prizadevanje za izpopolnitev zdravljenja z radioterapijo je zato nujno oziroma samo po sebi razumljivo.

Kaj lahko pričakujemo čez desetletje? Na točno katerih področjih znotraj radioterapije se bodo zgodili pomembni preboji, ta hip ne more z gotovostjo napovedati nihče. Lahko pa izpostavimo nekatera področja oziroma smeri v razvoju dejavnosti, kjer take preboje z večjo verjetnostjo lahko pričakujemo: bodisi zato, ker so ta hip očitno pomanjkljiva (in zato na teh področjih potekajo številne raziskave), bodisi zato, ker obetajo pomembno dobrobit za bolnike (če bi preučevani koncept »dozorel« oziroma dosegel stopnjo širše uporabnosti, tj. v dnevni rutini). Ta področja lahko v grobem razdelimo na tista, ki so kar

najtesneje povezana s tehnologijo, in na vsebinske spremembe v obravnavi raka, kjer naj bi bila vloga/intenzivnost radioterapije drugačna, kot je danes.

## **Napredek na področju tehnologije**

### **Izboljšanje identifikacije tarče**

Stopnja natančnosti v prepoznavanju tarče – tumorja, ki ga je treba zdraviti, je ključna. Če iz visokodoznega volumna, ki ga ustvarimo v sečišču obsevalnih žarkov, izpustimo del tumorja (ker ta del tumorja zamenjamo za zdravo tkivo), močno zmanjšamo možnost za njegovo uničenje. Nasprotno pa, kadar v visokodozni volumen vključimo zdravo tkivo, ki je v neposredni bližini tumorja (ker ga zamenjamo za tumor), zvišamo tveganje za nastanek neželenih stranskih učinkov. Občutljivost in specifičnost obstoječih slikovnih in tudi funkcionalnih metod, ki jih uporabljamo za prepoznavo bolezni, je omejena; tudi zanesljivost ocene, kje se tumor konča in kje začne zdravo tkivo, je relativna. Na slednje vpliva tako vrsta preiskave, kakovost posnetkov, kot vrsta tkiv, s katerimi imamo opravka.

Na področju boljše identifikacije tarče se obeta:

- izdelava magnetnoresonančnega simulatorja, ki naj bi omogočil boljše razlikovanje med različnimi vrstami mehkih tkiv;
- avtosegmentacija oziroma avtomatizacija očrtavanja tumorja z dovolj visoko stopnjo zanesljivosti.

### **Zmanjševanje vpliva anatomskih sprememb znotraj obsevanega volumna (adaptivna radioterapija)**

Trenutno uporabljamo za obsevanje bolnikov od začetka do konca zastavljene cikle obsevanj oziroma od prvega do zadnjega odmerka doze (t. i. frakcije) obsevalne načrte, ki so bili izdelani pred pričetkom obsevanja. Te spreminjamo samo ob zelo očitnih spremembah v anatomiji (ki so npr. posledica hujšanja) ali legi bolnika (nezmožnost pozicioniranja bolnika v položaj, določen med pripravo na obsevanje na CT-simulatorju).

Po drugi strani je znano, da prihaja med obsevanjem iz dneva v dan (od ene do druge frakcije – interfrakcijsko) kot tudi znotraj časovnega intervala, ko je bolnik obsevan (znotraj posamezne frakcije – intrafrakcijsko), do sprememb v anatomskih odnosih med tumorjem in okolnimi zdravimi tkivi oziroma organi. Te spremembe se odražajo v spremenjeni porazdelitvi doze znotraj obsevanega volumna tkiv, ki je torej drugačna kot tista, ki jo je predvidel obsevalni načrt, narejen pred pričetkom obsevanja. Posledično je verjetnost ozdravitve nižja, tveganje za resne neželene učinke pa višje. Tako je bilo npr. dokazano, da se tumor od ene do druge frakcije obsevanja lahko zmanjša do 3 % svoje-

ga volumna, pogosto asimetrično, med obsevanjem pa se spreminja tudi velikost, oblika in lega zdravih tkiv v okolici, npr. žlez slinavk. Vsaka sprememba velikosti, oblike ali lege ene strukture nujno vodi do anatomskih sprememb v celotnem področju.

Pomemben trend v razvoju radioterapije je zato sprotna (angl. on line) registracija anatomskega stanja, primerjava s standardom (posnetkom, na osnovi katerega je bil narejen obstoječi obsevalni načrt) in popravek ugotovljenih razlik (zgoraj omenjenih sprememb), ki nosi skupno ime »adaptivna radioterapija«. Seveda so rešitve te težave zaradi časovnih omejitev (registracija, primerjava in popravek se morajo zgoditi dovolj hitro, da jih ne »prehitijo« vedno nove modifikacije, povezane predvsem s spreminjanjem lege bolnika na mizi obsevalnika) in dozimetričnih zahtev (registracija anatomskega stanja ne sme bolnika pretirano obremeniti z dodatno dozo sevanja), kompleksne in trenutno še precej oddaljene.

### **Biološko konformno obsevanje (dozno slikanje, angl. dose painting)**

Obsevanje celotnega volumna tumorja z enotno dozo je smiselno samo, če so vsi deli tumorja enako občutljivi na žarke ionizirajočega sevanja. Več raziskav je dokazalo, da temu ni tako oziramo da znotraj tumorja obstajajo bolj in manj radiorezistentna (ali radiosenzibilna) področja, ki za uničenje potrebujejo višjo oziroma nižjo dozo. Edini način za identifikacijo biološke heterogenosti tumorjev in vivo so biološke slikovne tehnike (molekularno slikanje), ki so se pojavile v zadnjem desetletju. Biološke značilnosti tumorjev, ki bi se naj uporabljale za odločitev o selektivnem dodatku doze (angl. boost dose), so stopnja hipoksije, celične proliferacije metabolizma. Seveda z upoštevanjem bioloških značilnosti posameznega tumorja upravičeno pričakujemo večjo ozdravljivost.

Dozno slikanje je tehnika obsevanja tarčnega volumna z različno (neuniformno) dozo. Za uporabo tehnike v dnevni rutini pa je treba rešiti vrsto vprašanj: kakšna je povezava med posameznimi biološkimi fenomeni v tumorju in molekularnim slikanjem; določitev doznih ravni glede na rezultate molekularnega slikanja; načrtovanje takega obsevanja z izdelavo obsevalnega načrta in izvedba obsevanja (težava malih polj). Ne glede na tehniko doznega slikanja, tj. z volumni (predpis doze temelji na razdelitvi tumorja na številne manjše volumne) ali s številkami (vsak voksel znotraj tumorja prejme določeno dozo, kar je odvisno od intenzitete opazovanega slikovnega parametra), je možnost drobljenja (»granuliranja«) pri doznem slikanju omejena; omejitve postavljajo tudi resolucijske značilnosti samega obsevanja. Dodaten izziv predstavlja časovna variabilnost opazovanih bioloških fenomenov, ki se kaže v prostorski migraciji in volumskih/oblikovnih spremembah področij, kjer so ti registrirani.



## **Optimizacija (individualizacija) varnostnih robov**

Okoli vsake tarče, ki jo obsevamo, zariše radioterapevt nekajmilimetrski rob, ki naj bi uravnesil premike oziroma spremembe v velikosti, obliki in legi tarče ter okolnih zdravih tkiv/orgonov, do katerih prihaja zaradi samega obsevanja in/ali fizioloških vzrokov (npr. dihanje, peristaltika), nenatančnosti v namestitvi bolnika na mizi obsevalnika in premikanja bolnika ter tehnično-mehanskih pomanjkljivosti uporabljenih naprav. Nastali volumen imenujemo planirni tarčni volumen (PTV) in zagotavlja, da tarča prejem predpisano dozo. Trenutno je ta rob za vse bolnike s tumorjem v določenem delu telesa enak.

Metodologija izračuna potrebnega robu za vsakega posameznega bolnika posebej, ki bi upoštevala zanj značilen vzorec in velikost zgoraj naštetih premikov oziroma odklonov, naj bi prispevala k optimizaciji razmerja med učinkovitostjo in varnostjo obsevanja. Trenutno je težišče raziskav usmerjeno v sprotno in hitro registracijo omenjenih odklonov.

## **Radioterapija s protoni**

Obsevanje z nabitimi delci, med njimi prednjačijo protoni in v manjši meri ogljikovi ioni, ponuja vrsto prednosti pred konvencionalnim obsevanjem s fotoni ali elektroni (ti sicer prav tako nosijo naboj, vendar so iz kvantno-mehaničnega vidika podobni fotonom in imajo podoben biološki učinek v tkivih kot žarki X). V prvi vrsti je treba omeniti nizko stopnjo predajanja energije delcev na poti skozi tkivo do določene globine, na kateri pa delec preda tkivu praktično vso svojo energijo (Braggov vrh). Izza te globine pade energija delca zelo hitro proti vrednosti nič. Sevanje je s tem lokalizirano, poškodba tkiva pred globino, kjer delec izgubi največ energije, je minimalna (nizka vstopna doza), nekoliko za njo pa je sploh ni (ni izhodne doze). Z ustrezno manipulacijo lahko raztegnemo področje maksimalnega predajanja energije protonskega snopa, tako da z njim zaobjamemo področje tarče. Dodatno fleksibilnost v oblikovanju visokodoznega področja ponuja tudi možnost intenzitetne modulacije protonskega snopa (podobno kot pri fotonem obsevanju).

V svetu se pojavlja vse več centrov, ki ponujajo storitve protonske terapije, ki jih v skrbno izbranih primerih koristimo že zdaj tudi v Sloveniji, predvsem za pediatrične bolnike. Dejstvo je, da je protonska terapija ta hip bistveno dražja (velikostni red 10-krat) in da je po drugi strani bistveno varnejša od klasične ftonske terapije samo pri delu bolnikov, pri katerih je indicirano zdravljenje z radioterapijo. V obdobju prihodnjih petih do desetih let je pričakovati, da bodo dorečene indikacije za obsevanje s protoni in izdelani dovolj zanesljivi napovedni modeli, ki bodo v pomoč pri odločanju, kateri izmed bolnikov je kandidat za eno oziroma drugo vrsto obsevanja. Pričakovati je tudi pocenitev tehnologije in s tem zdravljenja. Vpeljava protonske terapije bo velik, vendar nujen zalogaj tudi za slovensko radioterapijo in družbo nasploh.

## **Konceptualne spremembe (v zdravljenju raka)**

### **Optimizacija vrste in intenzivnosti zdravljenja**

Pomemben trend v radioterapiji je iskanje poti, kako izbrati za zdravljenje z obsevanjem samo bolnike z radiosenzibilnimi tumorji. Ta koncept se je uveljavil v t. i. organ-ohranjujočem zdravljenju raka, npr. grla, orofarinksa ali mehurja, kjer se izbor bolnikov opravi na osnovi odgovora tumorja na indukcijsko terapijo. Bolniki z nezadostnim odgovorom tumorja na indukcijsko terapijo so kandidati za bolj mutilantno kirurško zdravljenje. V prihodnosti je pričakovati izboljšave na področju izbora sistemskih agensov in časovnih okvirov ter kriterijev (kvalitativni, kvantitativni) vrednotenja odgovora na sistemsko komponento zdravljenja.

Naslednja stopnja na področju optimizacije zdravljenja pa je opredelitev potrebne intenzivnosti slednjega. Primer so bolniki s ploščatoceličnim karcinomom orofarinksa, povezanim z okužbo s humanim papilomskim virusom (HPV). Indukcijsko sistemsko zdravljenje v tej skupini bolnikov predstavlja enega od načinov, kako prepoznati bolnike, ki bi lahko bili zdravljeni s pomembno nižjimi dozami radioterapije (50-60 Gy namesto 70 Gy) in nižjimi odmerki zdravil (zamenjava cisplatina s cetuksimabom ali celo neuporaba sistemskega zdravljenja). Klinične raziskave, ki naj bi potrdile vrednost tega koncepta, potekajo.

### **Radioimunoterapija**

Z nedavnim prihodom številnih imunoterapevtikov na tržišče so se vzpostavili pogoji za bliskovit razmah v preteklosti nekoliko zanemarjenega področja (zaradi relativne neučinkovitosti in/ali toksičnosti takrat poznanih imunoterapevtikov) radioimunoterapije. Trenutno potekajo številne raziskave, ki naj bi opredelile, katero imunomodulatorno zdravilo in pri kateri vrsti tumorja (indikacije) je smiselno in upravičeno kombinirati z radioterapijo in kako.

Poleg sinergističnega učinkovanja obeh načinov zdravljenja pa so v različnih raziskavah kombiniranega zdravljenja zabeležili učinek tudi v zasevkih, ki so se nahajali zunaj obsevanega področja. Govorimo o abskopalnem učinku (Lat. ab – zunaj, scopus – tarča), katerega zakonitosti in klinični pomen sta v žarišču intenzivnih raziskovanj.

## **Zaključki**

Upravičeno lahko pričakujemo, da bo razvoj v prihodnjem desetletju tudi na področju radioterapije bliskovit in znaten. Razvojni trendi, ki se kažejo danes, so usmerjeni predvsem na področje tehnologije, pomemben del razvojne dejavnosti pa se nanaša tudi na aktivnosti, ki so usmerjene v optimizacijo

zdravljenja posameznih vrst raka. Eno in drugo bo doprineslo k bolj natančnemu (z manj stranskih učinkov) in bolj učinkovitemu obsevanju oziroma zdravljenju raka nasploh.

## Reference

1. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2015; 116: 38-44.
2. Castadot P1, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 84-93.
3. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2012; 39: 6701-11.
4. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Hérault J, Hannoun-Lévi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 104-12.
5. Grégoire V1, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012; 13: e292-300.
6. Ishihara D, Pop L, Takeshima T, Iyengar P, Hannan R. Rationale and evidence to combine radiation therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2016 (v tisku).
7. Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015; 62: 277-85.
8. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2636-48.
9. Royal College of Radiologists. On target : ensuring geometric accuracy in radiotherapy. 2008 ([http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO\(08\)5\\_On\\_target.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO(08)5_On_target.pdf)).
10. Strojan P, Haigentz M Jr, Bradford CR, et al. Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49: 283-6.
11. Valentini V, Boldrini L, Damiani A, Muren LP. Recommendations on how to establish evidence from auto-segmentation software in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 112: 317-20.

# RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: SISTEMSKO ZDRAVLJENJE HEMATOLOŠKIH MALIGNOMOV

Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Čeprav se je preživetje bolnikov s hematološkimi malignomi v zadnjih dveh desetletjih podaljšalo na račun zdravljenj s konvencionalno sistemsko terapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic, se bolezen pri številnih bolnikih kljub zdravljenju ponovi. Nadaljnje povečevanje intenzivnosti tovrstnega zdravljenja onemogočata tako prehuda toksičnost uporabljenih zdravil kot tudi že doseženi plato njihove učinkovitosti, zaradi česar obstaja stalna zahteva po novih, učinkovitejših, manj toksičnih in bolj usmerjenih terapevtskih pristopih. Takšne terapije predstavljajo tarčna zdravljenja in novi imunoterapevtski pristopi.

## Opis uveljavljenih metod

Sedanje sistemsko zdravljenje hematoloških malignomov temelji na uporabi standardnih kemoterapevtskih shem, ki vključujejo več citostatikov v najbolj optimalnih časovnih zaporedjih in najprimernejših odmerkih. Pri določenih hematoloških malignomih (akutnih levkemijah, plazmocitomu in drugih prognostično neugodnih oblikah limfomov) je del zdravljenja tudi visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic, ki v primeru alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic predstavlja učinkovito obliko imunoterapije zaradi delovanja presadka proti levkemiji/limfomu. Dodatno k boljšemu preživetju prispeva tudi intenzivna podporna terapija (npr. uporaba rastnih dejavnikov za granulocite, antimikrobna preventiva.), ki omogoča optimalno izvedbo sistemskega zdravljenja, hkrati pa tudi natančnejša diagnostika z namenom opredelitve bolnikov glede na prognozo in z določanjem minimalnega ostanka bolezni. Takšna diagnostika že predstavlja tudi prvi korak na poti k bolniku prilagojenemu zdravljenju.

Kljub znani učinkovitosti uveljavljenih zdravljenj se bolezen pri nekaterih bolnikih ponovi in ker povečevanje intenzivnosti teh terapij ne omogoča boljšega izhoda zdravljenja, je treba poiskati druge možnosti zdravljenja, ki temeljijo na tarčnem zdravljenju ali imunoterapevtskih pristopih.

## **Predstavitev področja**

Izjemen napredek na področju molekularne biologije je omogočil prepoznavo in opredelitev specifičnih molekularnih sprememb, ki so značilne za posamezno vrsto raka, in s tem posledično razvoj specifičnih molekul, ki lahko ciljano delujejo na točno določeno populacijo rakavih celic z zanemarljivim ali minimalnim neželenim delovanjem na zdrave celice. Po definiciji izraz tarčno zdravljenje obsega vsako specifično delovanje proti dobro znanim tarčam, ki so značilne za rakave celice ali njihovo okolje, in vključuje različne pristope, kot so: zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti (apoptoze), antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge.

Drugo pomembno področje, na katerem pričakujemo nova učinkovita zdravila, je področje tumorske imunologije. Vse boljše poznavanje mehanizmov, preko katerih se imunski sistem vključuje v nadzor nastanka in širitve tumorjev, omogoča razvoj novih imunskih terapevtskih pristopov. Ti vključujejo tako humoralno kot celično vejo adoptivne imunosti in med drugimi zajemajo monoklonska protitelesa, tumorska cepiva, zaviralce in stimulatorje kontrolnih točk imunskega sistema in adoptivno celično terapijo.

## **Predstavitev pristopov**

Na področju hematoloških malignomov so bili v letu 2014 s strani FDA odobreni blinatumomab (bispecifični vezalec celic T) za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije, belinostat (zaviralec histonske deacetilaze) za periferni limfom T, ter idelalizib (zaviralec kinaze PI3) in ibrutinib (zaviralec Brutonove kinaze) za kronično limfatično levkemijo, v letu 2015 pa brentuksimab vedotin (protitelo proti CD30 z vezanim toksinom) za zdravljenje Hodgkinovega limfoma, karfilzomib (zaviralec proteasoma) v kombinaciji, panobinostat (zaviralec histonske deacetilaze) v kombinaciji, daratumumab (protitelo proti CD38) v kombinaciji, iksazomib (peroralni zaviralec proteasoma) v kombinaciji in elotuzumab (protitelo proti CD319) v kombinaciji za zdravljenje ponovitev plazmocitoma, ter ibrutinib za Waldenstroemovo makroglobulinemijo. V letu 2016 je bil odobren nivolumab (zaviralec PD-1) za zdravljenje klasičnega Hodgkinovega limfoma, venetoklaks (zaviralec bcl-2) za kronično limfatično levkemijo, obinutuzumab (protitelo proti CD20) v kombinaciji s klorambucilom za kronično limfatično levkemijo in z bendamustinom za bolnike s folikularnim limfomom, ter ofatumumab (protitelo proti CD20) za podaljšano zdravljenje bolnikov s kronično limfatično levkemijo.

Ne glede na izboljšave na področju zgodnjega odkrivanja raka na račun razvoja novih tehnik in bioloških označevalcev ter napredek preventivnih programov in

navkljub izboljšanim lokalnim metodam zdravljenja bo vedno ostala precejšnja skupina bolnikov, ki bo nujno potrebovala učinkovito sistemsko zdravljenje. Na področju klasičnih citostatikov so novi učinkoviti citostatiki (med zadnjimi klofarabin in decitabin) prej izjema kot pravilo, tako da sistemsko zdravljenje vse bolj temelji na novih tarčnih zdravilih in imunomodulatornih pristopih. Zato lahko za zdravljenje te skupine bolnikov predvidimo dva enako pomembna scenarija.

Prvi scenarij je reaktivacija mehanizmov delovanja imunskega sistema pri bolnikih, ki imajo po uspešnem lokalnem zdravljenju majhno preostalo tumorsko breme. S takšnim pristopom bodo aktivirani mehanizmi imunskega sistema sposobni nadzirati preostale rakave celice, kar bo vodilo v uničenje in odstranitev vseh preostalih rakavih celic. Tovrsten pristop vključuje prvenstveno različne vrste tumorskih cepiv, ki omogočijo ponovno vzpostavitev imunske obrambe bodisi na račun zmanjšanja ali izničenja imunske zavore ali s povečevanjem delovanja imunskih efektorskih celic, pa tudi uporabo zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (checkpoint inhibitors) ter celic CAR-T oziroma drugih metod adoptivnega celičnega prenosa. Kot osnovna oblika imunoterapije je že dve desetletji znana uporaba golih monoklonskih protiteles, ki delujejo na različne s tumorji povezane antigene. Ker so samostojno aplicirana protitelesa večinoma relativno malo učinkovita, se je njihova uporaba razširila na kombinacije s klasično citostatsko terapijo oziroma na uporabo protiteles, konjugiranih s celičnimi toksini ali konjugiranih z radionuklidi. Eden od obetajočih pristopov je tudi uporaba bispecifičnih protiteles. Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz dveh enoverižnih variabilnih fragmentov dveh različnih protiteles – od katerih se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19), drugi pa na podenoto CD3 kompleksa T-celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T neodvisno od razreda MHC.

Terapevtska tumorska cepiva so oblikovana z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene. Poseben postopek na tem področju je imunotransplantacija, ki je v fazi preskušanja pri limfomu plaščnih limfocitov. Bolnikove lastne tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem in nato uporabljene kot cepivo pri bolnikih v remisiji po kemoterapiji. Limfocite T odvzamejo bolniku in jih vračajo skupaj z matičnimi celicami po visokodozni kemoterapiji.

