

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

IN

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

35. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

UMETNA INTELIGENCA V ONKOLOGIJI IN SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Portorož, GH Bernardin
10. in 11. maj 2024

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

35. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

UMETNA INTELIGENCA V ONKOLOGIJI

IN

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM

PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Portorož, GH Bernardin

10. in 11. maj 2024

KOLOFON

35. ONKOLOŠKI VIKEND

(Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, S. Borštinar, K. Plantosar, V. Škrbec

Strokovni odbor:

J. Žgajnar, A. Perhavec, B. Perić, M. Hočevar, I. Ratoša, S. Borštinar

Jezikovni pregled:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva

in

Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

250 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir, do.o., Ljubljana, maj 2024

CIP - KATALOŽNI ZAPIS O PUBLIKACIJI

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006:004.89(082)

616-006-082.8(082)

ONKOLOŠKI vikend (35 ; 2024 ; Portorož)

35. onkološki vikend : umetna inteligenca v onkologiji in spremljanje bolnikov z rakom po zaključenem zdravljenju : zbornik : Portorož, GH Bernardin 10. in 11. maj 2024 / [organizatorja] Kancerološko združenje SZD in Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki J. Žgajnar, A. Duratović Konjević]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2024

ISBN 978-961-7029-82-6 (Onkološki inštitut)

COBISS.SI-ID 193984771

VSEBINA

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA – POROČILO ZA LETO 2023	5
Sonja Tomšič, dr. med., prof. Janez Žgajnar, dr. med., Katarina Plantosar, mag. Amela Duratović Konjević, Katarina Torkar in prof. Branko Zakotnik	
UMETNA INTELIGENCA V ONKOLOGIJI	10
OSNOVE UMETNE INTELIGENCE	10
doc. dr. Andrej Studen, univ. dipl. fiz.	
NAPOVEDOVANJE NEŽELENIH UČINKOV PRI IMUNOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA NA PODLAGI SLIK FDG-PET	17
asist. Katja Strašek, mag. med. fiz., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.	
PREPOZNAVANJE OGRŹENOSTI ZA RAKA DOJK NA MAMOGRAFSKIH SLIKAH	24
asist. Źan Klaneček, mag. med. fiz., doc. dr. Andrej Studen, univ. dipl. fiz., dr. Katja Jarm, dr. med., doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med., Miloš Vrhovec, dr med., prof. dr. Robert Jeraj, univ. dipl. fiz.	
ZGODNJE ODKRIVANJE TVEGANJA NENALEZLJIVIH BOLEZNI PRI BOLNIKIH Z RAKOM DOJKE NA PODLAGI UMETNE INTELIGENCE (PROJEKT ARTILLERY)	30
prof. dr. Tomaž Vrtovec, univ. dipl. inž. el., asist. Luka ŠkrliĹ	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU	38
SPREMLJANJE BOLNIKOV V ONKOLOGIJI – ZAKAJ, KAJ IN KDAJ	38
prof. dr. Marko Hočevlar, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM DOJK	44
doc. dr. AndraŹ Perhavec, dr. med., Simona Borštnar, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PROSTATE	51
doc. dr. TomaŹ Smrkolj, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVESIA IN DANKE	58
dr. Irena Oblak, dr. med., Aleksandra Grbič, dipl. m. s., univ. dipl. org.	
SPREMLJANJE BOLNIC Z GINEKOLOŠKIMI RAKI	64
prof. dr. Darja Arko, dr. med.	

SPREMLJANJE BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM	71
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM ŠČITNICE	78
dr. Nebojša Glumac, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI	83
Urška Rugelj, dr. med.	
SPREMLJANJE POZNIH POSLEDIC PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU, MLADOSTI IN MLADI ODRASLI DOBI	88
Urška Rugelj, dr. med.	
SPREMLJANJE BOLNIKOV Z DEDNIMI RAKI	94
doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.	

POROČILO DRŽAVNEGA PROGRAMA OBVLADOVANJA RAKA ZA LETO 2023

Sonja Tomšič, Janez Žgajnar, Katarina Plantosar, Amela Duratović Konjević, Katarina Torkar in Branko Zakotnik

Uvod

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je strateški dokument, ki vključuje aktivnosti za celovito obvladovanje raka v Sloveniji. Vzpostavljenega imamo od leta 2010, trenutno je v veljavi strateški dokument, ki ima načrtovane aktivnostmi in cilje za obdobje 2022-2026. DPOR potrjuje Vlada Republike Slovenije, je v pristojnosti Ministrstva za zdravje, od leta 2022 pa je v upravljanju na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI), kjer manjša ekipa skrbi za koordinacijo in podporo vsem aktivnostim ter za komuniciranje. V nadaljevanju so na kratko povzete ključne aktivnosti s področja upravljanja DPOR in doseganja ciljev DPOR 2022-2026 v Sloveniji. Podrobnejše poročilo je na voljo na spletni strani www.dpor.si, zavihek »Aktualno«, »Zapisniki in letna poročila« ali preko QR kode na koncu tega prispevka.

Poročilo o aktivnostih v letu 2023

Koordinacija in upravljanje DPOR

Strukture, ki pomembno prispevajo k izvajanju aktivnosti DPOR, so: nadzorni svet DPOR, strokovni svet DPOR, strokovne skupine DPOR za različna področja in najpogostejše rake ter DPOR skupina predstavnikov izvajalcev. V letu 2023 so bile na novo vzpostavljene tri strokovne skupine: za družinsko medicino, za onkološko paliativno oskrbo ter za raka pri mladostnikih in mladih odraslih, ki so nastale na pobudo aktualnih izzivov v družbi. Vse nove in že vzpostavljene strukture so izvedle številne sestanke, zapisniki ključnih struktur so na voljo na spletnem mestu DPOR, aktivnosti ostalih pa se odražajo v doseženih ciljih, opisanih v nadaljevanju ali v letnem poročilu.