Obetajoč pristop v imunoterapiji hematoloških malignomov predstavlja tudi uporaba zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (immune checkpoint inhibitors). Ta protitelesa delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema. Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema sprostijo oziroma ojačajo predeksistentni protitumorski imunski odgovor. Izjemoma lahko protitelesa delujejo tudi stimulatивно na aktivacijske mehanizme imunskega sistema (npr. protitelo proti CD27, protitelesa proti 4-1BB/CD137).

Pri adoptivnem prenosu celic T bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost, in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor. Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenimskim receptorjem (chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy), ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih obolenjih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepozna specifični antigen (npr. CD19) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

Drugi scenarij pride v poštev pri bolnikih, pri katerih obseg rakave bolezni presega sposobnosti učinkovitega nadzora s strani imunskega sistema. V tem primeru je potrebna uporaba učinkovitega tarčnega zdravljenja z neposrednim zaviralnim delovanjem na rast in širjenje rakavih celic. Predpogoj za takšno zdravljenje je seveda temeljito in natančno poznavanje mehanizmov nastanka specifične vrste (oz. specifičnih vrst) raka in njihovega obnašanja. Poleg primarnih tarčnih zdravljenj, ki bodo usmerjena proti najpogostejšim specifičnim spremembam v rakasti celici (zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti, antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge) bo potreben tudi razvoj in uporaba sekundarnih tarčnih zdravljenj. Takšna zdravljenja bodo usmerjena proti manj pogostim tarčam (specifičnim spremembam v rakasti celici) v isti ali drugi signalni poti z namenom preprečiti pojav odpornosti na primarno tarčno zdravljenje in izboljšati njegovo učinkovitost.

## **Ocena, kako bodo pričakovane novosti izboljšale obravnavo bolnikov**

V naslednjih desetih letih bo sistemsko zdravljenje doživelo nadaljnjo veliko rast – sicer bolj skromno na področju konvencionalnih zdravljenj in ekspotencialno rast na področju sekundarnih ali celo terciarnih tarčnih zdravljenj. Ker pa so konvencionalna zdravljenja na področju nekaterih hematoloških malignomov, kot so npr. Hodgkinovi limfomi in nekateri agresivni neHodgkinovi limfomi, precej učinkovita, bo verjetno tovrstno zdravljenje še naprej ostalo temelj sistemskega zdravljenja teh tipov raka. Pri drugih vrstah pa bodo prevladovala tarčne zdravljenja bodisi samostojno, v kombinaciji s konvencionalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s sekundarnim tarčnim zdravljenjem in imunoterapevtskimi pristopi v točno določenem zaporedju.

Izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov – bo hkrati tudi omogočila natančnejši izbor bolnikov,

ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Pričakujemo vsekakor boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in tudi več ozdravit. Zaradi usmerjenega delovanja tarčnih zdravil bo tudi neželenih učinkov zdravljenja manj. Na področju toksičnosti imunskih terapij pa je potrebnih še veliko raziskav, da bomo lahko bolje prepoznavali in obvladovali doslej nepoznane neželene učinke. Z izboljšano diagnostiko bo možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku.

## **Ocena sprememb zdravstvenega sistema**

Razvoj novih tarčnih zdravljenj in imunoterapevtskih pristopov predstavlja tako tehnično kot finančno velik zalogaj, ki ga bodo v bodoče verjetno zmogle le redke ustanove. Tudi nova registrirana zdravila bodo tako kot doslej pomenila hudo obremenitev za zdravstveni sistem manjših držav, zato bodo potrebne številne racionalizacije, ki so vsekakor v nasprotju s potrebami in željami bolnikov. Žal obstaja celo bojazen, da določenih zdravljenj, ki temeljijo na individualni pripravi ali manipulaciji bolnikovih celic, ne bo možno zagotoviti zunaj visoko specializiranih laboratorijev v redkih ustanovah. To pa pomeni dodatno razslojitev bolnikov z enako vrsto raka glede na mesto prebivališča, kar je povsem v nasprotju z načeli stroke.

## **Zaključek**

Kljub znani učinkovitosti uveljavljenih zdravljenj za hematološke malignome se bolezen pri nekaterih bolnikih ponovi in ti bolniki potrebujejo alternativne in dopolnilne terapije, ki temeljijo na tarčnem zdravljenju ali imunoterapevtskih pristopih. Za tovrstna zdravljenja pričakujemo, da bodo zaradi usmerjenega delovanja učinkovitejša in manj toksična.



## Viri in literatura

1. Jezersek Novakovic B. Will all cancer patients be treated by targeted therapies in the next 10 years? Controversial question. *Medicographia* 2015; 37: 311.
2. Magnani CF, Tettamanti S, Maltese F, Turazzi N, Biondi A, Biagi E. Advanced targeted, cell and gene-therapy approaches for pediatric hematological malignancies: results and future perspectives. *Front Oncol* 2013; 3: 106 (1-10). doi: 10.3389/fonc.2013.00106.
3. Mountzios G, Soria J-C. Overview of Existing Therapies. In: Giaccone G, Soria J-C, eds. *Targeted Therapies in Oncology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007: 1-17.
4. Novakovic S, Hocevar M, Jezersek Novakovic B, Strojan P, Zgajnar J, ured. *Onkologija. Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba d.d., 2009.
5. Skerl P, Jezersek Novakovic B, Stegel V, Novakovic S. Changes in expression of genes involved in antitumor immunity in mice vaccinated with tumor vaccine composed of irradiated syngeneic tumor cells and CpG oligodeoxynucleotides. *Molecular Immunology* 2016; vol: 1-13. doi: 10.1016/j.molimm.2016.09.016.

# TRENDI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU SOLIDNIH RAKOV

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

V zadnjih letih smo priča eksploziji novih odkritij različnih molekularnih in bioloških značilnostih razvoja in napredovanja raka. Ta spoznanja so spremenila naše razumevanje bolezni in usmerila raziskovalce v nove pristope zdravljenja raka. Prevladala je obravnava, ki je prilagojena vsakemu bolniku (angl. precise medicine). Drugo novo področje zdravljenja raka je imunoterapija z zaviralci nadzornih točk, ki ni več usmerjena na rakavo celico, pač pa prek imunskih celic vzpodbudi imunski odgovor proti rakavi celici.

Bolniku prilagojena obravnava in imunoterapija sta postala nova načina zdravljenja raka, ki sta dopolnila spekter že desetletja znanih in uporabljenih sistemskih zdravil in izboljšala uspešnost obvladovanja različnih rakov, hkrati pa tudi zelo povečala obseg dela in ceno zdravljenj. V naslednjem desetletju pričakujemo razvoj novih tarčnih zdravil in imunoterapije, ter kombinacije že znanih in novih zdravljenj, čemur moramo slediti s kadrovske, prostorske in finančno prilagoditvijo organizacije onkologije v državi.

## Uvod

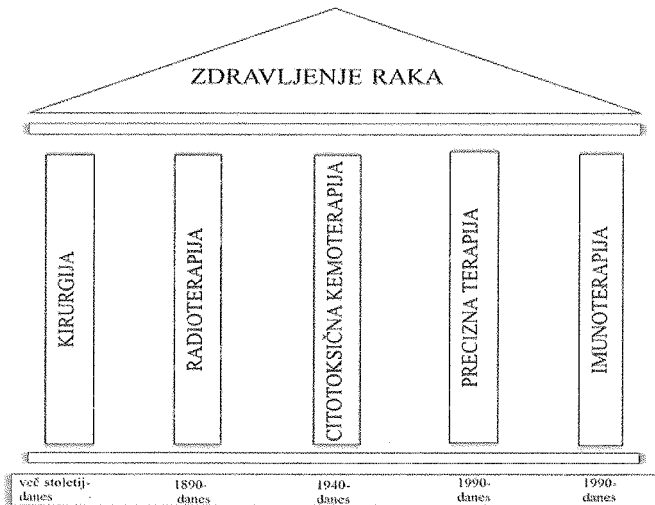
Sistemske zdravljenje raka je najmlajši način zdravljenja raka, ki pa je v dobrih šestih desetletjih, odkar obstaja, naredilo neverjeten razvoj. Prva prelomnica sistemskega zdravljenja raka je bila uporaba dušikovega iperita v zdravljenju levkemij ob koncu druge svetovne vojne, nato uporaba kombinacij različnih citostatikov v šestdesetih letih. S kemoterapijo so nekateri razsejani raki postali obvladljivi ali celo ozdravljivi. V sedemdesetih letih je prišlo do miselnega preskoka in dojemanja biologije solidnih rakov. Takrat je, najprej pri raku dojk, prevladala hipoteza, da to ni lokalna, pač pa sistemska bolezen. Sledila je prva uporaba kombinirane kemoterapije v dopolnilnem zdravljenju v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Uspeh dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo je spodbudil razvoj enakega pristopa v zdravljenju raka debelega črevesa in danke in drugih pogostih solidnih rakov. Kemoterapija je še vedno nepogrešljiv del zdravljenja solidnih rakov in tudi v naslednjem desetletju ter verjetno tudi dlje ni pričakovati njene opustitve. V sedemdesetih letih, potem ko so odkrili estrogenske receptorje pri raku dojk in androgene receptorje pri

raku prostate, so začeli uvajati hormonska zdravljenja, najprej tamoksifen pri raku dojke konec sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, nato antiandrogene v osemdesetih in zaviralce aromataze v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Hormonska terapija je bila že prvi način tarčnega zdravljenja in je še danes ter bo tudi v bodoče temeljno sistemsko zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke in raka prostate.

## Bolniku prilagojeno zdravljenje in imunoterapija solidnih rakov

Z razvojem molekularne biologije so raziskovalci odkrivali lastnosti rakavih celic, ki so postale tarča za iskanje zdravil, usmerjenih proti njim. Odrpale so se nove dimenzije in spremenil se je pogled na način zdravljenja raka. Začelo se je obdobje bolniku prilagojene obravnave (sopomenke so tudi personalizirano zdravljenje, individualizirano zdravljenje). To je pristop, ki v zdravljenju cilja na posamezne značilnosti rakavih celic in bolnikov. Odkrivali so različne tarče na rakavih celicah in v njih, razvijala so se nova in nova tarčna zdravila v obliki monoklonskih protiteles in malih molekul. Hkrati se je začela razvijati tudi imunoterapija, ki ni ciljala neposredno rakavih celic, pač pa na imunske celice in prek njih spodbudila obrambo proti rakavim celicam.

Če so bili še pred dvema desetletjema trije osnovni nosilci boja z rakom kirurgija, radioterapija in neselektivna citotoksična kemoterapija, sta se sedaj pridružila še dva: bolniku prilagojeno zdravljenje in imunoterapija (slika 1).



Slika 1: Podporni stebri zdravljenja raka (Povzeto po Davidson N, AACR 2016)

V tabelah 1-3 so navedena zdravila, ki so trenutno že v uporabi za zdravljenje glede na molekularne značilnosti različnih rakov. V Tabeli 1 so navedena tarčna zdravila v obliki malih molekul, v Tabeli 2 tista v obliki monoklonskih protiteles, v Tabeli 3 pa imunoterapija z zaviralci nadzornih točk.

**Tabela 1:** Tarčna terapija z malimi molekulami

Učinkovina (ime)	Tarče	Odobrene indikacije
<b>Afatinib (Gilotrif)</b>	EGFR, HER2	nedrobnocelični rak pljuč z aktivacijsko(imi) mutacijo(ami) EGFR;
<b>Alectinib (Alecensa)</b>	ALK	nedrobnocelični rak pljuč
<b>Axitinib (Inlyta)</b>	KIT, PDGFR $\beta$ , VEGFR1/2/3	rak ledvičnih celic
<b>Ceritinib (Zykadia)</b>	ALK	nedrobnocelični rak pljuč
<b>Kabozantinib (Cabometyx, Cometriq)</b>	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	medularni rak ščitnice, rak ledvice
<b>Kobimetinib (Cotellic)</b>	MEK	melanom (z mutacijo BRAF V600E ali V600K)
<b>Krizotinib (Xalkori)</b>	ALK, MET, ROS1	nedrobnocelični rak pljuč
<b>Dabrafenib (Tafinlar)</b>	BRAF	Melanom
<b>Erlotinib (Tarceva)</b>	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč, rak trebušne slinavke
<b>Everolimus (Afinitor)</b>	mTOR	nevroendokrini rak trebušne slinavke, gastrointestinalnega trakta, pljuč, rak ledvic, astroцитom, rak dojke (HR+, HER2-)
<b>Gefitinib (Iressa)</b>	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč
<b>Imatinib (Gleevec)</b>	KIT, PDGFR, ABL	GIST (KIT+)
<b>Lapatinib (Tyverb)</b>	HER2, EGFR	rak dojke (HER2+)
<b>Lenvatinib (Lenvima)</b>	VEGFR2	rak ščitnice, rak ledvic (registriran samo pri FDA)
<b>Olaparib (Lynparza)</b>	PARP	rak jajčnikov (z mutacijo BRCA)
<b>Osimertinib (Tagrisso)</b>	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč (z mutacijo EGFR T790M)
<b>Palbociclib (Ibrance)</b>	CDK4, CDK6	rak dojke (ER+, HER2-)
<b>Pazopanib (Votrient)</b>	VEGFR, PDGFR, KIT	rak ledvic
<b>Regorafenib (Stivarga)</b>	KIT, PDGFR $\beta$ , RAF, RET, VEGFR1/2/3	rak debelega črevesa in danke, gastrointestinalni stromalni tumor
<b>Sonidegib (Odomzo)</b>	signalna pot Hedgehog	bazalnocelični rak kože
<b>Sorafenib (Nexavar)</b>	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	hepatocelularni rak, rak ledvic, rak ščitnice
<b>Trametinib (Mekinist)</b>	MEK	melanom (z mutacijo BRAF V600)
<b>Vandetanib (Caprelsa)</b>	EGFR, RET, VEGFR2	medularni rak ščitnice
<b>Vemurafenib (Zelboraf)</b>	BRAF	melanom (z mutacijo BRAF V600)
<b>Vismodegib (Erivedge)</b>	PTCH, signalna pot Hedgehog	bazalnocelični rak kože

**Tabela 2: Monoklonska protitelesa in druga parenteralna tarčna zdravila**

Učinkovina	Tarče	Odobrene indikacije
Ado-trastuzumab emtansin (Kadcyla)	HER2	rak dojk (HER2+)
Bevacizumab (Avastin)	VEGF ligand	rak vratu maternice, rak debelega črevesa in danke, rak jajčnika/jajcevoda, rak peritoneja, glioblastom, nedrobnocelični rak pljuč, rak ledvic
Cetuximab (Erbix)	EGFR	rak debelega črevesa in danke, ploščatocelični rak glave in vratu
Denosumab (Xgeva)	RANKL	gigantocelični tumor kosti
Necitumumab (Portrazza)	EGFR	skvamozni nedrobnocelični rak pljuč
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	rak debelega črevesa in danke (z divjim tipom KRAS)
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	melanom, nedrobnocelični rak pljuč (PD-L1+)
Pertuzumab (Perjeta)	HER2	rak dojk (HER2+)
Ramucirumab (Cyramza)	VEGFR2	rak debelega črevesa in danke, rak želodca, nedrobnocelični rak pljuč
Temsirolimus (Torisel)	mTOR	rak ledvice
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	rak dojk (HER2+), rak želodca (HER2+)
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	PIGF, VEGFA/B	rak debelega črevesa in danke,

**Tabela 3: Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk**

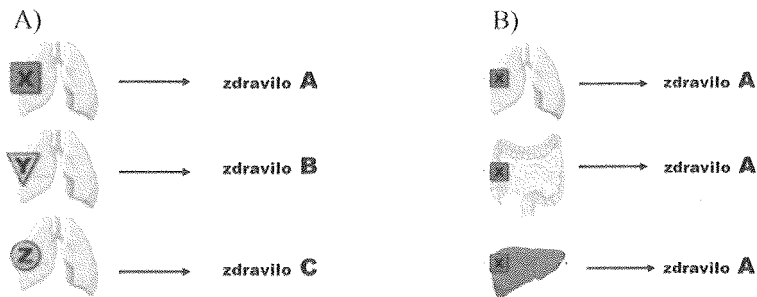
Učinkovina	Tarče	Odobrene indikacije
Atezolizumab (Tecentriq)	PD-L1	urolelni rak
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA-4	Melanom
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	melanom, nedrobnocelični rak pljuč (PD-L1+)

## Spremenjen pristop h kliničnim raziskavam

Z razvojem bolniku prilagojenega zdravljenja se spreminja tudi načrtovanje kliničnih raziskav. Če so v preteklosti klinične raziskave preučevale učinkovitost določenega zdravljenja pri določeni lokalizaciji oz. določenem patohistološkem tipu raka, se v novem načrtovanju kliničnih raziskav mora upoštevati kompleksnost in molekularna raznolikost raka. Razvil se je nov pristop in nov tip kliničnih raziskav.

Prvi tip so t. i. raziskave »pod dežnikom« (angl. Umbrella trials), ki testirajo različna zdravljenja v skupini bolnikov z istim rakom, vendar pa znotraj tega glede na različne celične tarče (Slika 2A).

Druga skupina so raziskave »v košari« (angl. Basket trials), katerih namen je zdraviti raka glede na isto tarčo oz. določeno mutacijo, ne glede na histologijo oz. lokalizacijo raka (Slika 2B).



Slika 2: Zasnova raziskave A) »pod dežnikom«; B) »v košari«

## Kaj si ohetamo čet deset let

Prihodnost je težko predstavljiva, zagotovo pa pestra in vznemirljiva. Osnova zdravljenja bo natančno razpoznavanje lastnosti rakave celice in njenega genskega zapisa ter tem lastnostim prilagojeno tarčno zdravljenje.

Pričakujemo nadaljnji razvoj imunoterapije, ne le s trenutno »vročimi« zaviralci nadzornih točk, pač pa tudi z novimi pristopi. Ena od teh je t. i. terapija CAR (angl. chimeric antigen receptor), kjer je osnova zbiranje T-celic iz bolnikove krvi, preobrazba teh z genskim inženiringom, da razpoznajo določene beljakovine na rakavi celici, in nato sledi vrnitev spremenjenih celic T v kri bolnika, da napadejo rakave celice. Pričakujemo tudi nadaljnji razvoj tumorskih cepiv.

Naslednje področje je epigenetska terapija. Epigenom koordinira izražanje genov tako, da s posebnimi molekulami označi DNK in proteine ter skrbi za pravilno zvijanje genoma. Najbolje raziskana epigenetska procesa sta metiliranje DNK, to je vezava metilnih skupin na verigo DNA, in acetilacija histonov, kjer se z vezavo acetilnih skupin na histone nadzira zvijanje DNA okrog teh proteinov. Če nastane napaka v epigenetskih mehanizmih, se lahko utiša prepisovanje supresorskih genov, ki sicer nadzirajo rast celice. Omenjeni kritični epigenetski procesi nudijo nova prijemališča za zdravljenje raka.

## Ali stroka sledi hitremu razvoju sistemskih terapij

Vpeljevanje vseh novih tarčnih zdravil in imunoterapije trenutno predstavlja velik izziv organizaciji dela internistov onkologov v Sloveniji. Trenutno se že

spopadamo s hudim pomanjkanjem ustreznih specialistov. Kljub naporom vzpostavitve mreže internistov onkologov (IO) po celi državi, se nam ta mreža trga na več koncih, prostorske možnosti na Onkološkem inštitutu pa že v tem trenutku niso več zadostne.

V primerjavi z večino evropskih držav je trenutno število IO v Sloveniji občutno premajhno. Trenutno na Onkološkem inštitutu Ljubljana dela 27 IO (od teh so trenutno štirje na daljši odsotnosti). Zunaj Onkološkega inštituta Ljubljana (UKC Maribor, Klinika Golnik, SB Nova Gorica) dela pet IO, v teh bolnišnicah ter Celju in Slovenj Gradcu pa še sedem internistov s pridobljenimi znanji iz internistične onkologije, ki pa tej stroki posvečajo večinoma samo del časa. V Tabeli 4 so prikazana razmerja med številom bolnikov in številom internistov onkologov v različnih evropskih državah. V izračunu so upoštevane dejanske oz. predvidene incidence vseh rakov razen nemelanomskega kožnega raka ter dejansko oz. predvideno število IO v državi v letih 2008, 2015 in 2020. Kljub podvojitvi števila IO od leta 2008 do 2015 smo še vedno krepko pod povprečjem evropskih držav, trenutno slabše razmerje je, po dostopnih podatkih, le v Franciji in Veliki Britaniji. Tudi v letu 2020 glede na trenutno število specializantov razmerje še ne bo ugodno in bo število IO v naši državi 2-krat manjše kot v Italiji, na Švedskem in Finskem, ter kar 3-krat manjše kot v sosednji Avstriji (Tabela 4).

**Tabela 4.** Razmerja med številom novo zbolelih za rakom in številom IO v Evropi (povzeto po Ref. de Azambuja E et al. Ann Oncol 2014)

Država	Razmerja med številom novo zbolelih za rakom in številom IO		
	Leto 2008	Leto 2015	Leto 2020
Avstria	125	94	77
Belgija	292	308	304
Bolgarija	458	341	284
Finska	159	139	123
Francija	539	458	416
Nemčija	279	182	146
Madžarska	113	88	79
Italija	184	137	114
Nizozemska	364	270	229
Portugalska	209	184	175
Švedska	136	117	108
Velika Britanija	1067	697	569
Slovenija*	693	354	218

V izračunu za Slovenijo so upoštevane dejanske in predvidene incidence vseh rakov brez nemelanomskih kožnih: 10.408 za leto 2008, 12.039 za leto 2015 in 12.000 za leto 2020, ter dejansko in predvideno število IO (vključeni tudi internisti s pridobljenimi znanji iz internistične onkologije): 15 za leto 2008, 34 za leto 2015 in 55 za leto 2020.

## Zaključek

V sistemskem zdravljenju solidnih rakov bo v prihodnjem desetletju prevladala bolniku prilagojena obravnava, ki bo temeljila na posameznih molekularnih/genetskih lastnosti tumorjev in značilnostih bolnika. Zaznamovala ga bo tudi imunoterapija, pričakujemo pa tudi preboj na področju epigenetike. Standardno zdravljenje s kemo- in hormonsko terapijo kljub temu ne bo zatonilo. Pričakujemo nove kombinacije različnih zdravil in izrazito povečan obseg dela, ne le na račun novih zdravljenj, pač pa tudi uspešnejšega in s tem daljšega trajanja zdravljenja. Hkrati je pričakovati zelo veliko povečanje stroškov za sistemsko zdravljenje raka.

## Viri

1. Abramson, R. 2016. Overview of Targeted Therapies for Cancer. My Cancer Genome <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/> (Updated August 8 2016).
2. Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014;25 (12): 2295-2303.
3. de Azambuja E, Ameye L, Paesmans M, Zielinski CC, Piccart-Gebhart M, Preusser M. The landscape of medical oncology in Europe by 2020. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):525-8
4. Davidson NE, Armstrong SA, Coussens LM et al. AACR Cancer Progress Report 2016. *Clin Cancer Res.* 2016 Oct 1;22(19 Supplement):S1-S137.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144(5):646-74.
6. DeVita VT Jr., Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med* 2012; 366(23):2207-14.
7. Nicodemus CF . Antibody-based immunotherapy of solid cancers: progress and possibilities. *Immunotherapy.* 2015;7(8):923-39.
8. Zardavas D, Piccart-Gebhart M. New generation of breast cancer clinical trials implementing molecular profiling. *Cancer Biol Med.* 2016 Jun;13(2):226-35.



# NOVOSTI V OTROŠKI ONKOLOGIJI

Dr. Lidija Kitanovski, dr. med., asist. dr. Vladan Rajić, dr. med., prof. dr. Janez Jazbec, dr. med.

Vsi: Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

V zadnjih treh desetletjih se je smrtnost otrok z rakom zmanjšala za približno polovico. Dosežek lahko pripišemo izboljšanim protokolom zdravljenja, ki jih narekujejo klinične študije, in izboljšanju podpornega zdravljenja. Celostno petletno preživetje otrok z rakom je tako v razvitih državah že približno 80-odstotno.

Največji dosežki so na področju zdravljenja akutne limfoblastne levkemije (ALL), ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) in tumorjev zarodnih celic (GCT). Rezultati zdravljenja teh rakov se že približujejo uspehom zdravljenja Hodgkinovega limfoma (HL) in nefroblastoma.

Nasprotno pa se preživetje otrok s solidnimi tumorji, kot so rabdomiosarkom, osteogeni sarkom in Ewingov sarkom (zlasti otrok z razsejano obliko bolezni) ni bistveno izboljšalo. Med solidnimi tumorji je izjema le nevroblastom.

Tudi pri otrocih s tumorji osrednjega živčevja pri večini oblik tumorjev ni bilo bistvenega izboljšanja v preživetju. Slabše uspehe zdravljenja lahko pripišemo nepremostljivi odpornosti proti kemoterapevtikom, oteženemu prehodu zdravil skozi hematoencefalno bariero in omejenemu številu študij na področju obravnave teh tumorjev, zlasti redkih oblik.

Spoznanja o biološki heterogenosti otroških malignih obolenj, genetskem ozadju in odpornosti proti zdravilom narekujejo dodaten napredek pri tveganju prilagojenem zdravljenju. Prihajajoče oblike zdravljenja zajemajo nove oblike obstoječih kemoterapevtikov, monoklonalna protitelesa in tarčna zdravila z usmerjenim delovanjem na določene genetske napake in signalne poti. Učinkovitost in toksičnost zdravil pogojujejo razlike v farmakodinamičnosti kemoterapevtikov, ki so genetsko pogojene. Tovrstne možnosti vodijo v smer posameznemu bolniku in bolezni prilagojenega zdravljenja. Postavlja pa se vprašanje, kako zasnovati in implementirati klinične študije, ki bi opredelile učinkovite strategije zdravljenja pri tako majhnih skupinah bolnikov s specifičnimi genetskimi spremembami.

Posameznemu bolniku prilagojen pristop zdravljenja je bistven ne le zaradi poskusa izboljšanja preživetja, temveč tudi zato, da se izognemo pretiranemu zdravljenju. Prilagoditev oblik zdravljenja za zmanjšanje poznih posledic zdravljenja je namreč v otroški onkologiji bistvena zaradi visoke stopnje ozdravljivosti otroškega raka in dolge pričakovane dobe preživetja po ozdra-

vitvi. Zato so protokoli zdravljenja, ki jih narekujejo klinične študije, čedalje bolj zahtevni in prilagojeni stopnji ogroženosti za ponovitev bolezni.

Zdi se, da pomembne pristope k izboljšanju preživetja in/ali zmanjšanja poznih posledic zdravljenja predstavljajo:

- opustitev profilaktičnega obsevanja glave pri večini bolnikov z levkemijo,
- opustitev ali odložitev obsevalnega zdravljenja pri majhnih otrocih z nekaterimi oblikami tumorjev osrednjega živčevja (ob večji uporabi sistemskega zdravljenja vključno z visokodozno kemoterapijo),
- dobra podporna terapija, izjemnega pomena zlasti pri zelo intenzivnih oblikah zdravljenja, kot npr. zdravljenju akutne mieloblastne levkemije (kjer je smrtnost zaradi zapletov zdravljenja še vedno visoka),
- vključitev paliativne oskrbe otrok z rakom v namen izboljšanja oskrbe otrok z rakom,
- uporaba tarčnih zdravil pri zdravljenju tumorjev OŽS (izboljšanje preživetja in zmanjšanje poznih posledic zdravljenja) in pri razsejanih oblikah solidnih tumorjev (kjer je napoved izida bolezni s standardnimi oblikami zdravljenja izjemno slaba).

## **Tumorji osrednjega živčnega sistema**

Med solidnimi tumorji so pri otrocih in mladostnikih najpogostejši tumorji osrednjega živčnega sistema (OŽS). Umrljivost otrok s tumorji OŽS je še vedno visoka in uspešnost ozdravitve je v primerjavi z uspehi zdravljenja drugih oblik raka pri otrocih v zadnjih desetletjih rastla počasneje. Poleg tega imajo otroci, zdravljeni zaradi tumorjev OŽS, praviloma najtežje posledice.

Vendar je preživetje tudi pri otrocih s tumorji OŽS v zadnjih desetletjih poraslo zaradi čedalje večjega vključevanja otrok s tumorji OŽS v klinične študije in oblikovanja novih protokolov zdravljenja, ki temeljijo na multimodalnem pristopu. Izboljšale so se možnosti kirurškega zdravljenja, slikovne diagnostike in razvile so se nove obsevalne tehnike.

V zadnjih treh desetletjih se je pediatrična nevroonkologija razvila kot samostojna stroka znotraj otroške onkologije.

Ob naraščanju števila preživelih v ospredje stopajo pozne posledice zdravljenja. Spoznanja o poznih posledicah pa vplivajo na izbor zdravljenja, še zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih se skušamo obsevalnemu zdravljenju izogniti ali ga vsaj odložiti. S tem namenom pri majhnih otrocih s tumorji, ki so odzivni na kemoterapijo, uporabljamo zdravljenje z intenzivno kemoterapijo, vključujoč kombinacijo visokodozne kemoterapije in podporno avtologno presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic. Tovrstni pristop se uporablja zlasti pri

zdravljenju meduloblastoma in nekaterih drugih oblik embrionalnih tumorjev.

Nova znanja o biologiji posameznih vrst tumorjev dajejo nov pogled na klasifikacijo tumorjev OŽS in omogočajo izbiro tarčnih zdravil. Prvo tarčno zdravilo v onkologiji, ki se s pridom uporablja pri zdravljenju kronične mieloične levkemije s fuzijo genov BCR-ABL1, je imatinib. V zadnjem desetletju se srečujemo z "eksplozijo" novih tarčnih zdravil za zdravljenje raka, ki jih bo šele treba ustrezno umestiti. Tako npr. imatinib inhibira tudi c-KIT in PDGFR tirozin kinaze in predklinične študije so pokazale, da ima inhibicija PDGF/PDGFR negativen vpliv na proliferacijo gliomskih celic. Prve študije v otroški nevroonkologiji so zajele imatinib, rezultati so razočarali, kljub dokazom, da se PDGFR neredko izraža v celicah tumorjev OŽS pri otrocih. Danes se v različnih študijah testirajo številna tarčna zdravila.

Preživetje bolnikov z meduloblastomom (MB) - najpogostejšim malignim tumorjem OŽS - je v zadnjih treh desetletjih vztrajno naraščalo. Z multimodalnim zdravljenjem danes pozdravimo več kot 80 % otrok, ki zbolijo za zmerno ogrožajočim MB, in 60 % otrok z visoko ogrožajočim MB. Študije so pokazale, da lahko MB razdelimo v štiri biološke podskupine. Podskupina z mutacijami v signalni poti Wnt in  $\beta$ -catherin zajema 15 % bolnikov in ima odlično prognozo z več kot 95-% petletnim preživetjem. Podskupina z mutacijami v signalni poti Hedgehog (SHH) zajema 20-25 % bolnikov z mutacijami v PTCH, SMO, SUFU genu in ima mediano preživetje 75-85 %. Uvedba tarčnega zdravljenja pri teh bolnikih obeta boljše preživetje in morebitno možnost zmanjšanja intenzivnosti standardnega zdravljenja. Preostalih 60-65 % bolnikov, med njimi manjši delež tistih z amplifikacijo N-myc, ima s standardnim zdravljenjem slabšo prognozo (petletno preživetje je 60-%). Cilj je razviti inhibitorje nekaterih signalnih poti za posamezne podskupine bolnikov in izboljšati preživetje ter zmanjšati posledice zdravljenja.

Preživetje bolnikov z ependimomom (EM) – drugim najpogostejšim malignim tumorjem OŽS - je odvisno od radikalnosti kirurške odstranitve, malignostne stopnje in morebitnega razsoja bolezni. Z agresivnim kirurškim zdravljenjem in lokalnim obsevanjem je bilo 7-letno preživetje bolnikov z ependimomom skoraj 70-%. Rezultati raziskav kažejo, da so nekatere kromosomske spremembe povezane s preživetjem bolnikov in na podlagi teh podatkov so izločili nekaj možnih genov (npr. THAP11, PSPH, EPHB2, KCNN1, RAB3A, NOTCH1, PTEN in CDKN2A), ki imajo vlogo v patogenezi ependimoma. Preučujejo zdravila, ki vplivajo na signalne poti, ki imajo ključno vlogo pri maligni transformaciji nevrlnih matičnih celic (kot so inhibitorji Notch).

Gliomi visoke malignostne stopnje (HGG) in difuzni intrinzični pontini gliom (DIPG) imajo kljub poskusom agresivnega zdravljenja zelo slabo prognozo. Sistemsko zdravljenje, ki se uporablja pri odraslih bolnikih (npr. temozolomid, irinotekan and bevacizumab), ni bistveno izboljšalo preživetja bolnikov. Rezultati genomske analize gliomov pri otrocih in odraslih so različne: pri otrocih ne

najdemo „hot-spot“-mutacij v IDH1, prisotne pa so fokalne amplifikacije PDGFRA, ki jih ne najdemo pri odraslih, kar razloži nekatere razlike v odzivnosti na zdravljenje. Kljub številnim naporom za izboljšanje preživetja otrok s HGG in DIPG napredka ni bilo.

Gliomi nizke malignostne stopnje (LGG) so najpogostejši tumorji OŽS pri otrocih. Tisti, locirani središčno (kiazma, hipotalamus), ali v možganskem deblu (najpogosteje podaljšana hrbtenjača), so kirurško nedostopni in povezani z resnimi posledicami (okvara vida, endokrinološke okvare itn.). Kemoterapija in obsevalno zdravljenje sta učinkovita, a z njima redko dosežemo popolno ozdravitev bolezni. Pri otrocih se skoraj vedno najprej odločimo za zdravljenja s kemoterapijo, da se izognemo obsevalnemu zdravljenju. Raziskave kažejo vpletenost signalne poti MAPK v patogenezo teh tumorjev. Zato je poleg izpopolnjenih obsevalnih tehnik ravno iskanje učinkovitih tarčnih zdravil proti signalni poti MAPK z malo stranskimi učinki prioriteta bodočih raziskav na področju zdravljenja otrok z LGG.

Zdravljenje tumorjev OŽS pri majhnih otrocih je še posebej zahtevno in predstavlja najtežje področje otroške onkologije. Vzrok je izjemna ranljivost OŽS majhnih otrok, kar se kaže v težkih poznih posledicah zdravljenja, izjemna heterogenost tumorjev OŽS v tej starosti in v veliki meri neobstoječe smernice zdravljenja. Zdravljenje skušamo prilagoditi na način, da bi se izognili težkim posledicam zdravljenja in dosegli zadovoljivo preživetje otrok. Upoštevajoč kakovost preživetja zelenega onkološkega zdravljenja ni moč vselej izpeljati zaradi težkih posledic. Treba je iskati ravnotežje med kakovostjo življenja po zdravljenju in preživetjem otrok. Izkušnje so pokazale, da je z večanjem intenzivnosti kemoterapije pri nekaterih oblikah tumorja možno varno opustiti obsevalno zdravljenje. Primer je dezmostoplastični MB majhnih otrok, ki ga v visokem deležu ozdravimo le z operacijo in kemoterapijo. Večina teh tumorjev ima mutacijo v signalni poti Hh in bo morda ozdravljivih s tarčnim zdravljenjem. Preživetje majhnih otrok s HGG in tumorji debela je 60-%, kar kaže na to, da se molekularno razlikujejo od tistih pri starejših otrocih.

Atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT) je redka, a pomembna podskupina tumorjev OŽS majhnih otrok s slabo prognozo. Za ATRT je značilna delecija gena SMARCB1 (encoding the chromatin regulator BAF47), kar imunohistokemično zaznamo kot odsotnost gena INI1. Majhen delež bolnikov ima istočasno tudi rabdoidni tumor ledvice. Tumorji so lahko povezani z germinativnimi mutacijami.

## Ekstrakranialni solidni tumorji

Med njimi je najpogostejši **nevroblastom**, s približno 70-% preživetjem. Zdravljenje je prilagojeno stopnji tveganja za ponovitev bolezni, ki jo poleg nekaterih kliničnih kazalcev opredeljujejo biološki pokazatelji. Pri bolnikih s

srednjim tveganjem (intermediate-risk disease), ki ga opredeljuje starost bolnika, stadij bolezni in amplifikacija onkogene N-myc, je preživetje več kot 90-%, kljub zmanjšanju intenzivnosti zdravljenja. Nasprotno pa je preživetje bolnikov z visokim tveganje (high-risk disease), ki jih opredeljuje amplifikacija onkogene N-myc, kljub zelo intenzivnemu zdravljenju, ki poleg operativnega in obsevalnega zdravljenja zajema tudi intenzivno kemoterapijo, mieloablativno visokodozno kemoterapijo kot obliko konsolidacije in vzdrževalno zdravljenje z izotretinoinom, še vedno pomembno nižje in napredek v uspešnosti zdravljenja je manjši. Kot pomemben prognostični dejavnik se je izkazala ploidnost tumorja. Optimalni režimi kondicioniranja niso znani, se pa zdi, da lahko hitra in tandemska visokodozna mieloablativna kemoterapija izboljša preživetje bolnikov. Ker neuroblastomske celice na površini skoraj vedno izražajo disialogangliozid GD2, so razvili monoklonska protitelesa kot obliko pasivne imunoterapije. Himerna anti-GD2 monoklonska protitelesa ch14.18 so pokazala protitumorsko učinkovitost na predkliničnih modelih in zdi se, da lahko njihovo učinkovitost povečamo z dodatkom interleukina-2 ali dejavnika „granulocyte–macrophage colony-stimulating“ (GM-CSF) preko s protitelesi posredovano celično citotoksičnostjo. Ugotavljali so izboljšano dveletno preživetje pri otrocih, ki so prejeli imunoterapijo (66 % proti 46 pri bolnikih, ki so prejeli le izotretinoin).

Zdravljenje **nefroblastoma** je zgodba o uspehu s področja otroške onkologije. Preživetje je pri omejeni bolezni 90-% in pri razširjeni 75-%.

Med pogostejšimi ekstrakranialnimi tumorji otrok in mladostnikov je tudi **rabdomyosarkom** (RMS). Preživetje bolnikov z omejeno obliko RMS znaša okrog 75-%, medtem ko je 3-letno preživetje z razsejano boleznijo manj kot 20-%. Pri bolnikih z RMS visokega tveganja v zadnjih treh desetletjih ni opaziti pomembnega izboljšanja preživetja. Tudi pri tej prognostično slabi skupini bolnikov iščejo nove oblike zdravljenja. Iščejo biološke pokazatelje, ki bi bili povezani s kliničnimi kazalci in bili uporabni za stratifikacijo bolnikov v posamezne skupine tveganja.

Drugi mehko tkivni sarkomi zajemajo heterogeno skupino tumorjev in predstavljajo 4 % raka pri otrocih. So relativno neodzivni na kemoterapijo in pogosteje prizadenejo odrasle. Tudi tu obstajajo razlike v biologiji tumorjev med otroci in odraslimi, tako je npr. mutacija KIT ali PDGFRA prisotna pri več kot 90 % odraslih bolnikov s tumorji GIST (gastrointestinal stromal tumor) in pri 11 % otrok, kar pogojuje uporabo različnih vrst tarčnega zdravljenja.

**Ewingov sarkom** (ES) in **primitivni neuroektodermalni tumor** (PNET) zrastejo v kosteh in mehkih tkivih. Pri omejeni bolezni je preživetje med 10- in 80-%, preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo pa je zelo slabo in je kljub zelo intenzivnemu zdravljenju le okrog 25-%. Zato tudi pri teh bolnikih iščejo nova zdravila.

Preživetje bolnikov z omejeno obliko **osteosarkoma** je okrog 70-%, medtem ko je preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo manj kot od 30-%. Tumorje

označuje kompleksen kariotip, aneuploidnost in disregulacija številnih poti in genov, kar zapleta iskanje učinkovitega tarčnega zdravljenja.

Večino bolnikov z **retinoblastomom** pozdravimo s korenito kirurško odstranitvijo tumorja in kemoterapijo. Izziv pa predstavlja ozdravitev z ohranitvijo vida in zirkla in zdravljenje redkih oblik razsejanega retinoblastoma. Proučujejo nova sistemska zdravila, kot je topotekan, in različne oblike lokalnega vnosa zdravil, kot so subkonjunktivalna, znotrajžilna in vnos v oko, ter vpletenost signalnih poti v cilju iskanja tarčnih zdravil.

## Levkemije otroške dobe (ALL in AML)

Levkemija je najpogostejša rakava bolezen otrok in predstavlja 25 do 30 % vseh novo odkritih rakavih bolezni pri otrocih. V nekaj manj kot šestdesetih letih, od prve opisane začasne remisije bolezni, dosežene z uporabo kemoterapije, je bil dosežen dramatičen napredek v poznavanju bolezni in uspešnosti zdravljenja levkemij. Sodobni načini zdravljenja omogočajo preživetje 75 % vseh otrok, zbolelih za levkemijo. Ker pa levkemija pomeni več biološko različnih bolezni, so med temi tudi oblike, pri katerih je možnost ozdravitve več kot 90-%, pa tudi take, pri katerih z najsodobnejšimi načini zdravljenja še vedno ne dosežemo trajne ozdravitve niti pri 10 % bolnikov. V zadnjih desetletjih je poznavanje bioloških značilnosti levkemične celice izjemno napredovalo. Predvsem identifikacija genetskih razlik med morfološko in imunofenotipsko identičnimi levkemičnimi celicami je bila osnova za revizijo klasifikacije levkemij in nato za nove smernice zdravljenja. Tveganje, da bo človek v otroštvu zbolel za eno od oblik levkemije, je 1:2.000, pri čemer okoli 80 % rakov predstavlja akutna limfoblastna levkemijo (ALL). Akutna mieloična levkemija (AML) je druga oblika levkemij, ki se, sicer redkeje, pojavlja predvsem pri starejših otrocih.

Zdravljenje je odvisno od ocene tveganja za ponovitev bolezni, ta pa temelji na kliničnih dejavnikih (starost bolnika, število levkocitov ob diagnozi) in laboratorijskih dejavnikih (pripadnost celični podvrsti, citogenetske nepravilnosti, prizadetost osrednjega živčevja, ocena zgodnjega odgovora na zdravljenje).

Vse več shem zdravljenja levkemij vključuje tudi oceno minimalnega preostanka bolezni (MRD) kot enega od kazalcev odgovora na zdravljenje. Z oceno prisotnosti bremena levkemičnih celic v obdobju klinične remisije bolezni lahko namreč izboljšamo strategijo zdravljenja in s tem povečamo bolnikove možnosti za trajno ozdravitev.