Že več let ima DPOR vzpostavljeno spletno mesto (www.dpor.si), kjer so objavljene različne uporabne informacije s področja raka, vključno s povezavami do gradiv za strokovnjake in bolnike, drugih zdravstvenih inštitucij ter nevladnih organizacij, ki delujejo na področju raka v Sloveniji. V letu 2023 smo spletno mesto oblikovno in vsebinsko posodobili, objavili smo 40 novičk s področja raka, katere uporabniki prejmejo tudi preko mesečnih novičnikov DPOR. S šestimi sporočili za javnost smo

opozarjali ali se odzivali na aktualna dogajanja v Sloveniji, aktivno pa smo sodelovali tudi v dogajanjih s področja raka na nivoju EU, kjer se aktivnosti izvajajo v skladu z zastavljenimi cilji Evropskega načrta za boj proti raku, sprejetega v letu 2021. Aktivnosti DPOR smo predstavili tudi na različnih srečanjih doma in v tujini.

Pod okriljem DPOR so bila v letu 2023 izvedena štiri srečanja, ki so bila namenjena povezovanju med različnimi akterji ter kot podpora ciljem DPOR, to so bila: strokovni posvet zdravstvenih strok o novih priporočilih EU za presejalne programe za raka, 1. DPOR dan in okrogla miza o paliativni oskrbi v sodelovanju s Slovensko tiskovno agencijo. V letu 2023 smo okrepili tudi sodelovanje z nevladnimi organizacijami, ki so pomemben partner DPOR, ter tako zasnovali redno letno srečanje s predstavniki društev bolnikov z rakom in drugimi nevladnimi organizacijami.

Ključne aktivnosti za doseganje ciljev DPOR 2022-2026 v letu 2023

V letu 2023 so se odvijale aktivnosti na vseh področjih, ki jih pokriva DPOR – primarna preventiva, sekundarna preventiva – zgodnje odkrivanje in presejanje, diagnostika, zdravljenje, celostna rehabilitacija, onkološka paliativna oskrba, raziskovanje, izobraževanje in spremljanje kakovosti obravnave in bremena raka.

Eno izmed področij z veliko aktivnosti v letu 2023 je bilo področje novih presejalnih programov za raka. Državna komisija za presejanje je objavila dokumente za vlaganje pobud za nove presejalne programe, z organizacijo strokovnega posveta pa smo povezali vse pomembne deležnike in tako zastavili začetne korake k novim presejalnim programom za pljučnega raka in raka prostate. Strokovni skupini, ki v ciljnih raziskovalnih projektih pripravljata strokovna izhodišča za ti dve presejanji, izhajata iz strokovnih skupin DPOR. V letu 2023 se je nadaljeval mednarodni projekt EUROHELICAN – preprečevanje raka želodca z iskanjem in zdravljenjem okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, pričel pa se je še en mednarodni projekt na tem področju, projekt TOGAS. Oba projekta pilotno preizkušata iskanje in zdravljenje okužbe s *H. pylori*, rezultat bodo prispevali k pripravi mednarodnih priporočil za programe primarne preventive raka želodca.

V presejalnem programu ZORA se je pričel pilotni projekt, ki bo preizkusil spremembo presejalne politike, vključno z uvedbo tekočinske tehnologije, v presejalnem programu DORA je bila pripravljena izhodiščna analiza stanja kot podlaga načrta za širitev starostne skupine za vabljenje v program, Program Svit pa je v decembru 2023 objavil posodobljene strokovne smernice za zagotavljanje kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke, ki uvaja spremembe glede obravnave skupin oseb z nizko ogroženostjo za rak debelega črevesa in danke ali brez ogroženosti ter oseb s srednjo ali visoko ogroženostjo.

Veliko pozornosti smo v letu 2023 posvetili tudi vključevanju družinske medicine v Državni program obvladovanja raka in sodelovanju med primarno in

sekundarno/terciarno ravno zdravstva. Dogovorjeno je bilo večje sodelovanje pri prihodnjih pripravah priporočil za obravnavo različnih rakov, za družinske zdravnike bodo pripravljene smernice za zgodnjo diagnostiko in napotovanje na primarni ravni, prav tako je predvidena krepitev sodelovanja na področju celostne rehabilitacije in paliativne oskrbe ter z že obstoječimi strukturami na primarni ravni, to so obravnave v referenčnih ambulantah, centrih za krepitev zdravja in centrih za duševno zdravje. Aktivnosti so se že pričele.

V letu 2023 je bil na področju tobaka pripravljen, v letu 2024 pa že potrjen, dopolnjen in spremenjen zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov, kjer so najpomembnejši ukrepi s področja prepovedi značilnih arom v novih ogrevanih tobačnih izdelkih in elektronskih cigaretah. To bo zmanjševalo predvsem privlačnost teh izdelkov med mladostniki in otroci, kjer je uporaba v porastu.

Na normativnem področju so se v letu 2023 intenzivno odvijale tudi aktivnosti za pripravo zakonodaje za t. i. pravico do pozabe, ki bo ozdravljenim bolnikom z rakom prinesla enake možnosti pri sklepanju pogodb za finančne in zavarovalne produkte. Sprejeta je bila Tehnična smernica za graditev – zaščita pred radonom v stavbah. V letu 2023 je bila pripravljena tudi analiza vpliva radona na pojavljanje pljučnega raka, katere rezultati bodo predstavljeni v letu 2024 skupaj z javnomnenjsko raziskavo glede zaznavanja tveganja zaradi radona.