Klonske kromosomske nepravilnosti lahko ugotovimo pri 80–90 % otroških levkemij. Najpogostejše kromosomske nepravilnosti, na katere naletimo pri otroških levkemijah, so recipročne translokacije, od katerih so nekatere fenotipsko specifične in so za napoved izida pomembne. Posledica translokacije je lahko premestitev protoonkogenega v bližino aktivne promotorske sekvence,

kar ima za posledico povečano tvorbo proteina, ki ga protoonkogen kodira. Klasičen primer take translokacije je t(8:14)(q24;q32.3) pri B-celični ALL. V tem primeru je MYC protoonkogen, ki je normalno umeščen na kromosomu 8, prestavljen na kromosom 14 pod kontrolo sekvence, ki sicer uravnava ekspresijo gena za imunoglobulin. Posledica je povečana ekspresija produkta, ki ga kodira MYC, ta pa je transkripcijski faktor, ki ob interakciji z drugim proteinom (MAX) vpliva na ekspresijo drugih genov, vključenih v proces celične proliferacije.

Gen BCR-ABL, ki ga lahko najdemo pri KML in ALL, je posledica translokacije (9:22)(q434;q11). Posledica je nastanek kromosoma Philadelphia, katerega produkt je tirozin kinaza. Ta ima pri odrasle značilni KML molekulska masa 210-kd, pri otroški ALL pa 180-kd. V obeh primerih ima himerični protein transformacijski potencial, ki pa je pri krajšem produktu (ALL) bolj izražen, zaradi česar celica preskoči kronično fazo levkemije. Bolniki z ALL s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph-pozitivno) sodijo v skupino visokega tveganja in jih zdravimo z bolj intenzivno kemoterapijo, vključno z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic skladnega sorodnega dajalca v prvi remisiji ALL. Prav ta skupina bolnikov je dober primer uporabnosti in učinkovitosti tarčnega zdravljenja pri otroški ALL.

Pred razvojem inhibitorjev tirozin kinaze (TKI) ni bilo soglasja o optimalnem zdravljenju Ph-pozitivne ALL. Študija, ki je zajela 326 otrok in mladih odraslih s Ph-pozitivno ALL v obdobju med leti 1985 in 1996 je pokazala le 28% 5-letno preživetje brez dogodka. Uvedba zdravljenja z inhibitorji tirozin kinaze, kot tudi zdravljenja z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC) skladnega sorodnega ali nesorodnega dajalca, poleg zdravljenja s kemoterapijo, je izboljšala 7-letno preživetje brez ponovitve bolezni, 32%. Naslednje študije tako Children's Oncology Group (COG) iz ZDA kot tudi Evropske mednarodne pediatrične onkološke študijske skupine so pokazale, da uporaba imatinib mesilata v postindukcijski fazi zdravljenja v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo izboljša 5-letno preživetje brez bolezni na 70 %. Trenutno poteka mednarodna multicentrična študija, ki primerja učinkovitost in izid uporabe tirozin kinaznega inhibitorja dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo za skupino visokega tveganja BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protokola v primerjavi z alogensko presaditvijo KMC pri pediatričnih bolnikih s Ph-pozitivno ALL (NCT01460160: A Phase 2 Multi-Center, Historically Controlled Study of Dasatinib Added to Standard Chemotherapy in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia). Trenutno potekajoče študije pri odraslih bolnikih s Ph-pozitivno ALL (npr. inhibitorja tirozin kinaze ponatiniba ali JAK inhibitorja ruxsolutiniba) prinašajo tudi več upanja za zdravljenje otrok s slabim odzivom na TKI v prihodnosti.

Kljub velikemu napredku v zdravljenju levkemij je še vedno odprtih veliko izizivov. Tako lahko na področju zdravljenja ALL pričakujemo, da se dosežemo remisija pri 97 % bolnikov in trajno ozdravitev pri 75 % bolnikov. Pri četrtini

bolnikov se bo bolezen ponovila in pri večini bo šlo ob ponovitvi za obliko, ki bo zelo neobčutljiva na ponovne poskuse zdravljenja. Po drugi strani ocenjujejo, da kar ena četrtnina bolnikov, ki so trenutno zdravljeni po intenzivnih shemah zdravljenja, tako agresivne terapije pravzaprav ne bi potrebovala in bi lahko trajno ozdravitev dosegla z manj intenzivnim zdravljenjem.

Blinatumomab je CD19/CD3 bispecifično protitelo, ki veže na eni strani preko CD3 T-limfocite in jih na drugi strani združi preko CD19 z B-celicami (pre-B celične ALL izražajo na svoji površini CD19). Ta združitve sproži aktivacijo T-limfocitov s posledičnim s perforinom posredovanim uničenjem B-celic.

Pri otrocih so Handgretinger in sodelavci preučevali monoterapijo z blinatumomabom v majhni skupini bolnikov s trdovratno recidivno ALL, zdravljenih predhodno z različno kemoterapijo in s presaditvijo KMC. Pri vseh treh bolnikih ni bilo ostanka bolezni s sprejemljivo in podobno toksičnostjo. Pri dveh je prišlo do ponovnega recidiva. Tretji bolnik je bil zdravljen z drugo presaditvijo KMC in je ostal v kompletni remisiji 23 mesecev. Maksimalna tolerantna doza 15 µg/m<sup>2</sup>/dan je bila ugotovljena v multicentrični študiji faze I, v katero je bilo vključenih 34 otrok z recidivno/rezistentno pre-B ALL, zdravljenih s 4-tedensko nepretrgano infuzijo blinatumomaba. Odziv na zdravljenje je bil 41-%.

Zelo obetaven je razvoj terapije z gensko spremenjenimi T-limfociti, ki izražajo himerne antigenske receptorje (angl. CAR T-cells) za zdravljenje (pre-)B celičnih onkoloških bolezni. CAR T-celice so bolnikovi T-limfociti spremenjeni tako, da izražajo himerni antigen receptor, vključno s fragmentom anti-CD19 protiteles, integriranim v znotrajcelično signalno domeno T-celic. Pediatrične študije z uporabo CD19 CAR T-celic potekajo v nekaj ustanovah v ZDA.

Prva dva pediatrična bolnika z recidivno/rezistentno pre-B ALL sta bila zdravljena v Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) in sta dosegla remisijo znotraj enega meseca zdravljenja s CAR T-celicami. Pri obeh so potrdili v periferni krvi močno ekspanzijo CAR T-celic z viškom okrog 10. dne. Presenetljivo, prisotnost CAR T-celic so dokazali tudi v OŽS. Toksičnost zdravljenja je bila izrazita zaradi sindroma sprostitve citokinov in sindroma aktivacije makrofagov. Toksične zaplete so obvladovali z zdravljenjem z monoklonskim protitelesom proti IL-6 tocilizumabom.

Na letnem srečanju Ameriškega združenja za hematologijo je leta 2013 skupina CHOP predstavila rezultate nadaljevanja svoje študije, v katero je bilo vključenih 16 otrok in štirje odrasli bolniki. 82 % bolnikov je doseglo kompletno remisijo znotraj enega meseca zdravljenja. Trije iz omenjene skupine so imeli nato ponovno recidiv.

Trenutno poteka klinična študija faze I za preučevanje učinkovitosti CD22 CAR T-celic pri pediatričnih bolnikih z recidivno/rezistentno pre-B ALL. Študija je zasnovana na obetavnih rezultatih predkliničnih študij.



Žal na področju zdravljenja AML uspehi zdravljenja še niso dosegli stopnje uspešnosti zdravljenja ALL. Kljub temu, da je mogoče doseči remisijo pri 70–85 % bolnikov s kombinacijo antraciklina in citarabina, pa bo vsaj pri polovici prišlo do ponovitve bolezni. Kljub biološki raznolikosti med posameznimi podtipi AML trenutno podtipu prilagojeno zdravljenje še ni mogoče. Izjema je akutna promielocitna levkemija (s fuzijo PML-RARa), pri kateri z uporabo specifičnega diferenciacijskega agensa ATRA (angl. all-trans retinoic acid) bistveno zvečamo stopnjo doseganja remisije in tudi zmanjšamo hemoragične zaplete v začetni fazi zdravljenja.

Ob trenutnih rezultatih preživetja AML s standardnimi kemoterapevtskimi shemami večina strokovnjakov priporoča alogenično presaditev KMC pri bolniku z AML, ki je dosegel prvo remisijo. Avtologna presaditev kostnega mozga ni bistveno izboljšala rezultatov preživetja AML v primerjavi s standardno kemoterapijo. Kljub omenjenemu intenzivno raziskujejo tarčna zdravila za AML.

FLT3 (angl. FMS-like tyrosine kinase 3) je tirozin kinazni receptor, ki ga izražajo hematopoetske celice CD34+ in zgodnje progenitorske celice. FLT3 ima osrednjo vlogo pri celični proliferaciji in diferenciaciji. Mutacijo FLT3 ugotavljamo pri 20–25 % pediatričnih bolnikih z AML in je rezultat od liganda neodvisne konstitutivne aktivacije receptorja. Dve tretjini mutacij so interne tandemске podvojitve (ITD) jukstamembranske domene gena, preostala tretjina so točkaste mutacije tirozin kinazne domene (TKD). Številne študije so potrdile slabše celotno preživetje in večjo pojavnost recidivov v skupini bolnikov s FLT3-ITD AML. Glede na omenjeno bi uporaba inhibitorjev FLT3 bila obetavna pri omenjeni skupini bolnikov. Zaključena je pediatrična klinična študija faze I z uporabo FLT3 inhibitorja lestaurtiniba, rezultati pa še niso bili objavljeni. Potekajo tudi pediatrične klinične študije faze I ali II z uporabo FLT3 inhibitorja midostaurina in kvizartiniba. Zaključena pediatrična pilotska študija s kvizartinibom v kombinaciji s citarabinom in etopozidom je pokazala dober klinični odziv. Z uporabo sorafeniba v kombinaciji s klofarabinom in citarabinom so dosegli pri pediatričnih bolnikih remisijo pri vseh petih s FLT3-ITD AML in pri treh od vključenih sedem z divjim tipom FLT3 AML.

CD33 je površinski celični antigen, ki ga izražajo 88 % blastnih celic pediatrične AML. Gemtuzumab ozogamicin (GO) je protitelo proti antigenu CD33, konjugirano s kaliheamicinom, antibiotikom z močnim protitumorskim učinkom, ki povzroči apoptozo levkemičnih celic. V randomizacijsko študijo COG faze III AAML0531 so bili vključeni pediatrični bolniki z de novo AML. Uporabili so GO v kombinaciji s standardno kemoterapijo. Rezultati so pokazali zmerno izboljšanje 3-letnega preživetja brez dogodka (EFS) v skupini bolnikov z GO (53 % vs. 47 %,  $p=0.05$ ) in trend proti izboljšanju celotnega preživetja (OS). Sicer je bil GO leta 2010 umaknjen s trga v ZDA zaradi ugotovljene povečane smrtnosti odraslih bolnikov in še vedno ni na voljo, kljub objavljenim spodbudnim rezultatom študij na otrocih in odraslih z GO, v katerih so pokazali tudi, da bolniki odmere GO 3 mg/m<sup>2</sup> dobro prenašajo.

Bortezomib zavira aktivnost NF- $\kappa$ B in kot posamezno zdravilo ima šibek učinek proti levkemičnim celicam. Poteka randomizacijska študija COG faze III AAML1031, v kateri kombinirajo bortezomib s standardno kemoterapijo pri pediatričnih bolnikih z de novo AML.

Iz skupine zdravil z epigenetskim učinkom sta obetavna dva azanukleozida: 5-azacitidin (azacitidin) in 5-aza-2'-deoksicitidin (decitabin), analoga citozina, ki učinkujeta preko vgradnje v nukleinske kisline z indukcijo metilacije DNK. Pričakujemo rezultate pred kratkim zaključene pediatrične študije TACL faze I z uporabo kombinacije azacitidina s kemoterapijo pri recidivni/rezistentni AML.

Potekajo tudi in vitro in in vivo študije predvsem pri odraslih bolnikih z uporabo inhibitorjev HDAC (vorinostat) in DOT1L.

## Hodgkinov in ne-Hodgkinovi limfomi

Hodgkinov limfom (HL) je ena od onkoloških bolezni otrok z najboljšo prognozo in z več kot 95-% 5-letnim preživetjem. Cilj sodobnega zdravljenja pediatričnih bolnikov s HL je predvsem zmanjšanje zgodnjih in poznih posledic zdravljenja. Tako je s klinično študijo Evropske pediatrične študijske skupine za HL (EuroNet-PHL) pokazano, da je dakarbazin podobno učinkovit kot prokarbazin glede doseganja remisije bolezni. Ob tem dacarbazin, za razliko od prokarbazina, ne vpliva na plodnost pri moških in na pojav prezgodnje menopavze pri ženskah. Zato uporabljamo pri bolnikih v skupini nizkega tveganja OEPA (vinkristin, etopozid, pronison, doksorubicin) ter OEPA s COP-DAC (ciklofosamid, vincristin, pronison, dakarbazin) za skupini vmesnega in visokega tveganja. Postavljeni so tudi bolj natančni kriteriji za opustitev radioterapije pri bolnikih, predvsem iz skupine nizkega tveganja, z dobrim morfološkim in metabolnim odzivom na začetno zdravljenje z dvema blokoma OEPA. Na splošno uporabljamo pri pediatričnih bolnikih nižje odmerke (15–25 Gy) in polja (prizadeta regija ali bezgavka). Pomembno je tudi bolj natančno načrtovanje obsevalnih polj z uporabo posnetkov PET in MR/CT in s tem izogibanje izpostavljenosti zdravih tkiv obsevalnim žarkom.

Za bolnike z recidivom ali primarno rezistentnim HL je možnost ozdravitve 50-%, kljub visokodozni kemoterapiji in avtologni presaditvi KMC. Klinični dejavniki tveganja za slab izid po avtologni presaditvi KMC vključujejo trajanje prve remisije <12 mesecev, slabo splošno stanje bolnika, ponovitev bolezni zunaj bezgavk, neuporaba ABVD/ABVD-podobnih protokolov ob prvotnem zdravljenju. Bolniki s poznim recidivom HL in z nizkim stadijem bolezni imajo odlično prognozo ob zdravljenju s kemoterapijo ali s kombinacijo kemo- in radioterapije in ne potrebujejo nujno zdravljenja z avtologno presaditvijo KMC.

Pri recidivnih ali rezistentnih HL raziskujejo nove načine zdravljenja. V prihodnosti bo bolj popolno razumevanje molekularne patogeneze pediatričnih HL

kažipot za nove in bolj usmerjene načine zdravljenja, usmerjene proti specifičnim tumorskim molekularnim tarčam.

Večina celic HL na svoji površini močno izraža CD30, ki je član družine celičnih receptorjev TNF. Na voljo je brentuksimab vedotin (BV), protitelo proti CD30 antigenu. BV je vezan s citotoksično snovjo monometil aurostatinom E (MMAE). Po vezavi BV sproži znotrajcelično sproščanje MMAE in apoptozo celic. Izkušnje z BV pri pediatričnih bolnikih so omejene, vendar dobre. Sicer je pokazano, da BV pediatrični bolniki dobro prenašajo v odmerku 1,8 mg/kg telesne mase vsake tri tedne. Potekajo tudi študije pri pediatričnih bolnikih s HL z uporabo kombinacije BV in gemcitabina, ter zamenjave vinkristina z BV v blokkih OEPA/COPDAC (NCT01920932).

V obetavne pristope zdravljenja HL sodi tudi zaviranje poti PD-1 (angl. programmed cell death protein 1). Aplikacija zavirajočih proti protiteles PD-1 blokira interakcijo med PD-1 in njegovim ligandom s posledično aktivacijo T-celic in močnim vnetnim odgovorom. V kliničnih študijah se uporabljata trenutno nivolumab in pembrolizumab.

Pediatrična študija COG je preučevala učinkovitost bortezomiba v kombinaciji z ifosfamidom in vinorelbinom (IVB) pri bolnikih s HL. Pokazali so izboljšanje celotnega odziva na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli IVB glede na kontrolno skupino (83 % vs. 72 %).

Skupina ne-Hodgkinovih limfomov (NHL) predstavlja heterogeno skupino onkoloških bolezni limfatičnega tkiva/celic z visokim odstotkom ozdravljivosti pri otrocih (80-%). Incidenca različnih histoloških podtipov NHL se spreminja glede na starost. Tako letna incidenca NHL, izražena na milijon prebivalcev, znaša 5,9 pri otrocih, starih do pet let, okrog 10 pri otrocih med 5. in 14. letom in 15 v populaciji najstnikov in mladostnikov. Pri mlajših otrocih prevladujejo NHL visoke stopnje malignosti, predvsem B-celični, pri najstnikih in mladostnikih velikocelični limfomi.

Burkitov limfom (BL) predstavlja več kot 80 % pediatričnih B-celičnih NHL. Običajno se pojavlja v trebuhu, na vratu in/ali glavi. Približno četrtnina bolnikov ima ob diagnozi znake širjenja v OŽS in v kostni mozeg. Zdravljenje je zasnovano na intenzivni pulzni kemoterapiji z uporabo več kemoterapevtikov (kortikosteroidov, antraciklinov, ciklofosfamida, visokih odmerkov metotreksata, citarabina, etopozida). BL običajno recidivira v prvem letu po zdravljenju. Difuzni velikocelični B-celični limfom (DLBCL) predstavlja 15-20 % pediatričnih B-celičnih NHL in ga običajno ugotavljamo pri najstnikih. Posebno vrsto predstavlja primarni mediastinalni velikocelični B-celični limfom (PMBL). Klinični prognostični dejavniki pri B-celičnih NHL so: stadij bolezni, serumska raven laktatne dehidrogenaze (LDH), prizadetost OŽS, zgodnji in celotni odziv na zdravljenje. Upoštevamo tudi biološke značilnosti, kot so npr. prisotnost sprememb kromosoma 13q ali preureditev MYC/8q24 pri DLBCL.

Uporaba rituksimaba pri pediatričnih B-NHL ostaja pomembno klinično vprašanje. Pilotske študije so pokazale učinkovitost in dobro prenašanje rituksimaba pri bolnikih z novoodkritim BL. Upoštevajoč dejstvo, da se s standardno kemoterapijo doseže pri pediatričnih B-NHL visok odstotek ozdravljivosti brez ali z minimalnimi dolgoročnimi stranskimi učinki zdravljenja, je uvedba rituksimaba še odprto vprašanje. Trenutno preučujejo z randomizacijsko študijo Inter-B-NHL Ritux 2010 vpliv dodatka rituksimaba protokolu LMB pri pediatričnih bolnikih z napredovalim stadijem B-NHL. Znotraj iste študije poteka tudi preučevanje vpliva različnih odmerkov etopozida, prednisona, vinkristina, ciklofosfamida, doksorubicina in rituksimaba pri bolnikih s PMBL (NCT01516580) (78).

Inovativna zdravljenja je pri pediatričnih bolnikih z B-NHL težko preučevati zaradi malega števila bolnikov z rezistentno/recidivno boleznijo. Obetavna zdravila so nova generacija protiteles in imunomodulatornih zdravil. Zelo sta obetavni monoklonski protitelesi naslednje generacije obinutuzumab (GA101) in veltuzumab (IMMU-106), usmerjeni proti B-celičnim označevalcem, vendar še nista bili uporabljeni pri pediatričnih bolnikih. Preučujejo tudi nova bispecifična protitelesa, kot so blinatumomab, CD20/CD22 ali CD20/CD74 (79). Pri odraslih bolnikih z B-NHL so opisani dobri učinki inhibitorja Brutonove tirozine kinaze, ibrutiniba v kombinaciji z rituksimabom in standardno kemoterapijo.

Pediatrične bolnike z anaplastičnim velikoceličnim NHL (ALCL) zdravimo uspešno po protokolu ALCL99. Stopnja preživetja je >90-%. Mali odstotek bolnikov ima recidiv bolezni. Pri tej skupini je zelo učinkovito zdravljenje s tedenskimi aplikacijami vinblastina v daljšem obdobju. Vinblastin je potentno imunomodulatorno zdravilo, ki spodbuja aktivnost dendritičnih celic. Potrjeno je in vitro, da vinblastin inducira nastajanje IL-1, IL-6 in IL-12, ter povzroča ekspresijo CD40, CD80, CD86 in kompleksa HLA klase II.

Brentuksimab vedotin (BV), protitelo proti CD30 antigenu, je tudi učinkovit in registriran tudi za zdravljenje bolnikov z rezistentnim/recidivnim ALCL.

Pokazana je tudi učinkovitost inhibitorja ALK krizotiniba pri pediatričnih bolnikih z rezistentnim/recidivnim ALCL. Poteka tudi klinična študija COG, ki preučuje sprejemljivost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja s standardno kemoterapijo po protokolu ALCL99 in BV ali crizotiniba pri pediatričnih bolnikih z ALCL stadij II – IV (NCT0197953).

## Literatura

1. Ching Hon Pui, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pqppo AS. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:540-549.
2. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and end results. Previous version: SEER cancer statistics review 1972-2007; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).