Precepljenost proti HPV v šolskem letu 2022/23 je bila na najnižji ravni do sedaj, zato so se že pričele izvajati okrepljene aktivnosti za spodbujanje cepljenja. V šolskem letu 2023/24 se cepljenje proti HPV izvaja tudi pri fantih v dveh dodatnih generacijah (1. in 3. letnik srednje šole). Na novo je bil pripravljen letak, nastala je nova knjižica Blazno resno o HPV.

Na evropskem nivoju smo sodelovali v aktivnostih za pripravo priporočil za zaščito pred solariji. V Sloveniji pa je bila izvedena anketa o odnosu do zagorelosti in obiskovanju solarijev, ki je pokazala, da je potrebno preventivne aktivnosti še okrepiti.

Na področju zgodnje diagnostike je bila v letu 2023 izvedena nabavo novih PET-CT aparatov, s čimer se je dostopnost na področju slikovne diagnostike nekoliko izboljšala, v letu 2023 je bil dosežen tudi dogovor o pridobitvi lastnega ciklotrona v Sloveniji, kar bo omogočalo neodvisnost pri dobavi izotopov. Projekt naj bi bil realiziran do leta 2026.

Strokovne skupine za najpogostejše rake so pripravile kazalnike kakovosti obravnave, ki jih bodo spremljali klinični registri, ki delujejo v okviru Registra raka RS. Na podlagi teh podatkov bomo lahko identificirali morebitne odklone in možnosti za izboljšavo onkološke zdravstvene oskrbe.

Za tesnejše povezovanje med različnimi bolnišnicami, ki obravnavajo bolnike z rakom, je ožja ekipa DPOR pričela z regijskimi obiski, izvedena sta bila obiska v Splošni bolnišnici dr. Franca Derganca v Novi Gorici in v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC)

Maribor. Obiski so namenjeni seznanjanju z onkološko dejavnostjo v regiji in bolnišnici ter pogovorom o načrtu vzpostavljanja mreže izvajalcev onkološke dejavnosti, ki zagotavljajo visokokakovostno obravnavo za vse bolnike. Izvajalci onkološke dejavnosti bodo morali zagotavljati ustrezen nabor storitev, strokovnjakov in prostorske pogoje, kar se bo spremljalo preko kazalnikov kakovosti za inštitucije. Na področju zdravstvenih delavcev je trenutno že zaznati zlasti pomanjkanje patologov, potrebna bo krepitev internistične onkologije v regijskih bolnišnicah, področje zdravstvene nege že kaže primanjkljaje, prav tako bo potrebno kadrovsko okrepiti paliativno oskrbo, klinično psihologijo, fizioterapijo, klinično dietetiko in socialno delo. Tako OI Ljubljana kot UKC Maribor se trenutno soočata s hudo prostorsko stisko. Za izboljševanje prostorskih pogojev so v UKC Maribor že pričeli z gradbenimi deli, ki bodo predvidoma zaključena konec leta 2025, OI Ljubljana pa je v letu 2023 pridobil gradbeno dovoljenje za širitev na obstoječi lokaciji, ki bo vsaj srednjeručno omilila prostorsko stisko.

Veliko aktivnosti je potekalo tudi na področju onkološke paliativne oskrbe, ki se sicer vključuje v splošno paliativno oskrbo. Timi paliativne oskrbe delujejo v okviru programa Mobilni paliativni timi v petih regijah, vzpostavljajo pa se še v treh bolnišnicah. Paliativna oskrba na vseh ravneh se mora v Sloveniji okrepiti, predvsem kadrovsko, in biti dostopna v vseh regijah. Na OI Ljubljana Oddelek za akutno paliativno oskrbo deluje kot stacionarni učni center za druge ustanove. Slovensko združenje za paliativno in hospic oskrbo aktivno izvaja izobraževanja o osnovnih znanjih iz paliativne oskrbe na različnih lokacijah po državi. Izšel je priročnik Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji, posodobljena je bila knjižica s področja zdravil za uporabo v paliativni medicini. V letu 2023 se je izvajala tudi raziskava glede potreb bližnjih.

Na področju celostne rehabilitacije je bila v letu 2023 zaključena raziskava celostne rehabilitacije pri bolnicah z rakom dojke, ki je dala spodbudne rezultate in je bila predstavljena tako strokovni kot splošni javnosti in odločevalcem. Pred sistemsko uvedbo bo potrebno optimizirati raziskovalne protokole v skladu z obstoječimi kapacitetami v zdravstveni mreži ter okrepiti določene kadrovske kapacitete. Tako bosta OI Ljubljana in UKC Maribor v letu 2024 lahko na novo zaposlila dve diplomirani medicinski sestri za krepitev celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov. V letu 2023 so bila potrjena priporočila za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki se že pilotno preizkušajo v projektu.

Krepitev raziskovanja in povezovanja med različnimi inštitucijami je eno od pomembnih področji tudi na evropski ravni. V letu 2023 je bil sprejet zakon o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti, ki omogoča zdravstvenim inštitucijam v Sloveniji stabilno financiranje raziskovalne dejavnosti. Status raziskovalca na zdravstvenih inštitucijah pa žal še ni zadovoljivo urejen. Za spodbujanje

vključevanje bolnikov v klinične raziskave sta bili organizirani dve srečanji z društvi bolnikov in nevladnimi organizacijami.

Za spremljanje bremena raka je Register raka že skoraj v celoti prešel na aktivno registracijo novih primerov raka, ki bo omogočala tudi hitrejšo dostopnost do podatkov. Za manjše izvajalce je bila nameščena varna povezava, ki ne potrebuje prilagoditev zalednih informacijskih sistemih. Aktivnosti za vzpostavitev kliničnih registrov za najpogostejše rake potekajo v skladu z načrti, klinični register raka dojg ter debelega črevesa in danke je pričel z zbiranjem podatkov, kazalniki kakovosti so dogovorjeni, prvo poročilo bo na voljo v začetku leta 2025, klinični register pljučnega raka je vzpostavljen in lahko prične z zbiranjem podatkov, pri čimer Klinika Golnik še vedno ne posreduje podatkov, klinični register raka prostate je v testni fazi in bo pričel z zbiranjem podatkov v letu 2024.

Zaključek

Celovito naslavljanje bremena raka je glavni namen aktivnosti, ki smo si jih zadali v sklopu strateškega dokumenta DPOR 2022-2026. Na razvoj raka vplivajo vse dimenzije osebnega in družbenega okolja, zato zastavljene aktivnosti presegajo meje zdravstvenega sektorja, hkrati pa združujejo aktivnosti, ki se odvijajo na področjih dejavnikov tveganja, ki so skupni več boleznim in jih v naši državi naslavljamo v drugih strateških dokumentih. Letna poročila DPOR kažejo pomembne napredke pri doseganju zastavljenih ciljev, naša zaveza za v prihodnje pa je, da bomo še naprej povezovali različne deležnike in spodbujali različne aktivnosti, ki bodo doprinesle k zmanjšanju bremena raka in izboljševanju kakovosti življenja bolnikov z rakom v Sloveniji.

QR povezava do celotnega letnega poročila Državnega programa obvladovanja raka 2022-2026 za leto 2023, objavljenega na www.dpor.si.



UMETNA INTELIGENCA V ONKOLOGIJI

OSNOVE UMETNE INTELIGENCE

Andrej Studen^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, Jadranska 19, 1000 Ljubljana

²Institut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana

Povzetek

Umetna inteligenca je splošno ime za računalniške algoritme, katerih rezultatov ni mogoče razlikovati od človeške inteligence. Je posledica dolgega niza raziskovalnega napredka na področju računalniških modelov, ki jih deloma poganja boljše razumevanje delovanja človeškega uma, deloma pa tehnološki razvoj na področju računalništva. Trenutno lahko rešitve, ki temeljijo na umetni inteligenci, rešujejo številne naloge in se zdijo primerne tam, kjer je odločitev ali izid odvisna od številnih in raznolikih vhodnih podatkov.

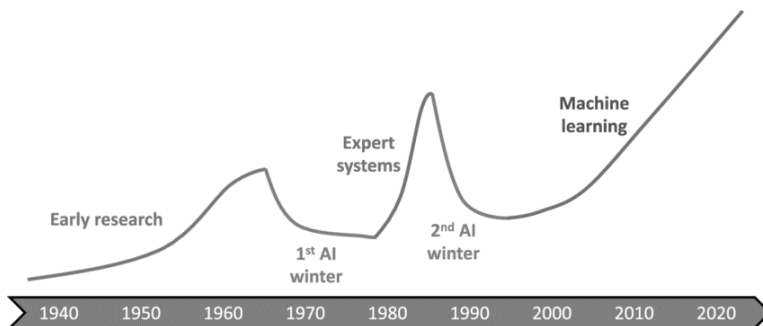
Predavanje bo podalo kratek zgodovinski pregled razvoja na področju umetne inteligence in podalo splošno sprejete definicije običajnih izrazov na tem področju. Za ponazoritev bo uporabljen ChatGPT kot primer velikega jezikovnega modela in primer prepoznavanja slik. Prikazani bodo notorični primeri napak tako iz literature kot lastnih izkušenj.

Za boljše ponazoritev uspehov in neuspehov bo model umetne inteligence razložen z enačbami, ki tvorijo perceptron, gradnik, in kako je mogoče uporabiti različne arhitekture perceptronov za pridobivanje zelenih rešitev za različne naloge. Na kratko bodo obravnavani pogosti strukturni izrazi, kot so nevronska mreža, konvolucijska nevronska mreža in podobni.

Za zaključek si bomo ogledali pravne, etične in varnostne vidike umetne inteligence in kako ustreza družbi. Posebej bomo identificirali najzahtevnejše pomanjkljivosti z vidika učinkovite uporabe umetne inteligence in kako jih raziskave želijo rešiti.

Zgodovinski pregled

Umetna inteligenca (v nadaljevanju UI, angl. Artificial Intelligence, AI) temelji na predpostavki da je moč človeško misel mehanizirati. Razlike med strojno in človeško mislijo se lahko okrnijo do mere, da je nemogoče ločevati med prvo in drugo, kar je leta 1950 Alan Turing opisal kot mejo umetne inteligence, postopek, opisan v članku, pa Turingov test. Predtem sta Walter Pitts in Warren McCulloch uvedla koncept perceptrona kot osnovnega gradnika in analoga nevrona ter pokazala, kako lahko perceptron opravlja vlogo logičnega vezja. Dokončno pa so temelje izraza umetna inteligenca postavili na konferenci na kolidžu Dartmouth v ZDA poleti 1956. Med pomembnejšimi raziskovalci omenimo še delo Franka Rosenblatta in kolegov, ki so gradili mreže perceptronov do globine štirih plasti. Po bujnem zgodnjem razvoju v 1950. je sledil zaton, prva zima UI, katere vzroki so bili (a) omejena računska moč, (b) slaba pogojenost rešitev, eksponentna eksplozija možnih rešitev, (c) zahteva po gromozanski količini podatkov, potrebnih za učenje algoritmov, in (d) omejitve logike pri formulaciji navidezno preprostih problemov, npr. prepoznava obraza, prečkanje sobe z ovirami.



Slika 1. Shema razvoja umetne inteligence od uvedbe koncepta do danes. Os y predstavlja pomembnost UI v številu objav ali količini denarja, namenjenega uporabi in raziskavi UI.