3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
4. Gajjar A s sod. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813-20.
5. Northcott s sod. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29:1408-1414.
6. Rudin s sod. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *NEJM* 2009; 361: 1173-8.
7. Tamburici D s sod. Survival following treatment for intracranial ependymoma: a review. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 1303-12.
8. Merchant T s sod. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009; 10:258-266.
9. Johnson RA, et al. Cross-species genomics matches driver mutations and cell compartments to model ependymoma. *Nature*. 2010;466:632-636.
10. Kilday JP, et al. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Mol. Cancer Res.* 2009;7:765-786.
11. Broniscer A. Past, present, and future strategies in the treatment of high-grade glioma in children. *Cancer Invest.* 2006; 24:77-81.
12. Broniscer A s sod. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J. Neurooncol.* 2006;76:313-319.
13. Gururangan S s sod. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3069-3075.
14. Zarghooni M s sod.. Whole genome profiling of pediatric intrinsic diffuse pontine gliomas highlight platelet derived growth factor receptor  $\alpha$  and poly (ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2010; 28:1337-1344.
15. Paugh BS s sod. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol* 2010; 28:3061-3068.
16. Armstrong GT s sod. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2011; 13:223-234.
17. Pfister S s sod. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008; 118:1739-1749.
18. Rutkowski S s sod. Treatment of early childhood medulloblastoma by

postoperative chemotherapy alone. *NEJM* 2005; 352:978–986.

19. Sanders RP s sod. High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007; 49:888–893.
20. Tekautz TM s sod. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1491–1499.
21. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *NEJM*. 2010; 362:2202–2211.
22. George RE s sod. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral - blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24:2891–6.
23. Barker E s sod. Effect of chimeric antiganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1991; 51: 144–9.
24. Yu LA s sod. Anti GD-2 antibody with GMCSF, IL-2 and izotretinoin for neuroblastoma. *NEJM* 2010; 363: 1324–34.
25. Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumor. *Arch Dis Child* 2002; 87:241–4.
26. Oberlin O s sod. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2384–2389.
27. Davicioni E s sod. Gene expression profiling for survival prediction in pediatric rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2010; 28:1240–1246.
28. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:15–34.
29. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11:184–192.
30. Meyers PA s sod. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004–2011.
31. Ching Hon Pui s sod. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:540–549.
32. Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 323: 1618–29.
33. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Healt Perpect* 2007; 115: 138–45.
34. Greaves N. Childhood leukemia. *BMJ* 2002; 324: 283–7.
35. Jazbec J, Rajić V, Karas-Kuželički N. Levkemije otroške dobe. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1–25–30.

36. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia: current status and future perspective. *Lancet Oncol* 2001; 14: 823–38.
37. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction. *Hematologica* 2005; 90: 382–90.
38. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125:3996–4009.
39. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B s sod. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998–1006.
40. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP s sod. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010; 28:4755–4761.
41. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P s sod. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): A randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 2012; 13:936–945.
42. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA s sod. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28:1467–1471.
43. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F s sod. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: Results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013; 31:2460–2468.
44. Cortes J s sod. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369: 1783–1796.
45. Loffler A s sod. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood* 2000; 95: 2098–2103.
46. Handgretinger R s sod. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011; 25: 181–184.
47. Zugmaier G s sod. A phase 1/2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 122(21): 70.

48. Barrett D s sod. Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Ann Rev Med* 2014; 65: 333–347.
49. Grupp S s sod. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509–1518.
50. Frey N s sod. T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce significant in vivo proliferation, complete responses and long-term persistence without GVHD in children and adults with relapsed, refractory ALL. *Blood* 2013; 122: 67.
51. Haso W s sod. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 121: 1165–1174.
52. Tallman M. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. *Sem Hematol* 2004; 41(2 Suppl. 4): 27–32.
53. Meshinchi S s sod. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108: 3654–3661.
54. Meshinchi S s sod. Prevalence and prognostic significance of FIt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97: 89–94.
55. Cooper T s sod. A phase I study of AC220 (Quizartinib) in combination with cytarabine and etoposide in relapsed/refractory childhood ALL and AML: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study. *Blood* 2013; 122: 624–624.
56. Inaba H s sod. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3293–3300.
57. Creutzig U s sod. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 1995; 86: 3097–3108.
58. Sievers E s sod. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3244–3254.
59. Aplenc R s sod. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in children with De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) improves Event-Free Survival (EFS) by reducing relapse risk – results from the randomized Phase III Children’s Oncology Group (COG) trial, AAML0531. *Blood* 2013; 122: 355–355.
60. Cooper T s sod. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer* 2012; 118: 761–769.
61. Hasle H s sod. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 2012; 120: 978–984.



62. Castaigne S s sod. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379: 1508–1516.
63. Stresemann C s sod. Azacytidine causes complex DNA methylation responses in myeloid leukemia. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2998–3005.
64. Annesley CE, Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol* 2015; 6:61–79.
65. Mauz-Körholz C s sod. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and Standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3680–3686.
66. Pieters RS s sod. The impact of protocol assignment for older adolescents with Hodgkin lymphoma. *Front Oncol* 2014; 4:317.
67. Harker-Murray PD s sod. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61:579–586.
68. Younes A s sod. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1812–1821.
69. Neville K s sod. Phase I/II study of brentuximab vedotin in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): interim phase (ph) I safety data. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl). Abstract 10028.
70. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–264.
71. Ansell SM s sod. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:311–319.
72. Moskowitz CH s sod. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013) [abstract]. *Blood* 2014; 124. Abstract 290.
73. Horton TM s sod. A phase 2 study of bortezomib in combination with ifosfamide/vinorelbine in paediatric patients and young adults with refractory/recurrent Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Br J Haematology* 2015; 170:118–122.
74. Percy C, Smith M, Linet M: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms, in Ries L, Smith M, Gurney J (eds): *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, SEER Program, 1999, pp 35-50.
75. Burkhardt B s sod. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131:39–49.

76. Meinhardt A s sod. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3115-3121.
77. Goldman S s sod. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group report. *Leukemia* 2013; 27: 1174-1177.
78. Dunleavy K s sod. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408-1416.
79. Goebeler M s sod. Blinatumomab (CD3/CD19 Bite (R) Antibody) results in a high response rate in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma (NHL) including mantle cell lymphoma (MCL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2011; 22:190.
80. Younes A s sod. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1019-1026.
81. Alexander S s sod. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: Results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine—A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2236-2242.
82. Le Deley MC s sod. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: Results of the randomized ALCL-99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3987-3993.
83. Tanaka H s sod. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. *Cancer Res* 2009; 69:6987-6994.
84. Pro B s sod. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2190-2196.
85. Mossé YP s sod. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic largecell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14:472-480.

# RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOŠKI FARMACIJI

Asist. Samo Rožman, mag. farm., spec.

Lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Onkološka farmacija je eno najhitreje rastočih področij farmacije, razvojne trende v bolnišnicah pa lahko razdelimo v dva večja sklopa, tehnološkega in kliničnega. Na tehnološkem področju si obetamo največ sprememb v načinu priprave in izdaje zdravil. Trenutno namreč le del parenteralnih zdravil pripravljamo v sterilnih pogojih, največkrat so to protitumorska zdravila in analgetične mešanice. Ostali del priprave poteka na bolnišničnih oddelkih, pogoji pa dostikrat niso ustrezni. Želimo si, da bi v prihodnosti vsa zdravila za parenteralen vnos pripravljali v centralizirani enoti za sterilno pripravo zdravil, pri izdelavi pa bi sodelovalo ustrezno usposobljeno osebje. Takšna priprava zdravil bi bil tudi eden izmed nujnih pogojev za vpeljavo izdaje vseh zdravil in medicinskih pripomočkov po bolnikih (angl. unit dose drug dispensing). Sistem izdaje zdravil po bolnikih omogoča največji nadzor nad uporabo zdravil, tako z vidika sledljivosti in varnosti, kot tudi z vidika ekonomičnosti. Na kliničnem področju onkološke farmacije bo največ dela treba vložiti v boljše upravljanje z zdravili. Napredek pri upravljanju z zdravili bomo dosegli zlasti z vpeljavo procesa usklajevanje zdravljenja z zdravili in farmakoterapijskimi pregledi. Usklajevanje zdravljenja z zdravili je tristopenjski postopek, katerega cilj je ugotoviti neskladja med zdravljenjem, ki ga bolnik že jemlje doma, in zdravljenjem, predpisanim v zdravstveni ustanovi. Farmakoterapijski pregled pa pomeni celostni pregled zdravljenja z zdravili, kjer med drugim preverimo ustreznost zdravljenja vseh indikacij in odsotnost kontraindikacij, ustreznost odmerjanja in načina jemanja, raziščemo prisotnost interakcij med zdravili itn. K vpeljavi teh storitev bodo največ pripomogli klinični farmacevti, zato je treba to delovno mesto čim prej sistematizirati in primerno umestiti v zdravstveni sistem.

## Uvod

Onkološka farmacija je eno najhitreje rastočih področij farmacije. Brema raka v svetu narašča, farmacevtska industrija pa velik del svojih sredstev nameni za razvoj novih onkoloških zdravil. V letu 2015 je Ameriška agencija za zdravila in hrano odobrila registracijo 66 novih zdravil, od tega kar 20 na področju onkologije. Takšni trendi pomenijo velik izziv tudi za farmacevtsko dejavnost v onkoloških bolnicah. Razvojne usmeritve onkološke farmacije v prihodnosti lahko razdelimo v dva večja sklopa, in sicer tehnološkega in kliničnega.

## Tehnološki vidik razvoja onkološke farmacije

### Centralizirana priprava sterilnih zdravil

Na tehnološkem področju si v prihodnosti obetamo največ sprememb zlasti v načinu priprave in izdaje zdravil. V slovenskih bolnišnicah večino zdravil za parenteralen vnos pripravljamo na oddelkih. Način priprave ni standardiziran, priprava dostikrat poteka v neustreznih pogojih, napake pri izdelavi je težko ugotoviti. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) imamo za pripravo protitumorskih zdravil sodobne prostore v skladu z evropskimi standardi za onkološko farmacevtsko dejavnost (QuapoS 5), trenutne kapacitete pa dopuščajo izdelavo le ene polovice vseh kemoterapij. V kratkem bomo na OIL prevzeli nove prostore za sterilno pripravo zdravil, kjer bomo lahko poskrbeli za izdelavo vseh kemoterapij, monoklonskih protiteles, zdravil v kliničnih raziskavah ter analgetičnih mešanic. Torej, najbolj kritičen nabor zdravil za parenteralen vnos bomo pripravljali v centralni enoti za sterilno pripravo zdravil, še vedno pa bo velik del zdravil narejen na pulatih in omarah oddelkov ter bolniških sob. V prihodnosti si želimo, da bi vsa zdravila za parenteralen vnos pripravljali v centralizirani enoti za sterilno pripravo zdravil. Del zdravil bi pripravljali na zalogo, del pa po potrebi za posameznega bolnika, tik pred uporabo. Izdelava bi potekala v nadzorovanih pogojih, vsako zdravilo bi imelo svoj standardiziran postopek priprave, v pripravo bi bili vključeni kadri z ustrezno izobrazbo za delo v sterilnih pogojih. S takšnimi postopki bi lahko pripravljali zdravila z najvišjo stopnjo kakovosti in varnosti. V prihodnosti si lahko obetamo tudi vpeljavo robota v pripravo parenteralnih zdravil, zlasti klasičnih citostatikov. Ti so zdravju namreč najbolj škodljivi, robot pa zagotavlja najvišjo raven varnosti izdelave nevarnih zdravil.

### Izdaja zdravil po bolniku

Na področju izdaje zdravil vse slovenske bolnišnice čaka velik izziv, in sicer prehod na izdajo vseh zdravil in medicinskih pripomočkov po bolniku (angl. unit dose drug dispensing). Izdaja zdravil po bolniku je metoda izdaje in nadzora zdravil v organiziranih zdravstvenih ustanovah, ki jo usklajuje lekarna. Poznamo različne načine izdaje zdravil po bolniku, vsem pa je skupno naslednje: zdravila se izdajo v vsebnikih za enkratno uporabo (t.i. enoodmerno pakiranje); zdravilo se izda v vsebnikih, pripravljenih za končen vnos (angl. ready-to-administer form); na oddelek se izda za največ 24 ur zdravil. Smotnost takšne izdaje zdravil je potrdilo več raziskav, saj je ta varnejša za bolnika, bolj učinkovita in ekonomsko sprejemljiva za organizacijo ter bolj učinkovita z vidika upravljanja s človeškimi viri. Ocenjeno je, da več kot 75 % ameriških bolnišnic že uporablja izdajo zdravil po bolniku. Če bomo želeli doseči izdajo zdravil po bolniku tudi v Sloveniji, bomo potrebovali zdravila, pakirana v vsebnikih za enkratno uporabo. Te lahko pripravijo v industriji ali pa jih prepakira lekarna, največkrat za to uporabljamo robote za enoodmerno pakiranje. Nujni pogoj za takšno izdajo je tudi označevanje vseh zdravil (tudi tistih enood-

mernih) s črtnimi kodami ter ustrezen informacijski sistem s čitalci črtnih kod in elektronskimi bolniškimi kartotekami. Takšen sistem omogoča, da zdravilu sledimo od prihoda v bolnišnico, izdaje ustreznemu bolniku, do vnosa ob bolniški postelji. S takšnim sistemom bi zdravstveno osebje v vsakem trenutku vedelo, katera zdravila in ob kateri uri je bolnik zaužil, povečal bi se nadzor nad zdravili, plačniku pa bi lahko sporočali natančno porabo vseh zdravil po bolniku, od tistih najcenejših do najdražjih.

## **Klinični vidik razvoja onkološke farmacije**

Na področju razvoja onkološke klinične farmacije nas v prihodnosti čaka še večji izziv. Zlasti pri upravljanju z zdravili (angl. medication management), ki po definiciji zajema vse procese preskrbe bolnikov z zdravili ter zagotavlja varno, učinkovito in racionalno uporabo zdravil, je v Sloveniji prostora za izboljšave veliko. Bolniki v zadnjem času nastopajo v vse aktivnejši vlogi, zahtevajo več informacij o svojem zdravljenju, bolj pozorni so na napake. Polifarmacija je vse pogostejša, zdravljenje dražje in kompleksnejše, zato je nujno, da se upravljanje z zdravili na vseh ravneh zdravstva izboljša.

Pri kliničnem delu upravljanja z zdravili, kot je npr. proces usklajevanja zdravljenja z zdravili, farmakoterapijski pregled, pregled interakcij med zdravili ter svetovanje bolnikom o novih zdravilih, bodo ključno vlogo igrali prav klinični farmacevti. Dejstvo pa je, da poklic kliničnega farmacevta v Sloveniji trenutno ni primerno umeščen v zdravstveni sistem, saj delovno mesto ni sistematizirano. Klinični farmacevti so zaposleni v bolnišničnih in zunanjih lekarnah, delovne naloge pa so dostikrat bolj administrativne kot klinične narave. Kliničnemu delu se farmacevti lahko posvetimo šele potem, ko so v lekarnah narejene druge nujne obveznosti, kot npr. naročilo, izdelava in izdaja zdravil in medicinskotehničnih pripomočkov. Torej, v prihodnosti si obetamo, da bo klinični farmacevt sistematizirano delovno mesto, svoje storitve pa bo nudil na vseh ravneh kliničnega dela upravljanja z zdravili. V nadaljevanju bosta predstavljeni glavni storitvi, ki bi jih klinični farmacevti radi vpeljali v vsakdanjo prakso, in za katere upamo, da bosta čez desetletje v rabi v vseh slovenskih bolnišnicah. To sta usklajevanje zdravljenja z zdravili in farmakoterapijski pregled. Opis ostalih farmacevtskih kliničnih aktivnosti, kot so izobraževanje bolnikov o novih zdravilih, priprava načrta za zdravljenje z zdravili in svetovanje ob odpustu, bi presegel okvir tega članka.

## **Usklajevanje zdravljenja z zdravili**

Ena izmed najpomembnejših storitev kliničnih farmacevtov, ki je bodo v prihodnosti deležni vsi bolniki, je sistematizirano izvajanje usklajevanja zdravljenja z zdravili. Usklajevanje zdravljenja z zdravili je pomembno tako v bolni-

šnici, npr. ob sprejemu, premestitvi in odpustu bolnika, kot tudi ob obisku osebnega zdravnika ali ob vrnitvi v dom starejših občanov. Storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili je trisopenjski proces, pri katerem najprej pridobimo bolnikovo zgodovino zdravljenja z zdravili (ZZZ), nato ugotovimo neskladja med ZZZ in predpisanim zdravljenjem, na zadnje pa v posvetu z odgovornim zdravnikom odpravimo nenamerna neskladja. Uskladitev terapije je ključna za zagotovitev varnosti bolnikov, zmanjšanje uporabe zdravstvenih storitev in napak pri zdravljenju z zdravili.

Ob sprejemu v bolnišnico bi z vsakim bolnikom opravili pogovor z namenom pridobitve ZZZ (angl. drug history). ZZZ predstavlja popolno informacijo o bolnikovem zdravljenju z zdravili pred prihodom v zdravstveno ustanovo. Pomembne so informacije tako o zdravilih, predpisanih na recept in brez recepta, kot tudi o rastlinskih pripravkih ter prehranskih dopolnilih. Pridobiti moramo podatke o preobčutljivosti na zdravila, o pojavu morebitnih neželenih učinkov, drugih težavah, povezanih z zdravili ter sodelovanju bolnika z zdravljenjem. ZZZ ne smemo enačiti z informacijo o zdravilih, ki jo v sklopu anamneze običajno pridobi zdravnik. Prvi vir informacij o ZZZ je vedno bolnik, pomagamo pa si lahko še s svojci, bolnikovim seznamom zdravil, zdravili, prinesenimi v bolnišnico, zgodovino izdaj na kartici zdravstvenega zavarovanja ali ostalo bolnikovo dokumentacijo. Tudi pri uporabi omenjenih virov moramo preveriti veljavnost informacij z bolnikom. V drugem koraku usklajevanja zdravil ugotovimo neskladja med ZZZ in terapijo, ki je bolniku predpisana. V tretjem koraku ugotovimo, ali je neskladje namerno, torej osnovano na strokovni odločitvi, ali nenamerno. Nenamerna neskladja prepoznamo kot napake v zdravljenju z zdravili in jih v posvetu z zdravnikom odpravimo. V bolnikovi dokumentaciji zabeležimo namerne spremembe v terapiji in pojasnimo razloge zanje.

## **Farmakoterapijski pregled**

Zdravljenje z zdravili je najpogostejša oblika medicinskega ukrepa. Štirje od petih ljudi nad 75 let jemljejo zdravilo na recept, 36 % pa jih jemlje štiri ali več. Po drugi strani vemo, da bolniki okoli 50 % zdravil jemljejo drugače, kot jim je bilo v začetku predpisano, skoraj 20 % bolnišničnih sprejemov pa je posledica neželenih učinkov zdravil. Farmakoterapijski pregled predstavlja temelj upravljanja z zdravili, preprečuje neželene dogodke, povezane z zdravili, in zmanjšuje stroške zdravljenja. Farmakoterapijski pregled (angl. medication review) formalno ne sodi v proces usklajevanja zdravljenja z zdravili, smiselno pa ga je opraviti pri vseh bolnikih, zlasti tistih z večjim številom zdravil ali boleznih, bolnikih z nedavno hospitalizacijo ali iz doma za ostarele in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila z visokim tveganjem. Farmakoterapijski pregled pomeni celostni pregled terapije z zdravili, kjer med drugim preverimo ustreznost zdravljenja vseh indikacij in odsotnost kontraindikacij, ustreznost odmerjanja

in načina jemanja, upoštevajoč tako ledvično kot jetrno funkcijo. Raziščemo tudi prisotnost interakcij med zdravili, kjer se osredotočimo zlasti na klinično pomembne interakcije. Pri tem je pomembno, da prisotnost morebitnih interakcij proučimo v različnih virih (npr. različne podatkovne zbirke o zdravilih, povzetek glavnih značilnosti zdravil itn.). Bolnika povprašamo tudi o jemanju zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil, o morebitnem pojavu neželenih učinkov, poskušamo ugotoviti, kakšna je aderenza jemanja zdravil. Pri farmakoterapijskem pregledu torej preverimo, ali so predpisana zdravila za določenega bolnika ustrezna, ali zdravilo izkazuje svoj učinek in ali je izbrana terapija stroškovno upravičena.

## Zaključek

Onkologija je ena izmed najhitreje razvijajočih se ved medicine, zato je nujno, da temu trendu sledijo vse dejavnosti, ki jo sestavljajo. Onkološko farmacijo v prihodnosti čakajo veliki izzivi, tako na tehnološkem kot na kliničnem področju. Na tehnološkem področju pričakujemo napredek predvsem pri izdelavi protitumorskih zdravil in ostalih parenteralnih pripravkov, kjer je treba poenotiti standarde in zagotoviti višjo raven kakovosti in varnosti priprave vseh parenteralnih zdravil. Na področju klinične farmacije je nujno izboljšanje upravljanja z zdravili, kar bi dosegli tudi z uvedbo sistematiziranega usklajevanja zdravljenja z zdravili in izvajanjem farmakoterapijskih pregledov pri izbranih bolnikih. Za izvedbo teh procesov je treba delovno mesto kliničnega farmacevta čim prej sistematizirati in primerno umestiti v obravnavo bolnikov.

## Reference

1. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. Dostopno na svetovnem spletu: [<http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/MedMisGdl-Hosp.aspx>]
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on Unit Dose Drug Distribution. Dostopno na svetovnem spletu: [<http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/DistribStUnitDose.aspx>]
3. CenterWatch. FDA approved drugs in 2016. Dostopno na svetovnem spletu: [<https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/12/oncology>]
4. Clinical Medication Review: A Practice Guide. NHS Cumbria Medicines Management Team. Cumbria, 2013.
5. European Society of Oncology Pharmacy. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary, 5th edition (QuapoS 5). ConEvent GmbH, Hamburg, 2014.

6. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr* 2011; 69:30-37
7. Hughes CM, Cadogan CA, Patton D, Ryan CA. Pharmaceutical strategies towards optimising polypharmacy in older people. *Int J Pharm* 2016; 542:360-365
8. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract* 2012; 8:344-349
9. Jančar P, Knez L, Mrhar A. Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodnih bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe. *Farm Vest* 2012; 63:133-136
10. Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71:579-585
11. Medication therapy management in pharmacy practice. Core Elements of an MTM Service Model, version 2.0. American Pharmacists Association and National Association of Chain Drug Stores Foundation. Dostopno na svetovnem spletu: [[http://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/core\\_elements\\_of\\_an\\_mtm\\_practice.pdf](http://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/core_elements_of_an_mtm_practice.pdf)]
12. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration 2014. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72:1119-1137
13. Visbecq J, Bukato F, Dagrenat I, Boisgontier M, Liebbe A. Centralised preparation of intravenous drugs in the pharmacy department: what are the options? *Eur J Hosp pharm* 2012; 19:146



# AVTORJI PRISPEVKOV ZA 29. ONKOLOŠKI VIKEND

**Simona Borštnar**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Barbara Gazić**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Kristijana Hertl**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Marko Hočevar**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Urška Ivanuš**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Janez Jazbec**

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

**Barbara Jezeršek Novaković**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Maksimiljan Kadivec**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Lidija Kitanovski**

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

**Luka Ležaić**

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

**Maja Marolt Mušič**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Srdjan Novaković**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Peter Popovič**

Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

**Maja Primic Žakelj**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Vladan Rajić**

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

**Samo Rožman**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Primož Strojani**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Vesna Zadnik**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Janez Žgajnar**

Onkološki inštitut Ljubljana

XXVIII. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

**S satelitskim simpozijem je sodeloval:  
Astrazeneca, podružnica v Sloveniji**

Drugi podporniki:

Amgen, podružnica v Sloveniji

Bayer d.o.o

Boehringer Ingelheim RCV

Eli Lilly

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson

Kefo d.o.o.

Medias International d.o.o.

Medicopharmacia

Merck

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Onkološki inštitut Ljubljana

Pfizer, podružnica Ljubljana


Pharmaswiss d.o.o.

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

Servier Pharma

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Združenje Fundacija docent dr. J. Cholewa

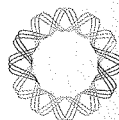


V družbi Amgen  
smo z vso skrbjo  
predanostjo  
kakovost  
in zanesljivost  
bioloških zdravil

Kontrola kakovosti in zanesljiva oskrba sta vsaj toliko pomembni kot dosežki znanstvenih inovacij.

Družba Amgen se že več kot 30 let z vso zavzetostjo, predanostjo in željo po popolnosti trudi za vsako svojih zdravil.

Za dodatne informacije obiščite [biotechnologybyamgen.com](http://biotechnologybyamgen.com), kjer najdete več podatkov o kakovosti in zanesljivosti oskrbe, ki sta tako pomembni za uspešno zdravljenje vaših bolnikov.



**BIOTECHNOLOGY  
BY AMGEN**



## INDIKACIJA:

za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate, simptomatskimi metastazami v kosteh in brez znanih metastaz v notranjih organih



# Podaljša življenje. Učinkuje na kostne metastaze.

Prvo zdravilo, ki podaljša celokupno preživetje z delovanjem na kostne metastaze.

- 30 % zmanjšanje tveganja za smrt.<sup>1</sup>
- 3,6 mesecev daljše mediano preživetje.<sup>1</sup>
- 5,8 mesecev zakasnitve do prvega simptomatičnega skeletnega dogodka.<sup>2</sup>

## KRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Xofigo 1100 kBq/ml raztopina za injiciranje pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**AKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** 1 ml raztopine vsebuje 1100 kBq (<sup>223</sup>Ra) radijevega klorida (radium Ra 223 dichloride), ki ustreza 0,58 ng (<sup>223</sup>Ra) radija na referenčni dan. Radij je v raztopini prisoten kot prosti ion. Ena viala vsebuje 6 ml raztopine (6,6 MBq (<sup>223</sup>Ra) radijevega klorida na referenčni dan), oboje snovi: voda za injekcije, natrijev citrat, natrijev klorid, klorovodikova kislina, razredčena.

**ERAPEVTSKE INDIKACIJE** Zdravilo Xofigo je indicirano za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate, simptomatskimi metastazami v kosteh in brez znanih metastaz v notranjih organih.

**ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Zdravilo Xofigo lahko dajejo le osebe, pooblaščenice za uporabo radiofarmakov v določenih kliničnih ustanovah s tistim izobrazbo, za katere je usposobljen zdravnik podal oceno. Režim odmerjanja zdravila Xofigo je aktivnost 55 kBq na kg telesne mase in sicer kot 6 injekcij v tedenskih intervalih. Zdravilo Xofigo je za intravensko uporabo. Zdravilo se injicira počasi (običajno do 3 minute). Intravenski dostop ali kanilo je treba pred vsako injiciranjem zdravila Xofigo izprati z izotonično raztopino za injiciranje, ki vsebuje 0,9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 % raztopina).

**NEŽELJENE POVZETKE NI ZNANIH KONTRAINDIKACIJ** za uporabo zdravila Xofigo.

**POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Supresija kostnega mozga: pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo, so poročali o supresiji kostnega mozga, predvsem o trombocitopeniji, nevropeniji, levkopeniji in pancitopeniji. Zato je treba pri bolnikih ovrednotiti izvide hematoloških preiskav na začetku zdravljenja in pred vsakim odmerkom zdravila Xofigo. pred vsako uporabo mora biti absolutno število nevtrofilcev (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$  in vrednost hemoglobina  $\geq 10,0 g/dl$ . pred naslednjo uporabo mora biti ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Če se te vrednosti v 6 tednih po zadnji uporabi zdravila Xofigo (tj. s standardni negi ne izboljšajo, se lahko zdravljenje z zdravilom Xofigo nadaljuje le po skrbni oceni koristi in tveganj). Bolnike z znaki zmanjšane zerve kostnega mozga, tj. po predhodni citotoksični kemoterapiji in/ali unanemijem obsevanju (EBRT, external beam radiation therapy) ali bolnikov rakom prostate z napredovalim difuznim kopčenjem v kosteh (EOD4, superscane), je treba zdraviti previdno. V klinični študiji III. faze so pri teh bolnikih opazili povečano incidenco hematoloških neželenih učinkov, kot sta nevropenija in trombocitopenija. Varnost in učinkovitost citotoksične kemoterapije po zdravljenju z zdravilom Xofigo nista bili dokazani. Omejeni podatki kažejo, da so imeli bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi zdravila Xofigo, podoben hematološki profil kot bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi placeba. Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis:

Varnosti in učinkovitosti zdravila Xofigo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom niso preučevali. Ker se zdravilo Xofigo izloča s blatom lahko sevanje poslabša akutno vnetno črevesno bolezen. Zdravilo Xofigo se lahko pri bolnikih z akutno vnetno črevesno boleznijo uporabi le po skrbni oceni tveganja in koristi. **Kompresija hrbtnjače:** pri bolnikih z nezdravljeno grozečo ali ugotovljeno kompresijo hrbtnjače je treba pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo dokončati standardno nego, kot je klinično indicirano. **Zlomi kosti:** pri bolnikih z zlomi kosti je treba zlorabi pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo ortopedsko oskrbeti. **Osteonekroza čeljusti:** pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati in zdravilom Xofigo, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti. V študiji III. faze so poročali o primerih osteonekroze čeljusti pri 0,67 % (4/600) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xofigo, v primerjavi z 0,33 % bolnikov (1/301), ki so prejeli placebo. Vendar so vsi bolniki z osteonekrozo čeljusti predhodno ali sočasno uporabljali difosfonat in predhodno prejeli kemoterapijo. **Sekundarne maligne neoplazme:** zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju je lahko povezano z večjim tveganjem za raka in prirojene okvare. Se zlasti se lahko poveča tveganje za osteosarkom, mielodisplastični sindrom ter levkemijo. V klinični preskušanih z do triletnim spremljanjem bolnikov niso poročali o rakavih boleznih, povzročenih z zdravilom Xofigo. **Pomožne snovi z znanim učinki:** odvisno od uporabljenega volumna lahko zdravilo vsebuje do 2,35 mmol (54 mg) natrija na odmerku. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

**NEŽELJENI UČINKI** *zelo pogosti:* trombocitopenija, driska, bruhanje, navzeja, *pogosti:* nevropenija, pancitopenija, levkopenija, reakcije na mestu injiciranja; *občasni:* limfopenija.

**Način izdajanja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. Imetnik dovoljenja za promet: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Nemčija. Za nadaljnje informacije o zdravilu Xofigo, se lahko obrnete na: Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana

Verzija: 4/2016

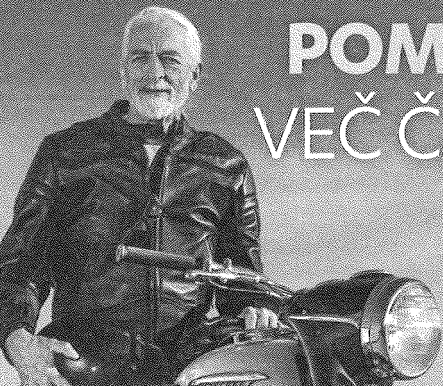
Referenci: 1. Xofigo® ( (<sup>223</sup>Ra) radijev klorid) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–223.

**Xofigo**  
(<sup>223</sup>Ra) radijev klorid









# POMEMBNO JE IMETI VEČ ČASA ZA ŽIVLJENJE

**OPAZITE RAZLIKO**

Pri bolnikih z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate

UTRUJENOST

ZYTIGA skupaj s prednizonom **zmanjšuje utrujenost** po zdravljenju s kemoterapijo in ne povzroča utrujenosti pri bolnikih, ki so se zdravili z deprivacijo androgenov.<sup>6,7</sup>

MOTNJEV DELOVANJU ŽIVČNEGA SISTEMA

O motnjah v delovanju živčnega sistema in psihičnih motnjah med zdravljenjem z zdravilom ZYTIGA niso poročali.<sup>8</sup>

86%

Kar 86 % bolnikov je ocenilo, da se med zdravljenjem z zdravilom ZYTIGA in prednizonom počutijo **manj odvisne od pomoči drugih**.<sup>9</sup>

## SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE ZDRAVILA:

Ime zdravila: ZYTIGA 250 mg tablete. Kakovostna in količinska sestava: 250 mg abirateronacetata; pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat. **Indikacije:** uporaba skupaj s prednizonom ali prednizonom za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate pri odraslih bolnikih, ki nimajo ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana. ter pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetaxelom. **Odmerjanje:** priporočeni odmerek 1.000 mg (štiri 250 mg tablete v enem odmerku), 10 mg prednizona ali prednizolona/dan, najmanj dve uri po obroku. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic je potrebna previdnost. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilo učinkovino ali katero koli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah, huda okvara jeter. **Posebna opozorila:** pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezno kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba omejiti hipertenzijo, zastajanje tekočin in odpraviti hipokaliemijo. Če se kadarkoli med zdravljenjem pojavi huda hepatotoksičnost, moramo prekiniti zdravljenje in ga ne smemo ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresom ter po njem indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate (odpornim proti kastraciji) lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje. Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije nista bili dokazani. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laposno obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1 mmol (oziroma 27,2 mg) natrija na odmerek (v štiri tablete), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Pri bolnikih, ki se

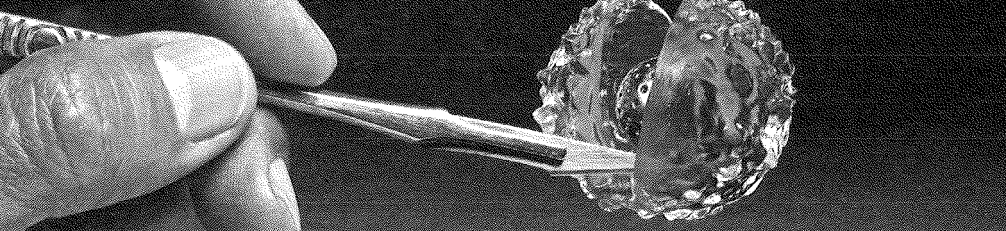
zdravijo z zdravilom ZYTIGA, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatio/rabdomiolizo, je potrebna previdnost. Zaradi tveganja manjše izpostavljenosti zdravilu ZYTIGA se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. Interakcije: zdravila ne smete jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistih z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Med zdravljenjem se izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali ravnanja z zdravilom nositi zaščitne rokavice. V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. **Neželene učinke:** okužba sečil, sepsa, adrenalna insuficienca, hipokaliemija, hipertrigliceridemija, srčno popuščanje, angina pectoris, aritmija, atrijska fibrilacija, tahikardija, miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT, hipertenzija, alergijski alveolitis, driska, dispneja, zvišana koncentracija ALT, AST, izpuščaji, miopatija, rabdomioliza, hematurija, periferni edemi, zlomi. **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavnik v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Smartinska cesta 53, Ljubljana. **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 09. 11. 2016.

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

Literatura: 1. Moul JW, Dawson N. Cancer Invest 2012;30: 1–12. 2. Sullivan PW, et al. Qual Life Res 2007; 16: 571–5. 3. Scher HI, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 3695–704. 4. WHOQOL. Measuring quality of life. 1997. Dostopno na: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf). 5. Janssen Pharmaceutica NV. Prostate Cancer: Living, not just surviving. Results of a pan-European survey of prostate cancer patients, caregivers and healthcare professionals. 2015. Dostopno na: <http://www.janssen-emea.com/hpsc/reports/Living-prostate-cancer>. 6. Rathkopf DE, et al. Eur Urol 2014; 66: 815–25. 7. Sternberg CN, et al. Ann Oncol 2013; 24: 1017–25. 8. Povzete glavni značilnosti zdravila Zytiga 250 mg tablete. 9. Naim AB, et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl) abstr 16102

KER TEGA NE MORETE NAREDITI...

# JE TU ZYDELIG®



## Pro zdravilo v svojem razredu, peroralni zaviralec PI3Kδ<sup>1,2</sup>

Zdravilo Zydelig je indicirano v kombinaciji s monoklonskim protitelesom p CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom) za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL):<sup>2</sup>

- ki so se pred tem vsaj enkrat zdravili ter
- kot zdravilo prve izbire ob prisotnosti delcije 17p ali mutacije TP53 pri bolnikih za katere ni primerno nobeno drugo zdravljenje.

**ZYDELIG je indiciran kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodvisnim na dve predhodni obliki zdravljenja.<sup>2</sup>**

Literature: 1. Hermon S, Chen D, Gordon AL, Wagner A, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase- $\delta$  inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukaemia by antagonising intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood*. 2010; 116: 2078-2084. 2. Povzete glavni značilnosti zdravila Zydelig. September 2016.

### SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ZYDELIG

**Ena zdravila V Zydelig 100 mg filmsko obložena tableta. **Kokostvina in kolikostvina sestava:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg izeleliza. Pomolno snovi s znanim učinkom. Ena tableta vsebuje 0,1 mg barvila svetlo rjave rumeno FCC (E10). Za celoten seznam pomolnih snovi glejta SmPC za zdravilo Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Zydelig je indicirano v kombinaciji s monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom) za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so se pred tem vsaj enkrat zdravili ter kot zdravilo prve izbire ob prisotnosti delcije 17p ali mutacije TP53 pri bolnikih, za katere ni primerno nobeno drugo zdravljenje. Zdravilo Zydelig je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodvisnim na dve predhodni obliki zdravljenja. **Omejiljenje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Zydelig je 150 mg peroralno dvakrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali neprejemljive toksičnosti. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasnou ustaviti, če se pojavi povečanje aminotransferaze 3. ali 4. stopnje ali izpuščaji 3. ali 4. stopnje. Ko in vedno hitro vrnite na 1. ali nižjo stopnjo, se lahko zdravljenje nadaljuje s kombinacijo 100 mg dvakrat na dan. Če se ta dogodek ne pojavi ponovno, se lahko odmerek po prvici kože-kože zdravila ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan. Če se ta dogodek ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom Zydelig začasnou ustaviti, dokler se vednost ne vrne na 1. ali nižjo stopnjo, nato hitro se po prvici zdravila nadaljuje z jemanjem 100 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasnou ustaviti, če se pojavi driska/koliitis 3. ali 4. stopnje. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba pri svemu na pne-monitis začasnou ustaviti. Ko je pne-monitis mimi in če je ponovno zdravljenje ustrezno, se lahko razmisli o nadaljnjem zdravljenju z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasnou ustaviti pri bolnikih s absolutnem številom nevtrofilcev (ANC) pod 500 na mm<sup>3</sup>. Pri starejših bolnikih hitrost (v odstotkih) za biopne, zmerno ali hudo ledvično vlogo odmerka ni treba posebej prilagajati. Hitrosti postopkov za priporočeni pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Varost in učinkovitost zdravila Zydelig pri otrocih, starih do 18 let, je nista bili dokazani. Postopki ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Zydelig je za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, da naj pogoltno celo tableto. Filmsko obložene tablete ne sme žvečiti ali zdrobiti. Filmsko obložene tablete se lahko jima s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katere koli pomožne soor. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravljenje z zdravilom Zydelig se ne sme vzeti pri bolnikih s lakiranimi ali znaki prisotne osteoporoze. **Interakcije:** glivljenja ali virusne okužbe. Pri izdelovalcu so se pojavile rane in smrtne okužbe, vključno s oportunističnimi okužbami, kot sta pljučnica in jo povzročata Pneumocystis jirovecii (PCP), in okužba s citomegalovirusom (CMV). Vsi čas zdravljenja z izdelovalcem in v obdobju 2 do 6 mesecov po prelinčni terapiji je treba vsim bolnikom dajati profilaktično za PCP. Trajanje profilakse po zdravljenju mora biti odvisno od znanosti prazisa in lahko vsebuje dajanje tevnega bolnika, kot sta zdravilo z zdravilom z kolikostvino in doloženimi drugimi. Pri bolnikih s pozitivno serologijo za CMV na začetku zdravljenja z izdelovalcem ali pri bolnikih z negativni znaki zgodovine okužbe s CMV se priporoča izvajanje rednih kliničnih in laboratorijskih pregledov za okužbo s CMV. Pri bolnikih, ki so se zdravljeni z izdelovalcem, se je med zdravljenjem najpogreva na 3. ali 4. stopnje, vključno s febrilno nevrolozijo. V kliničnih študijah z izdelovalcem so opazili povečanje ravni ALT in AST na 2. ali višje (> 5 x ULN). Premeni budeja z izdelovalcem povečana količina se so pojavila relativno pozno (povprečno po 2-4 tedna zdravljenja), včasih s hitem postopanjem, vendar so mimi v nekaj tednih po znebitvi odmerka in dodaten simptomatskem zdravljenju (npr. zdravilo proti vnetju, kot je enterični bismutid). V kliničnih študijah z izdelovalcem so poročali o primernih pne-monitisih. Poročila so s Ste-ens-Johnsonovim sindromom (SJS) in tolečni epidermalni nekrolizo (TEN) s smertnim izidom, ki so bili povezani s kombinacijo zdravila Zydelig, povezanosti s tiste sindroma. Pri svemu na SJS ali TEN je treba izdelovalcu nemudoma prelinčni in bolnika ustrezno zdraviti. Izpostavljenosti izdelovalcu se lahko zmanjša pri točnosti uporabi in uporabi CYP3A, kot so iflankin, fenitoin, benzoflazon (vključno z zdravilom) ali karbamazepin (vključno z zdravilom) ali sifalidom, GS-56373, je mečan zaviralec CYP3A4. Za več informacij o medsebojnem delovanju izdelovalca z zdravili, ki jih**

CYP3A presnavlja glivlje SmPC za zdravilo Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete. Pri bolnikih z okvaženim delovanjem jeter se priporoča intenzivna spremljanja ne-želentih učinkov, saj je pričakovano, da bo izpostavljenost pri teh bolnikih povešana, zlasti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. **Izdelovalca niso preučili pri bolnikih s kroničnim jetrnim hepatitisom, vključno z virusnim hepatitisom.** Zenske v rodni dobi morajo med jemanjem izdelovalca in do 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo. **Zdravilo Zydelig vsebuje zdravilno snovno rumeno FCC (E10), ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Izeleliza se primarno presnavlja s pomočjo aldehidne oksidaze in v manjšem obsegu s pomočjo CYP3A in glukuronitacije (UGT1A1). Njegov primarni presnovni izdelovalca, GS-56373, ni farmakološki aktivna. **Izdelovalca ni GS-56373 sta substrata P-gp in BCRP.** Primarni presnovni izdelovalca, GS-56373, je mečan zaviralec CYP3A, za podrobnejši opis mečanih medsebojnih delovalca izdelovalca in sočasno dajanja zdravil, ki so substrati CYP3A, glivlje SmPC za zdravilo Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete, ki so substrati CYP3A, glivlje SmPC za zdravilo Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete, ki so substrati CYP2C8 (vključno s ter zdravili, ki so substrati induktivnih encimov (sulfarim, fenitoin, S-mentoloni). **Tveganja za zaviranje P-gp v prebavilih,** ki bi lahko povzročilo večjo izpostavljenost substratov, običajnih za zdravilo P-gp, kot je doberstan etilol, ni mogoče izključiti. **Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Zenske med jemanjem zdravila Zydelig in le 1 mesec po prenehanju zdravljenja ne smejo zanositi. Zdravilo Zydelig ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. **Med zdravljenjem z zdravilom Zydelig je treba prenehati s dojenjem.** Podatki v vsilju izdelovalca na plodnost pri ljudeh niso na voljo. **Ne-želentih učinkov:** Oseba ne-želentih učinkov terapiji na dveh študijah 3. faze (študija 312 OIB in študija 312 OIB) in šestih študijah 1. in 2. faze. Ne-želentih učinkov zdravila, s katerimi so poročali z izdelovalcem svemu ali v kombinaciji s monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom), zelo pogosti (≥ 1/10), okužba (vključno s pljučnico, povzročena s Pneumocystis jirovecii, in okužba s CMV), ne-želentna driska/koliitis, povečanje transaminaze, izpuščaji, preliksa in povečanje trigliceridov, pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), pne-monitis, občutki (1/1000 do < 1/1000), redki (≥ 1/10000 do < 1/10000): Ste-ens-Johnsonov sindrom/okusna epidermalna nekroza.****

**Način in režim predpisanja ter izdaja zdravila:** Ro/Spoc- Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. Zdravilna specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnik.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6EP, Velika Britanija.