Zatonu je sledilo obdobje ekspertnih sistemov v 80. letih prejšnjega stoletja. V tem obdobju se za algoritme pojavi izraz strojnega učenja. Ekspertni sistemi so obšli številne omejitve zgodnje UI z omejitvijo na preproste probleme, z omejeno množico rešitev in jasno uporabo. V tem času se pojavijo izrazi, kot so nadzorovano učenje (angl. supervised learning), kjer algoritem učimo z znanimi izidi, nenadzorovano učenje (angl. unsupervised learning), kjer algoritem vodijo vzorci v samih podatkih, ter sprotno učenje (angl. reinforcement learning), kjer algoritem na podlagi preprostih odločitev sam razišče prostor rešitev (npr. igra kača ali Pacman). Algoritmi sledijo

prevladujočim vzorcem oz. strategijam: (a) zmanjševanje dimenzij problema, npr. iskanje povezave med izidi le z redkimi pomembnimi od številnih spremenljivk v osnovnem naboru, (b) učenje vzorcev (angl. feature learning) vhodnih podatkov, (c) iskanje anomalij in (d) iskanje povezav med podatki. Arhitekture niso le nevronske mreže perceptronov, pač pa tudi drevesa odločanja (angl. decision trees), podporni vektorji (angl. support vector machines) in drugi. Kljub temu, da so nove metode obšle nekatere težave prvotnih pristopov UI, so bile še vedno omejene, predvsem zaradi neznanega odklona (angl. bias) rešitev, ki ga je stopnjevala nejasna pot odločanja in slaba primernost za razlago (interpretabilnost) modelov, zaradi majhnega števila podatkov v vzorcu pa je kljub specialistični rabi prišlo do prekomernega prilagajanja algoritmov (omejeni) učni množici, posledično pa slabših rezultatov pri dejanski uporabi. Sledila je druga zima UI.

V prvem desetletju 21. stoletja pa je globoko učenje oz. uporaba globokih nevronske mreže predručila pristope k UI, za sabo pa potegnili neslutni razvoj področja. Razcvet je bil posledica predvsem (a) neslutnih količin digitaliziranih podatkov na spletu in (b) razvoja vzporednih računskih jeder na grafičnih procesnih enotah (angl. graphics processing unit, GPU).

Primeri umetne inteligence

ChatGPT

ChatGPT je obsežen jezikovni model (angl. large language model), ki generira smiseln tekst na podlagi prejetega izziva (angl. prompt). Za učenje modela so porabili terabajte podatkov, klepetalnik pa teče na nekaj deset tisoč grafičnih procesnih enotah, ocenjena vrednost infrastrukture je okrog milijarda evrov, dnevno okrog milijon evrov. Ocenjeno je, da ChatGPT uporablja 14 % odraslih prebivalcev ZDA, tedensko pa 100 milijonov uporabnikov.

Za primer smo ChatGPT vprašali, kaj je umetna inteligenca:

"Artificial Intelligence (AI) refers to the simulation of human intelligence in machines that are programmed to think, learn, and problem-solve like humans. It involves the development of computer systems capable of performing tasks that typically require human intelligence, such as understanding natural language, recognizing patterns, making decisions, and learning from experience. [...] Overall, AI aims to create intelligent machines that can perform tasks autonomously, efficiently, and with human-like capabilities, ultimately enhancing productivity, improving decision-making, and solving complex problems across different domains."

Kljub večinoma pozitivnim ocenam so ChatGPT označili kot naključno papigo (angl. stochastic parrot, revija The Verge in prof. Anton van den Hengel). Med bistvene težave navajajo halucinacijo, navajanje napačnih ali izmišljenih dejstev.

Prepoznavanje slik

ImageNet je repozitorij prek desetih milijonov označenih slik, označbe so ime predmeta na sliki ipd. Repozitorij je omogočil učenje mrež, ki so napovedovale označbe, napake pri označevanju so po nekaj letih uporabe postale zanemarljive. Slika 2 kaže nekatere primer slik iz baze in uspešnost metod UI, ki so napovedovale označbe.



Slika 2. Levo: Delež napak pri prepoznavanju označb v bazi ImageNet za nekatere metode UI. Desno: Primeri slik in označb iz baze ImageNet.

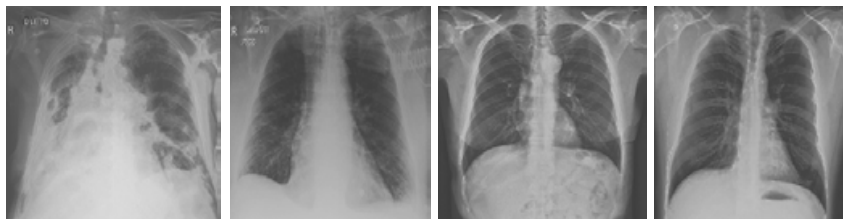
Ocenjevanje pa ni popolno. Znan je primer ločevanja med psi pasme haski in volkovi na slikah. Metoda deluje z znatno natančnostjo in se zdi zanesljiva. Podrobnejši pogled, ki preverja, kaj mreža uporabi za odločanje, pa izrazi predvsem povezavo med prisotnostjo belega ozadja (snega) na sliki volkov in gozda oz. trave na sliki psov. Posledično zagreši napako pri sliki volka na gozdnem ozadju in sliki psa na sneženem ozadju (slika 3).



Slika 3. Levo: Matrika označenih slik: Sredina: Izbrana slika. Desno: Izvzeta območja, ki jih algoritem uporabi za odločanje v originalni barvi, s sivo je del, ki ga algoritem ignorira.

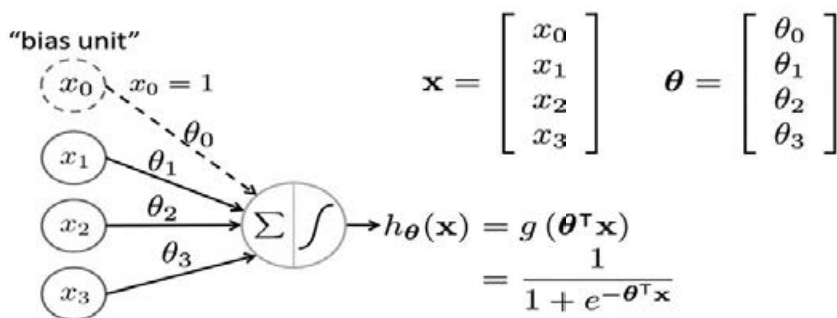
Podoben primer iz raziskovalne prakse je iskanje znakov nastajajoče pljučnice kot posledice bolezni covid-19 na rentgenskih slikah. V vrsti slik na Sliki 4 sta skrajno levo dva primera s pljučnico, skrajno desno pa dve sliki zdravih pljuč. Slika sivin rentgenskega posnetka je prekrita z aktivacijsko plastjo, kjer rdeča barva prikaže

področja, ki jih je UI uporabila za odločanje, modra pa področja, ki jih je ignorirala, zelena je nekje vmes. Ob podrobnem pregledu so pordela področja okrog odtisnjenih črk ob posnetkih, kjer kratko označevanje model poveže z zdravimi bolniki, številne črke pa s covid-19 pljučnico obolelimi pacienti. Aktivacijske mape so del preverjanja, kako primerni so modeli za razlago.



Slika 4. Primer iskanja pljučnice, povezane s covid-19, na rentgenskih slikah. Prvi sliki na levi sta primera pljučnice, drugi sliki sta primer zdravega bolnika. Sivina rentgenskega posnetka je prekrita z aktivacijsko mapo, rdeča območja so pomembna za UI, modra in zelena so nepomembna oz. manj pomembna. Vir: lastne raziskave.

Osnove nevronskih mrež



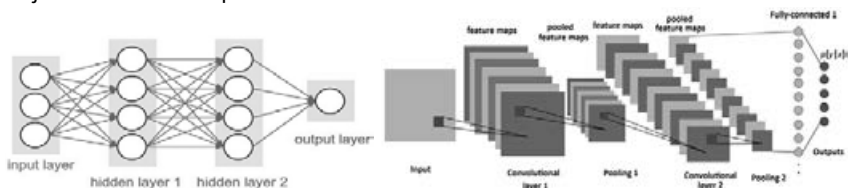
Sigmoid (logistic) activation function: $g(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$

Slika 5. Ilustracija perceptrona.

Osnovni gradnik mreže je perceptron. Ta povezuje vhode x s celico, označeno z oranžno. Celica najprej sešteje vhode, pri čemer vsakemu vhodu pripiše težo, označeno s Θ . Tako vhodi kot teže imajo indeks, ki označujejo posamezen vhod. Poleg pravih

dodamo še vhod z indeksom 0, ki ima konstantno vrednost 1 in služi za premik (bias) vhodne funkcije. Perceptron na vohodu sešteje vhodne vrednosti z utežmi, kar v algebrski zapisu lahko predstavimo kot skalarni produkt med vektorjem uteži Θ in vhodu x . Rezultat te operacije je številka, ki jo uporabimo kot argument aktivacijske funkcije perceptrona. Aktivacijska funkcija je del arhitekture mreže, sigmoid, ki ga kaže slika, pa je le ena od možnosti izbire. Pomembno je, da je funkcija nelinearna, saj to naredi mrežo boljšo pri reševanju kompleksnih problemov, ki tudi sami niso linearni. Izhod funkcije g , $h_{\Theta}(x)$, pa je naša ocena rešitve. Rešitev nato primerjamo z znanim izidom, y , ter glede na razliko popravimo vhodne uteži.

Osnovno enoto, perceptron, nato lahko poljubnokrat ponovimo, tako v vertikalni smeri, da dobimo različne ocene vhodnega stanja, kot v globino, kjer te vtise ponudimo kot vhodne parametre novim perceptronom, ki sledijo. Oblikovanje nastale nevronske mreže je tako funkcija vhodnih podatkov, ki so lahko preprost nabor spremenljivk, kot kompleksne dvo- ali tri- in večdimenzionalne strukture, kot so slike ali longitudinalne serije slik. Slika 6 kaže primere arhitektur nevronske mreže.



Slika 6. Primeri arhitektur nevronske mreže. Levo: običajna mreža, ki napoveduje izid na podlagi serije neodvisnih podatkov. Desno: konvolucijska nevronska mreža.

Etični, pravni in varnostni vidiki nevronske mreže

Nevronske mreže, posebej obsežni jezikovni modeli, so sprožili buren odziv. Stekla je dilema o uporabi obsežnih jezikovnih modelov pri objavah, napovedana je krnitev delovne sile, npr. pri kreativnem pisanju, novinarstvu, pisanju programov, zbiranju podatkov, pravu, učitelji težko ločijo med delom učenca in obsežnega jezikovnega modela, grozi zloraba za politične, vojaške namene, poseg v delovanje avtonomnih orožij in celo izumrtje. ChatGPT in podobni modeli so izpostavljeni predsodkom, ki so nastali pri izbiri učnih podatkov, imajo tudi pomemben vpliv na okolje.

Pojavljajo se etična priporočila, npr. World Economic Forum predlaga štiri vodila: (1) aktivno vključevanje raznovrstnosti, (2) poštenost, (3) pravico do razumevanja delovanja in (4) pravico do pritožbe (angl. redress).