**Datum zadnje revizije besedila:** 9/2016

**Va za zdravilo se izvaja dodatna spremljanje varnosti.** Poročanje o domnevnih ne-želentih učinkih zdravila po ločeni dovoljenju za promet, je pomembna. Onemogoča svetlo strojno spremljanje razmer med koristimi in tveganji zdravila. Zdravstvenim delavcem naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem ne-želentem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks + 386 (0) 434 76 46, e-pošta farmakovigilanca@ukc-lj.si.

Prej predpisovalnim predstavitelju celoten povzedek glavni značilnosti zdravila.

Za več morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavitelju imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Medicopharmacia, d.o.o., Varovskova 72, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefon: 01 5986 860.

**Datum priprave gradiva:** oktober 2016.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.



© 2016 Gilead Sciences Europe Ltd. Vse pravice zaščitene. Gilead, logo Gilead in Zydelig so blagovne znamke Gilead Sciences, Inc.



Onkologija



## Medicino usmerjamo na nove poti

V Novartisu izkoriščamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave informacije: november 2016

ONC-CA-11.4/16-SI

# Vsak dan šteje

za bolnike z napredovalim  
karcinomom ledvičnih celic



28. september

15. december

30. april

2. avgust

Jesenski festival

Zimske počitnice

Družinsko srečanje

Začetek kuharskega tečaja

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SSUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg trde kapsule  
Sestava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg sunitiniba (v obliki sunitinibijevoga malata). Indikacije: Zdravljenje neizrežljivega/infalli metastatskega malignega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) pri odraslih, če zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ali neprenosljivosti ni bilo uspešno. Zdravljenje napredovalega/metastatskega karcinoma ledvičnih celic (mRCC) pri odraslih. Zdravljenje neizrežljivega in metastatskega, dobro diferenciranega nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), katoli gre za napredovanje bolezni pri odraslih (izkušnje z zdravilom Sutent kot zdravilom brez izbire so omejene). Omedrjanje in način uporabe: Terapijo mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. GIST in mRCC: Priporočeni odmerek je 50 mg peroralno enkrat na dan, 4 tedne zapored; temu sledi 2-tedenski premor (shema 4/2), tako da celotni cikelus traja 6 tednov. pNET: Priporočeni odmerek je 37,5 mg peroralno enkrat na dan, brez nacrtovanega premora. Prilaganje odmerka: Odmerek je mogoče prilagajati v povečanih po 12,5 mg, upoštevaje individualno varnost in prenosljivost. Pri GIST in mRCC dnevni odmerek na sme preseči 75 mg in ne sme biti manjši od 25 mg; pri pNET je največji odmerek 50 mg na dan, z možnimi prekinitvami zdravljenja. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 je treba odmerek ustrezno prilagoditi. Pediatrska populacija: Varnost in učinkovitost sunitiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Starejši (≥ 65 let): Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti. Okvara jeter: Pri bolnikih z jetrno okvaro razreda A in B po Child-Pughu prilagoditev odmerka ni potrebna; pri bolnikih z okvaro razreda C sunitinib ni bil preizkušen, zato njegova uporaba ni priporočljiva. Okvara ledvic: Prilaganje začetnega odmerka ni potrebno, nadaljnje prilaganje odmerka naj temelji na varnosti in prenosljivosti pri posameznem bolniku. Način uporabe: Zdravilo Sutent se uporablja peroralno, bolnik ga lahko vzame s hrano ali brez nje. Če pozabi vzeti odmerek, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan. Kontraindikacije: Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Bolezni kože in tkiv: obarvanje kože, gangrenozna piodermia (običajno izgine po prekinitvi zdravljenja), hude kožne reakcije (multiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)). Če so prisotni znaki EM, SJS ali TEN, je treba zdravljenje prekiniti. Krvavitve v prebavilih, dihilih, sečilih, možganih; najpogostejše epistaksa; krvavitve tumorja, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antiokagulantni, se lahko redno sprejmeta celotna krvna slika (trombociti), koagulacijski faktorji (PT / INR) in opravi telesni pregled. Bolezni prebavil: poleg diareje, navzee/burhanja, bolečine v trebuhu, dispneje, stomatitisa/bolečine v ustih in ezofagitisa tudi hudi zapleti (včasih s smrtnim izidom), vključno z gastrointestinalno perforacijo. Hipertenzija: pri bolnikih s hudo hipertenzijo, ki ji ni mogoče urediti z zdravili, je priporočljivo začasno prenehanje zdravljenja. Hematološke bolezni: zmanjšanje števila nevtrofilcev, trombocitov, anemija. Bolezni srca in ožilja: srčno-žilni dogodki, vključno s srčnim popuščanjem, kardiomiopatijo, miokardno ishemijo in miokardnim infarktom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom; sunitinib povečuje tveganje za pojav kardiomiopatije; previdna uporaba pri bolnikih s tveganjem za te dogodke, ali ki so to dogodke imeli v preteklosti. Podaljšanje intervala QT: previdna uporaba pri bolnikih z znano motnjo podaljšanja intervala QT; tistih, ki jemljejo antiaritmike ali zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT, in tistih z relevantno, že obstoječo srčno boleznijo, kardiolodji ali elektrolitskimi motnjami. Venski in arterijski tromboembolični dogodki; arterijski včasih s smrtnim izidom. Trombotična mikroangiopatija (TMA): TMA, vključno

s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom, v nekaterih primerih z odpovedjo ledvic ali smrtnim izidom. Dogodki na dihalih: dispneja; plevralni izliv, pljučna embolija ali pljučni edem; redki primeri s smrtnim izidom. Moteno delovanje ščitnice: bolnike je treba med zdravljenjem rumsko spremljati glede delovanja ščitnice vsake 3 mesece. Pancreatitis, tudi resni primeri s smrtnim izidom. Hepatotoksičnost: nekateri primeri s smrtnim izidom. Holecistitis, vključno z alkaloznim in emfiemskim holecistitisom. Delovanje ledvic: primeri zmanjšanega delovanja ledvic; odpovedi ledvic infali akutne odpovedi ledvic, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Fistula: če nastane fistula, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. Oteženo celjenje ran: pri bolnikih, pri katerih naj bi bil opravljen večji kirurški poseg, je priporočljivo začasno prekinitve zdravljenja s sunitinibom. Osteonekroza čeljusti: pri sočasni ali zaporednem dajanju zdravila Sutent in intravenskih bisfosfonatov je potrebno previdnost; invazivni zobozdravstveni posegi predstavljajo dodatni dejavniki tveganja. Preobčutljivost/angioedem. Motnje okušanja. Komulacije: obstajajo poročila, nekatera s smrtnim izidom, o preskovanosti s konvulzijami in radiološkimi znaki sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije. Sindrom lize tumorja, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Okužbe: hude okužbe z ali brez nevtropenije (okužbe dihal, seči, kože in sepsa), vključno z nekaterimi s smrtnim izidom; redki primeri nekrotizirajočega fasciitisa, vključno s prizadetošjo presredka, ki so bili včasih smrti. Hipoglikemija: če se pojavi simptomatska hipoglikemija, je treba zdravljenje s sunitinibom začasno prekiniti. Pri sladkornih bolnikih je treba redno preverjati raven glukoze v krvi in, če je treba, prilagoditi odmerek antiidiabetika. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: (Študije so izvedli le pri odraslih.) Zdravila, ki lahko zvečajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (ketokonazol, ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin ali sok grenivke). Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, Hypericum perforatum oz. Šentjanževka). Plodnost, nosečnost in dojenje: Zdravilo Sutent ne smejo uporabljati tudi nosečnice in tudi ne pri ženskah, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcije, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z zdravilom Sutent ne zasojijo. Ženske, ki jemljejo zdravilo Sutent, ne smejo dojeti. Neključni izsledki kažejo, da lahko zdravljenje s sunitinibom poslabša plodnost samcev in samic. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: Sutent lahko povzroči omotico. Neželeni učinki: Najbolj resni neželeni učinki (nekateri s smrtnim izidom) so: odpoved ledvic, srčno popuščanje, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija in krvavitve (npr. v dihalih, prebavilih, tumorju, sečilih in možganih). Najpogostejši neželeni učinki (ki so se pojavili v randomiziranih preskušanjih) so: zmanjšan tek, motnje okušanja, hipertenzija, utrujenost, prebavne motnje (npr. diareja, navzea, stomatitis, dispneja in burhanje), sprememba barve kože in sindrom palmarno-plantarne eritridisidestezije. Med najbolj pogostimi neželenimi učinki so tudi hematološke motnje (nevtropenija, trombocitopenija, anemija in levkopenija). Ostali zelo pogosti (≥ 1/10) neželeni učinki so: hipotroidizem, nespečnost, omotica, glavobol, dispneja, epistaksa, kašelj, bolečina v trebuhu, zaprtje, izpuščaji, spremembe barve las, suha koža, bolečina v udi, artralgija, bolečina v hrbtu, vnetje sluznice, edem, pikresija. Način in režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. Imeti lahko dovoljenja za promet: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. Datum zadnje revizije besedila: 25.02.2016

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.





# XALKORI® - prvi zaviralec ALK odobren za 1. linijo zdravljenja napredovalega ALK pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka 1

ALK = anaplastična limfomska kinaza

## BISTVENI PODATKI IZ POZVETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule

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

**Sestava in oblika zdravila:** Ena kapsula vsebuje 200 mg ali 250 mg krizotiniba. **Indikacije:** Prva linija zdravljenja odraščalih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven. Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim NSCLC, ki je ALK pozitiven. Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ROS1 pozitiven. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora zavesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Preverjanje prisotnosti ALK in ROS1:** Pri izbiri bolnikov za zdravljenje je treba pred zdravljenjem opraviti točno in validirano preverjanje prisotnosti ALK ali ROS1. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljenega odmerka ne sme vzeti. **Prilagoditve odmerka:** Glede na varnost uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka zdravila na 200 mg dvakrat na dan, če je potrebno še nadaljnje zmanjšanje, pa znaša odmerek 250 mg enkrat na dan. Za prilagajanje odmerkov pri hemotoksičnosti (povečanje vrednosti AST, ALT, bilirubina; ILD; pnevmonitis; podaljšanje intervala QTc; bradikardija; boleži oči) toksičnosti glejte pregledniki 1 in 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Okvna tveganja:** Pri blagi in zmerni okvni zdravljenje treba izvajati previdno, pri hudi okvni se zdravilo ne sme uporabljati. **Okvna ledvic:** Pri blagi in zmerni okvni prilagajanje začetnega odmerka ni priporočeno. Pri hudi okvni ledvic (ki ne zahteva peritonealne dialize ali hemodialize) je začetni odmerek 250 mg poročalo enkrat na dan; po vsaj 4 tednih zdravljenja se lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Starejši bolniki (U 65 let):** Prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltni cele, z nekaj vode, s hrano ali brez nje. Ne sme se jih zdrobiti, raztopiti ali mlati. Izogibati se je treba uživanju grenik, grenikavnega soka ter uporabi šentjanžveke. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na krizotinib ali katerikoli pomožni snov. Huda okvna jetra. **Posobna opozorila in previdnostni ukrepi:** Določanje statusa ALK in ROS1: Pomembno je zbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izogneva lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom. **Hepatotoksičnost:** V kliničnih študijah so poročali o hepatotoksičnosti, ki je po povzročilo zdravilo (vključno s primeri s smrtimi izidom). Delovanje jetra, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na teden in kot je klinično indicično. Pozitivne preverjanja morajo biti posebejše pri povečani vrednosti stopnje 2, 3 ali 4. **Intersticijski bolezen pljuč (ILD)/**

**pnevmonitis:** Lahko se pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna ILD/pnevmonitis. Bolezni s simptomi ILD/pnevmonitisa, je treba spremljati, zdravljenje pa prekiniti ob sumu na ILD/pnevmonitis. **Podaljšanje intervala QTc:** Opazili so podaljšanje intervala QTc. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc v anamnezi ali predispozicijo, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QTc, pri bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba krizotinib uporabljati previdno; potrebno je redno spremljanje EKG, elektrolitov in delovanja ledvic; preiskavi EKG in elektrolitov je treba opraviti čimhitreje uporabi prvega odmerka, potem se priporoča redno spremljanje. Če se interval QTc podaljša za 60 ms ali več, je treba zdravljenje s krizotinibom začasno prekiniti in se posvetovati s kardiologom. **Bradikardija:** Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (lahko se razvije več tednov po začetku zdravljenja); izogibati se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo; pri simptomatski bradikardiji je treba prilagoditi odmerek. **Srčno popuščanje:** Poročali so o hudi, življenjsko nevarni ali smrtni neželjeni učinku srčnega popuščanja. Bolnike je treba spremljati glede pojavnosti znakov in simptomov srčnega popuščanja in ob pojavu simptomov zmanjšati odmerjanje ali prekiniti zdravljenje. **Nevtropenija in levkopenija:** V kliničnih študijah so poročali o nevtropeniji, levkopeniji in febrilni nevtropeniji; spremljati je treba nepopolno krvno sliko (pogostejše preiskave, če se opažajo abnormalski stopnje 3 ali 4 ali če se pojavijo zvišana telesna temperatura ali okužba). **Perforacija v prebavilih:** V kliničnih študijah so poročali o perforacijah v prebavilih, v obdobju trženja pa o smrtih pri smrtnih perforacijah v prebavilih. **Krizotinib je treba pri bolnikih s tveganjem za nastanek perforacije v prebavilih uporabljati previdno, bolniki, pri katerih se razvije perforacija v prebavilih, se morajo prenehati zdraviti s krizotinibom; bolnike je treba opozoriti o prvih znakih perforacije in jim svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom. **Vplivi na ledvice:** V kliničnih študijah so opazili zvišanje ravni kreatinina v krvi in zmanjšanje očistka kreatinina. V kliničnih študijah in v obdobju trženja so poročali tudi o odpovedi ledvic; akutni odpovedi ledvic, primeri s smrtimi izidom, prijavili, ki so zahtevali hemodializo in hiperkalciemijsko stopnjo 4. **Vpliv na jetra:** V kliničnih študijah so poročali o izpadu višnega pojavnosti 4 z izgubo vida. Če se na novo pojavi huda izguba vida, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti oftalmološki pregled. Če so močne vida ledvotratne ali se poslabšajo, je priporočilo oftalmološki pregled. **Histološka presaksa, ki ne nakazuje adenokarcinoma:** Na vpliv so omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK in ROS1 pozitiven in ima histološko značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma, vključno s sluzničastoceličnim karcinomom (SC). **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravilo, ki lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi (možni zaviralci CYP3A4, P-gp, atazanavir, indinavir, nefelavir, ritonavir, salvarsol, trikozonavir, tetrazonavir, vorikonazol, vortekonavir, klavotromon, tretinoenolamidon), tudi grenik in grenikov sok; zdravilo, ki lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi (možni induktorji CYP3A4, P-gp, karbamazepin, fenobarbital, fenofibrat, rifamicin, šentjanževka). **Zmerni induktorji CYP3A4, npr. evlavenz in****

# XALKORI®

KRIZOTINIB

rifabutin. Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni (midazolam, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivati ergot alkaloidov, fenitoin, pimozid, kinidin, sifloksim, teofilom, buspiron, evlavenz, peroralni kontraceptivi, raltegravir, trimektin, morfin, nalokson, digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin, melfornin, prokainamid). Zdravila, ki podaljšujejo interval QTc ali ki lahko povzročijo torsades de pointes (antiaritmiki skupine Ia (kinidin, disopiramid), antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, butilid), metadon, cisaprid, moxifloksacin, antiplastični). Zdravila, ki povzročajo bradikardijo (nedidrobnocelični zaviralci kalcijevih kanalčkov (verapamil, diltiazem), antagonist adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, gvanfacin, digoksin, mofekalin, antiholinesteraze, pirokaripin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (veja tudi za moške). Zdravilo lahko škoduje plodu in so ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Matere naj se med jemanjem zdravila dojeva izogibajo. Zdravilo lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Lahko se pojavijo simptomatska bradikardija (npr. sinopna, ortostatska hipotenzija), močnejše vida ali utrujenost; potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Najresnejši neželeni učinki so bili hepatotoksičnost, ILD/pnevmonitis, nevtropenija in podaljšanje intervala QTc. Najpogostejši neželeni učinki (U 25 %) so bili motnje vida, navzea, diareja, bruhanje, edem, zaprtje, povečane vrednosti transaminaz, utrujenost, pomikavanje optične optične in neuropatija. Ostali zelo pogosti (U 1/10) boleloki neželeni učinki so: nevtropenija, anemija, levkopenija, disgezija, bradikardija, bolečina v trebuhu in izpuščaji. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 25.08.2016

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Vir 1:** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xalkori, 23/11/2015



NOVO



Cilja na 2 potvrdena nastanka CINV\* v 1 odmerku  
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno preprečevanje CINV!

# En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje\*

**Akynzeo**  
netupitant/palonosetron  
**MOČ SINERGIJE<sup>4</sup>**

\* CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting  
[slabost in bruhanje] povzročena s kemoterapijo

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014. Jul;25(7):1328-33.
2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014. Jul;25(7):1340-46.
3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014. Jul;25(7):1333-39.
4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014. Jan 5;722:26-37.
5. Akynzeo SmPC, junij 2016
6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012. Aug 15; 687(1-3):25-30

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

### Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule (netupitant/palonosetron)

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE** Pri odraslih za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatinu za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERNIŠKE IN NAČINI UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa zdravilnih učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Varnost in učinkovitost Akynzeo pri pediatricni populaciji nista bili dokazani. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzeo pri bolnikih s končnim stadijem bolezi ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja 9 po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesa po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov 5-HT<sub>3</sub> samih ali v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninem sindromu. Ker Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT<sub>3</sub>, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Teža zdravila ne smejo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije. Ne smejo ga uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo zdravilne učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu.

Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. Akynzeo vsebuje sorbitol in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomankanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide

ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanosit med zdravljenjem z Akynzeom. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki se niso imele menovage. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do en mesec po njem. Akynzeo je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem z Akynzeom in še 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzeo z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi Akynzeo in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeom je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etoposidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamid po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu in drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzeo upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzeo z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost, sočasnem dajanju z močnimi spodbujalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočena previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin), ker in vitro podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksonom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin, ker podatki in vitro kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEŽELNI UČINKI** Pogosti (≥1/100 do <1/10): glavobol, zaprtje, utrujenost. Občasni (≥1/1000 do <1/100): nevropatija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrioventrikularni blok prve stopnje kardioskopaja, motnja prevojanja, hipertenzija, kolcanje, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napačenje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT na elektrokardiogramu. Redki (≥1/10.000 do <1/1.000): cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokalemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezijski, konjunktivni, zamegljen vid, aritmija, atrioventrikularni blok druge stopnje, kračni blok, popuščanje mitralne zaklopke, miokardna ishemija, ventrikularne ekstrasistole, hipotenzija, disofagija, obložen jezik, bolečina v hrbtu, občutek vročine, nekardialna bolečina pasnega koša, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfataza Mi9 v krvi, depresija segmenta ST na elektrokardiogramu, nenormalen segment ST na elektrokardiogramu zvišan troponin. **Vsta ovojnine in vsebina:** Škatla z eno kapsulo v pretisnem omtoku iz aluminija. **Režim izdaje:** Pri Imetnicki dovoljenju za promet: Helsinn Birex Pharmaceuticals LTD, Damastovost Mulhuddart, Dublin 15, Irska AKY-062016

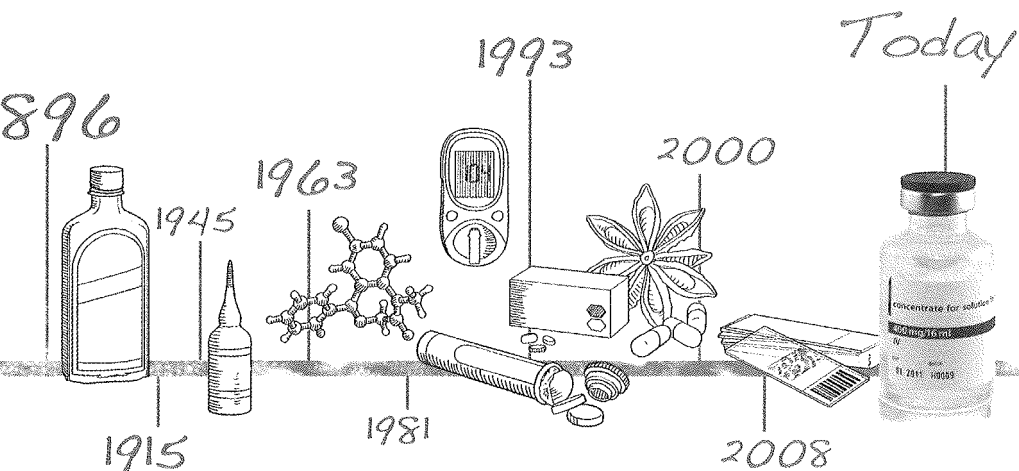
Pred predpisovanjem in uporabo zdravila prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost!  
AKY0816-02, avgust 2016

**PharmaSwiss**  
Choose More Life!

Odposlaven za izdajo v Slovenijo  
PharmaSwiss d.o.o., Brodski Št. 1236 Trzin  
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 283 38 11

**HELSINN**  
Building quality cancer care together



*Za boljše življenje.  
Že vse od 1896.*

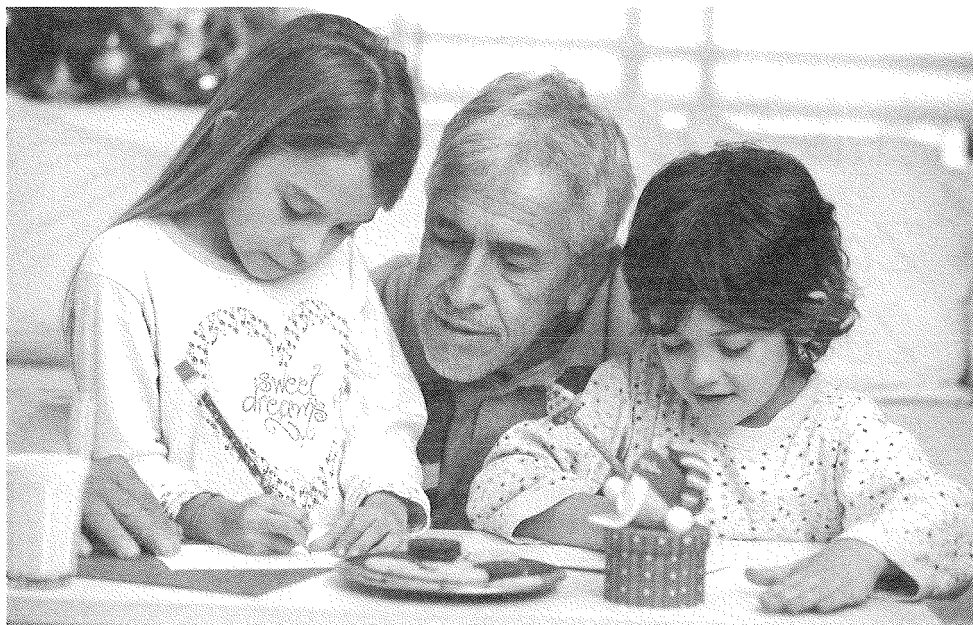
Tradicija napredka znanosti in  
medicine. Včeraj, danes in jutri.





Servier in **Oncology** and  
**Hematology** Care

Excelling in science,  
**transforming patients' lives**

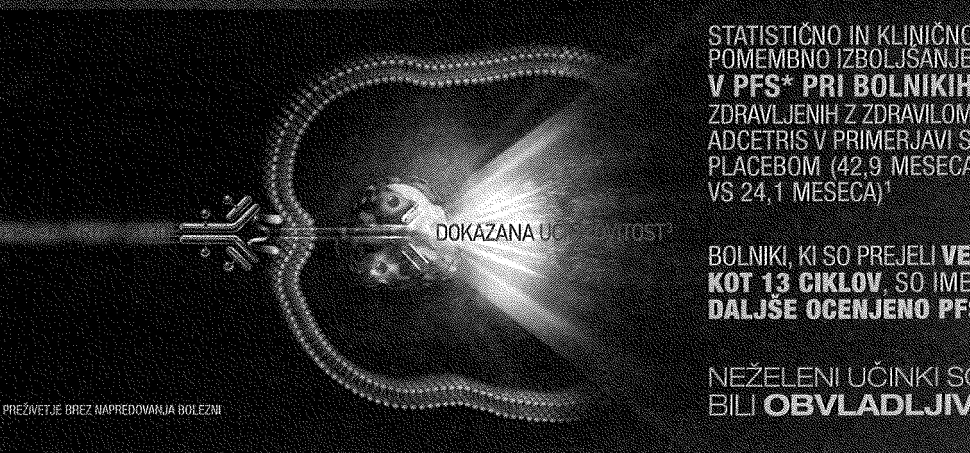


Find out more about us on  
[www.servier-oncology.com](http://www.servier-oncology.com)

Več informacij je na voljo pri:  
SERVIER Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana,  
tel: 01 563 48 11, [www.servier.si](http://www.servier.si)



**AVLJENJE ODRASLIH BOLNIKOV S CD30+  
KLIMOVIM LIMFOMOM S POVEČANIM TVEGANJEM  
DVITVE ALI NAPREDOVANJA BOLEZNI PO ASCT<sup>1</sup>**



DOKAZANA UČINOST<sup>2</sup>

STATISTIČNO IN KLINIČNO  
POMEMBNO IZBOLJŠANJE  
**V PFS\* PRI BOLNIKI  
ZDRAVLJENIH Z ZDRAVILOM  
ADCETRIS V PRIMERJAVI S  
PLACEBOM (42,9 MESECA  
VS 24,1 MESECA)<sup>1</sup>**

**BOLNIK, KI SO PREJELI VEČ  
KOT 13 KILOV, SO IMELI  
DALJŠE OČENJENE PFS<sup>2</sup>**

**NEŽELENI UČINKI SO  
BILI OBVLADLJIVI<sup>1</sup>**

PREŽIVETJE BREZ NAPREDOVANJA BOLEZNI

Skraven povečev glavnih značilnosti zdravila Adcetris ▼ (brentuksimab vedotin)  
Pred predpisovanjem prebrajte celoten povezetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

**Farmacevtska oblika:** 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
**Terapevtske indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refraktarnim CD30+ Hodgsonim limfomom (HL) po presnitvi avtomatskih matičnih celic (ASCT), po vsaj dveh prejšnjih zdravljenjih, ko ASCT ni zadostna kemoterapija na podlagi v postev kot celotni zdravljenje. Zdravljenje odraslih bolnikov z CD30+ HL s povečanim tveganjem ponovitve ali napredovanja bolezni po ASCT.  
**Zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refraktarnim sistemskim anaplaznim velkokoničnim limfomom (sALCL). Omejevanje in način uporabe:** Zdravilo Adcetris se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika. Ni linei toksičnosti z uporabo zdravil prvega reda. Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 20-minutne infuzijske infuzije vsake 3 tedne (če je telesna masa bolnika večja od 100 kg, se v izračunu odmerka lehta uporabiti vrednost 169 kg). Zdravljenje se mora nadaljevati do nastopajočih bolnih ali nesprejemljivih toksičnosti. Bolniki, pri katerih se bolne zdravilne učinkovine ali izboljšajo, morajo prejeti najmanj 8 ciklov in do največ 16 ciklov. Omejevanje za ponovno vsebovo zdravljenje pri bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim HL, ali sALCL. Ni so prejšnjemu zdravljenju. Pri enaki pripravkovni dozi odmerka. Pri bolnikih s HL s povečanim tveganjem ponovitve ali napredovanja po ASCT. Ni se zdravljenje moralo začeti po okrevanju od ASCT na osnovi klinične preskušnje. In bolniki naj prejmejo do 16 ciklov. Alternativno se zdravljenje lahko uvede tudi v zadnjem odmerku. Ki ga je bolnik prenašal. Pred aplikacijo vsakega odmerka tega zdravila je treba prenesti celotno koso silko bolnika. Bolnike je treba nadzorovati med infundiranjem zdravila in po njem. Za natančno glade rekonstrukcije in načina uporabe zdravila glejte poglavje 6.6 v SmPC-u. **Prilagoditve odmerka:** Če se med zdravljenjem razvije nevrotoxicnost, je je treba uravnavati z odložitvijo odmerka (glejte SmPC). Če se med zdravljenjem pojavi ali poslabša periferna senzorčna ali motorna nevrotoxicnost, bo odmerkov moralo treba odložiti ali zmanjšati ali zdravljenje prekiniti (glejte SmPC). **Ovara ledvic ali jeter:** Podatkov o uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni na voljo. Starostniki (≥ 65 let): Početnik ni odvisen. Podatkovna populacija (≥ 18 let): Podatkov ni na voljo. V predkliničnih študijah so opazili uporabo ledvičnega konformnosti. Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali kateri koli navedeno pomožno snov. Kombinacija uporabe brentuksimab vedotina in zdravila Adcetris povzroča pljučno toksičnost. **Posebej opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih, ki so zdravljeni z zdravilom Adcetris pred infundiranjem z več redni kemoterapijo, so opozorila o progresivni multiplakni lezencekvalitativni (PML). Bolnike je treba skrbno nadzirati glede nastanka novih ali poslabšanja obstoječih maršalnih, kognitivnih ali vidnih simptomov ali simptomov, ki lahko vključujejo PML. V primeru kakršnega koli sumu na PML, je treba uporabiti zdravilo Adcetris začasno prekiniti. Če se diagnoza PML potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Adcetris trajno prekiniti. Pri bolnikih, ki so se zdravlili z brentuksimab vedotinom, so poročali o pojavi občutnega paronezije, vključno s smrtimi okoli. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojavnosti ali poslabšanja že obstoječih občutnih vseh. V primeru pojavljanja občutnega občutnega paronezije je treba zdravljenje z brentuksimab vedotinom ustaviti. Pri bolnikih, ki so se zdravlili z brentuksimab vedotinom, so poročali o signalih občutnih učinkov na vidu. Vročna povzročena z brentuksimab vedotinom serijo ni bila ugotovljena, vendar pa tega povzročila za glava ni mogoče izključiti. V primeru pojavnosti novih ali

poslabšanja že obstoječih vidnih simptomov (npr. kašelj, dispneja) je nemudoma lehta uvedla ustrezna diagnostične postopke in bolnika ustrezno zdraviti. Poročili so o resni občutkih, kot so pljučnica, stafilokokna bakteremija in herpes zoster ter o oportunističnih okužbah, kot so pljučnica in oronka kandidoza. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati glede pojavnosti močnih resnih in oportunističnih okužb. Poročili so tudi o takojšnjih in zakasnelih reakcijah, povezanih z infundiranjem, kot o anafilaktičnih reakcijah. Bolnike je treba med infundiranjem in po njem skrbno nadzirati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje zdravila Adcetris takoj in trajno ustaviti. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba z infundiranjem prenehati (glejte SmPC). Pri bolnikih s hitro proliferirajočimi tumorji in z veliko tumorsko obremenitvijo obstaja nevarnost za sindrom tumorske lete. Te bolezni je treba skrbno nadzirati v zdravju po najboljši medicinski praksi. Zdravilo Adcetris lahko povzroči periferno nevrotoxicnost, ki je v večini primerov ustrezno. Bolnike je treba natančno nadzirati glede simptomov nevrotoxicnosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nova ali poslabša občutna periferna nevrotoxicnost, bo morala treba odmerka zdravila Adcetris odložiti ali zmanjšati ali zdravljenje prekiniti (glejte SmPC). Pri zdravljenju z zdravilom Adcetris se lahko pojavijo namena, trombotična in nevrotoxicnost 3. ali 4. stopnje. Za prilagoditve odmerka v primeru usrednjene gnetje SmPC. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojavnosti zvišane telesne temperature. Če se pojavi febrilna nevrotoxicnost, je je treba zdravljenje po najboljši medicinski praksi. Če se pojavi Stevens-Johnsonov sindrom, je treba zdravljenje z zdravilom Adcetris prekiniti in ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih, ki so se zdravlili z zdravilom Adcetris, so poročali o gastrointestinskih težavah, vključno z občutljivo črevesno, febrilno, enterokolitisom, nevrotoxicnim kolitisom, erozijo, ulkustom, perforacijo in krvavitvijo, z nekaj smrtimi izidi. Pri zdravljenju z zdravilo Adcetris so poročali o hepatokoličnosti v obliki zvišanih vrednosti ALT in AST. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi usrednjeno gnetje, je treba skrbno spremljati vrednosti glukoze v serumu in po potrebi uvedli ustrezno zdravljenje. Zmena ali huda okvara ledvic in moke koncentracije albumina v serumu lahko vplivajo na celotni EMAC (glejte SmPC). Zdravilo Adcetris vsebuje najvišje 2,1 mmol (ali 47 mg) natrija na odmerku. Početnik, naseštetost in okvare. Podatkov o uporabi zdravila Adcetris na odmerku. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 30 dni po končanem zdravljenju uporabiti učinkovite kontracepcije. Ni podatkov o tem, ali se brentuksimab vedotin ali njegovi presnovni izdelki v materino mleko. Tveganja za objemno nevrotoxicno/okvare na otroku. Poročili so o poslabšanju blagijskih in zadrževanju zdravila Adcetris povzročajočih taksidromov tekoščin. Lahko pa bi vplivalo tudi na glavnost možnih. **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Pri sočasni uporabi zdravila Adcetris in močnin zaviralov CYP3A4 in P-gp, ki je heterozonni, se lahko poveča pojavnost nevrotoxicnosti. Pri sočasni uporabi rifamicina, močnega induktorja CYP3A4, se glazerna izpostavitvenost zdravila Adcetris ni spremeni. Vendar pa se je izpostavitvenost EMAC zmanjšala. Pri sočasni uporabi midazolama, substrata za CYP3A4, se presovna močninost ni spremeni, zato se ne pričakuje, da bi se pri sočasni uporabi zdravila Adcetris spremeni izpostavitvenost zdravilom, ki so presovna v encimi CYP3A4. Neželene učinke: Zelo pogosti (≥ 10%): Ovara, občutna zgoraj obeh, nevrotoxicnost, periferna senzorčna nevrotoxicnost, periferna motorna

nevrotoxicnost, kašelj, dispneja, driska, navzea, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, alopecija, slabost, maligija, artralgijski, artralgije, mialgija, prekaša, reakcija, povezane z infundiranjem in zmanjšanje telesne mase. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): suhost v ustih, herpes zoster, pljučnica, herpes simplex, anemija, trombotična hiperglicemija, omotica, demielinacijska polinevropatija, lupušča in bolečina v trebuh. **Občasi (≥ 1/10.000 do < 1/1.000):** Oronka kandidoza, pljučnica, ki jo povzroča Pneumocystis jirovecii, stafilokokna bakteremija, sindrom tumorske lete in akutni paroneziti. **Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000):** Stevens-Johnsonov sindrom. Namena (povzročena iz zapornih podatkov ni mogoče oceniti): Progresivna multiplakna lezencekvalitativna lezencekvalitativna, febrilna nevrotoxicnost in anafilaktična reakcija. Resni neželene učinke zdravljenja pri bolnikih v študiji 2. faze so bili: nevrotoxicnost, trombotična, zaprtost, driska, bruhanje, zvišana telesna temperatura, periferna motorna in periferna senzorčna nevrotoxicnost, hiperglicemija, demielinacijska polinevropatija, sindrom tumorske lete in Stevens-Johnsonov sindrom. **Posebna navodila za shranjevanje:** Vialo shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C), zaščiten pred svetlobo. Po rekonstrukciji raztopite je nastojna dozovno kemično in fizično stabilna 24 ur pri temperaturi od 2 °C-8 °C. **Datum priprave besedila:** julij 2016. **Naslov izdajatelja:** H. Števančič d.o.o. **Dovoljenje za promet z zdravilom:** EU/1/12/704/001, line in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharma AS, Daxdalvej 10, 2630 Taastrup, Danska. **Dodatne informacije:** Takeda Oncology, Podružnica Slovenija, Dalninska ulica 2, Ljubljana, tel: 059 982 480.

Adcetris® je registrirana blagovna znamka Miltenium Pharmaceuticals Inc.

Zdravilo Adcetris je v Evropi prejelo pozitivno dovoljenje za promet. Podrobno dovoljenje za promet se lada za zdravilo, ki upolnjuje še neopredeljena zdravilna in medicinska potreba bolnikov. Če kvasi zdravilno dostopnost zdravila za interese javnega zdravja odobna Država, ki lada za zdravilo, do 48 ur po potrditvi do odobnih postopkov. Evropska agencija za zdravila bo vsi enaki čini poravnati pregledala nove podatke o zdravilu Adcetris. Če bo potrebno, bo posodobljeni tudi povezetki glavnih značilnosti zdravila.

- REFERENCE:**  
1. Moskowitz CH, et al. *Lancet* 2015; 385(9939): 1833-1822.  
2. Sweetland M, et al. *Poster Presented at ASCO, 2015*. Abstract number 3172.  
3. Skraven povezetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris - julij 2016.

Za podroben profil neželenih učinkov zdravila Adcetris in medsebojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povezetek glavnih značilnosti zdravila. O katerem koli domnevno neželtem učinku zdravila ali zlorabi poročati na: Univerzitetni center Ljubljana, Intenza klinika, Center za zdravila, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: +386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## 29. Onkološki vikend

### Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje

Breme raka v svetu narašča, rak kot vzrok smrti pa marsikje že prevzema prvo mesto. Zato je razumljivo, da je onkologija eno najhitreje razvijajočih se področij medicine. To dokazuje primerjava stopnje razvoja s pogledom nazaj za desetletje ali dve. Enako lahko pričakujemo, da bo onkologija v bližnji prihodnosti v marsičem drugačna od današnje, obrise pa lahko že napovemo.

Namen letošnjega Onkološkega vikenda je udeležencem predstaviti **trende razvoja na izbranih področjih in poizkušati napovedati prihodnost onkološke stroke**. V prezasedenosti z vsakdanjim rutinskim kliničnim delom je zelo težko slediti razvoju že na enem področju in še težje ohraniti uvid v prihajajoče spremembe. Udeleženci bodo tako na krajšem strokovnem srečanju lahko pridobili informacije o smereh razvoja zelo različnih področij onkologije in si tako ustvarili predstavo, kako bo njihovo delo videti čez desetletje.

### NAVODILA AVTORJEM

Predavatelji so dolžni pripraviti pregled predavane snovi, ki ga bomo izdali v zborniku Onkološkega vikenda. **Prispevke je treba poslati do 17. oktobra 2016** v Word dokumentu ge. Ameli Duratović Konjević na e-naslov: [aduratovic@onko-i.si](mailto:aduratovic@onko-i.si). Organizacijski odbor si pridržuje pravico, da kadar je to potrebno, avtorjem predlaga vsebinske, slovnične in stilistične spremembe.

**Avtorji naj se pri pripravi svojih prispevkov držijo spodnjih usmeritev:**

1. Kratek opis trenutno uveljavljenih principov, metod in tehnik na področju, ki ga predstavljajo.
2. Predstavitev najpomembnejših raziskovalnih vprašanj na svojem področju.
3. Predstavitev obetavnih raziskav, tehnik ali načinov obravnave bolnikov, za katere lahko pričakujemo, da bodo čez desetletje v vsakodnevni rabi.
4. Ocena, v čem in v kakšni meri bodo pričakovane novosti izboljšale obravnavo bolnikov oziroma izhode zdravljenj.
5. Ocena sprememb zdravstvenega sistema, ki jih bodo pričakovane spremembe zahtevale
6. Po presoji avtorja še drugi pomembni vidiki.

- 
- Sestavek naj bo napisan z dvojnimi razmikom, **dolg 5-10 (A4) tipkanih strani** (vključujoč literaturo).
  - Sestavek naj bo napisan kot pregledni članek.
  - Vsak sestavek mora vsebovati **Povzetek** (do 250 besed) in na koncu **Zaključek**.
  - Naslov prispevka naj bo čim krajši in čim bolj informativen.
  - Polno(a) ime(na) avtorja(jev) naj bo pod naslovom skupaj z naslovom inštitucije, kjer je avtor zaposlen:

Janez Janko<sup>1</sup>, Lojze Rome<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut, Oddelek za tumorsko biologijo, Zaloška 2, 1105 Ljubljana,

<sup>2</sup>Pediatrična klinika, Oddelek za interno medicino, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana

- Vse kratice je treba obrazložiti, ko se prvič pojavijo v tekstu.
- Ilustracije in tabele morajo biti jasno označene s pripadajočimi naslovi (pri tabelah naslovi in pri ilustracijah podnaslovi).
- Citirane literature ni treba navajati v tekstu, ampak kot **Viri in literatura** na koncu sestavka.
- Navedena literatura v poglavju **Viri in literatura** naj bo citirana po vankuver-skem načinu:

članki

Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. Radiol lugosl 1990; 24: 417-21.

poglavje v knjigi

Squire J, Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. The basic science of oncology. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.

knjiga

Rubin P, ed. Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.

- Naslove revij krajšamo tako, kot določa Index Medicus.
- Navajamo imena vseh avtorjev, razen če jih več kot 6, kjer navajamo samo imena prvih treh in zaključujemo z "et al.". Če je citirani prispevek v slovenščini zaključujemo z "in ostali".

ISBN 978-961-6071-99-4



9 789616 071994