Etičnim pravilom sledijo pravni ukrepi, 13. 3. 2024 je EU sprejela ti. EU Artificial Intelligence Act, ki služi kot obramba pred tveganji uporabe UI. Predvideva štiri stopnje ogroženosti (minimalno do nesprejemljivo), posebno tudi za UI splošne uporabe, ter merila varnosti, transparentnosti in kakovosti, ki naj jih oceni presoja ustreznosti. Kljub temu so še živi pomisleki, povezani z omejevanjem, ki jih regulacija prinese.

Očitno so tako etična kot pravna merila odziv na pomanjkljivosti UI, ki ji temeljito preučujejo raziskave, predvsem: (1) odpornost na motenje (angl. adversarial robustness) kot obramba pred načrtnim zavajanjem UI s prirejenimi vhodnimi podatki, (2) zagotavljanje kakovosti (angl. monitoring): negotovost napovedi, zloraba, trojanski napadi, transparentnost, pojasnljivost, (3) omejenost (angl. alignment), delovanje v zadanem okviru, tudi problem nadzora UI (angl. AI control problem) in (4) kibernetična obramba – sledenje odločitvam za nadzor sovražnega prevzema, naklonjenost k povezovanju.

Literatura

1. Besse, Philippe & Castets-Renard, Céline & Garivier, Aurélien & Loubes, Jean-Michel. (2018). Can Everyday AI Be Ethical? Machine Learning Algorithm Fairness (English version). 10.13140/RG.2.2.22973.31207.
2. Colliot, Olivier. (2023). A Non-technical Introduction to Machine Learning. 10.1007/978-1-0716-3195-9_1.
3. Kaplan A, Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. Business Horizons. 62 (1) 2019, 15-25.
4. Turing AM. Computing Machinery and Intelligence. Mind 49 1950: 433-460.

NAPOVEDOVANJE NEŽELENIH UČINKOV PRI IMUNOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA NA PODLAGI SLIK FDG-PET

Katja Strašek¹, Martina Reberšek^{2,3}

¹ Fakulteta za matematiko in fiziko UL, Oddelek za fiziko, Jadranska 19, 1000 Ljubljana

² Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Povzetek

Imunoterapija je preoblikovala zdravljenje metastatskih rakov, saj je izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov. Kljub temu povzroča imunske pogojene neželene učinke, ki zahtevajo prekinitve zdravljenja. Njihovo zgodnje odkrivanje je zato ključnega pomena, njihova diagnoza pa temelji predvsem na kliničnih simptomih in laboratorijskih izvidih. Razmah razvoja umetne inteligence v preteklih letih je omogočil bolj kvantitativno analizo ¹⁸F-FDG PET/CT slik. Prvi korak, kjer umetna inteligenca pripomore k hitrejši diagnozi imunske pogojenih neželenih učinkov, so nevronske mreže, razvite za segmentacijo organov na CT-slikah. Uporaba takšnih avtomatskih orodij za segmentacijo organov je hitrejša in bolj natančna v primerjavi z ročno segmentacijo. Omogoča tudi razvoj kvantitativnih slikovnih bioloških označevalcev, izvečenih iz PET-slik s pomočjo pridobljenih segmentacij, kar je pripomoglo tudi k razmahu razvoja napovednih modelov. V retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 58 bolnikov z metastatskim melanomom, so se percentili porazdelitve FDG v ščitnici, črevesju in pljučih izkazali kot orodje za ločevanje med bolniki, ki bodo razvili imunske pogojene neželene učinke, in tistimi, ki jih ne bodo. Validacija teh kvantitativnih slikovnih bioloških označevalcev (angl. Quantitative Imaging Biomarkers, QIB) za napovedovanje imunske pogojenih neželenih učinkov trenutno poteka v prospektivni neinterventni klinični raziskavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prvi izsledki kažejo, da so razviti označevalci v pomoč klinikom pri zgodnji diagnozi imunske pogojenih neželenih učinkov, kar omogoči hitrejše ukrepanje pred razvojem kliničnih simptomov, a včasih tudi lažno napovedo možen razvoj neželenih učinkov. Naslednji koraki so razvoj modela za napoved časa razvoja imunske pogojenih neželenih učinkov, a je za razvoj takšnih modelov potrebno večje število podatkov, za kar so potrebne multicentrične klinične raziskave.

Ključne besede: imunoterapija, neželeni učinki, kvantifikacija, FDG-PET/CT, napovedovanje neželenih učinkov, kvantitativni slikovni biološki označevalci

Uvod

Imunoterapija je močno spremenila način zdravljenja metastatskih rakov, saj je močno izboljšala preživetje posameznikov z metastatskim rakom in izboljšala kakovost njihovega življenja. Pri bolnikih z metastatskim melanomom se je z uvedbo te terapije izboljšalo povprečno preživetje na 32 ali celo 72 mesecev pri zdravljenju z monoterapijo ali kombinacijo imunoterapij. Kljub izboljšanju preživetja pa imunoterapija zaradi načina delovanja povzroča imunsko pogojene neželene učinke, ki se lahko pojavijo v katerem koli organu. Kar pri 85 % posameznikov, zdravljenih z monoimunoterapijo, in 96 % posameznikov, zdravljenih s kombinacijo imunoterapij, se razvije neželeni učinek, težava pa je, da ima 24-60 % posameznikov neželeni učinek višje stopnje (3 ali 4), ki zahteva prekinitve zdravljenja z imunoterapijo pri 8-31 % posameznikov z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Zgodnje odkrivanje neželenih učinkov je zato kritičnega pomena, saj bi s hitrim zdravljenjem preprečili prekinitve zdravljenja pri posameznikih, pri katerih zdravljenje učinkuje.

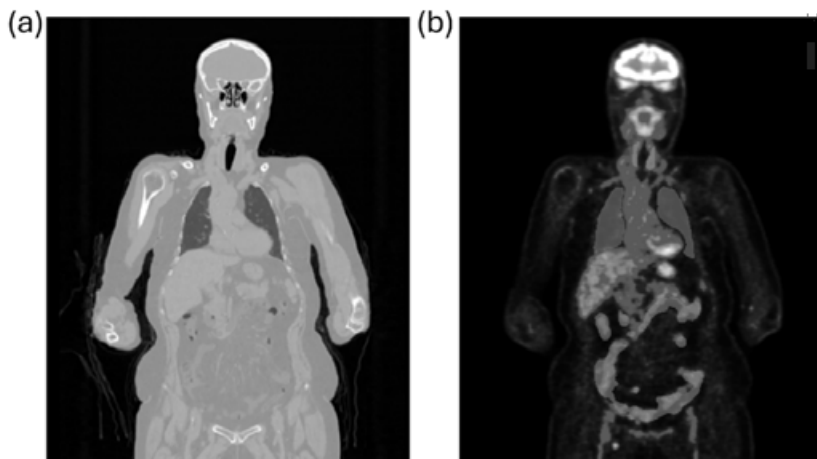
Diagnoza neželenih učinkov

V vsakodnevni klinični praksi so imunsko pogojeni neželeni učinki diagnosticirani na podlagi kliničnih simptomov in laboratorijskih izvidov, lahko pa so vidni tudi na 18F-FDG PET/CT slikah pred pojavom kliničnih simptomov. Razvoj različnih pristopov umetne inteligence v preteklih letih je omogočil bolj kvantitativno analizo medicinskih slik, kar lahko izkoristimo tako za analizo odgovora bolezni na zdravljenje kot tudi za diagnozo in napovedovanje pojava neželenih učinkov.

Analiza 18F-FDG PET/CT slik

Prvi korak pri uporabi kvantitativnih informacij o imunsko pogojenih neželenih učinkih iz slik bolnika je segmentacija organov na CT-slikah. Ročna segmentacija vsake posamezne slike je zamudna in močno odvisna od posameznika, ki jo opravlja. V primerjavi z ročno segmentacijo organov so avtomatske segmentacije s konvolucijskimi nevronskimi mrežami, kot sta nnUNet in DeepMedic, veliko hitrejše in natančnejše.

Slika 1a prikazuje segmentacijo ščitnice, črevesja in pljuč na CT-sliki s pomočjo mreže nnUNet.



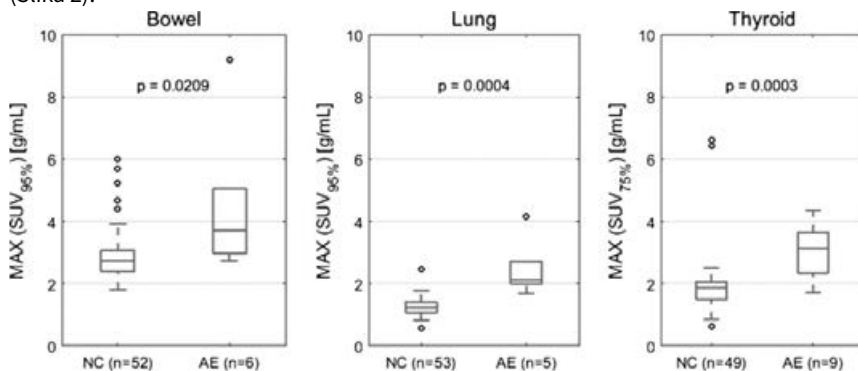
Slika 1: Segmentacija organov z nnUNet na 18F-FDG PET/CT posameznika z metastatskim melanomom: (a) rezina CT-slike s segmentacijo ščitnice, pljuč in črevesja ter (b) pripadajoča PET rezina s segmentacijo istih organov.

Za kvantifikacijo privzema glukoze v organih, kar bi lahko kazalo razvoj neželenega učinka, je potrebno pridobljene segmentacije nato prenesti na PET-sliko (slika 1b), kjer je privzem glukoze karakteriziran v enotah standardizirane vrednosti vnosa (angl. Standardized Uptake Value, SUV). Iz segmentacije se nato izvleče kvantitativne metrike, poimenovane kvantitativni slikovni biološki označevalci (angl. Quantitative Imaging Biomarkers, QIB). Ta postopek imenujemo radiomska analiza slike in je v zadnjih letih pogost pristop predvsem pri napovedovanju odziva na zdravljenje in oceni odziva limfatičnih organov na imunoterapijo.

Napovedovanje neželenih učinkov

Po pridobitvi QIB iz medicinskih slik lahko s spremljanjem in modeliranjem le-teh napovemo, ali bo posameznik v prihodnosti razvil neželeni učinek. Za napovedovanje in modeliranje se lahko uporabljajo različni pristopi, v zadnjih letih so tudi na tem področju vedno bolj popularni pristopi z uporabo umetne inteligence. Hribernik in sodelavci so v retrospektivni pilotni raziskavi, ki je vključevala 58 posameznikov z

metastatskim melanomom, zdravljenih z imunoterapijo, razvili percentile SUV porazdelitve (SUV %) v črevesju, pljučih in ščitnici kot možne QIB za diagnozo imunsko pogojenih neželenih učinkov v omenjenih organih. S statističnim pristopom in uporabo karakteristične krivulje (angl. Receiver Operating Characteristic – ROC) so identificirali SUV_{95%} v pljučih in črevesju ter SUV_{75%} v ščitnici kot optimalne percentile za ločevanje med posamezniki, ki so doživeli imunsko pogojen neželeni učinek, in tistimi, ki ga niso (Slika 2).



Slika 2: Maksimalna vrednost SUV % bolnika, ločena glede na status imunsko pogojenih neželenih učinkov posameznika (NC - normalne kontrole, AE - neželeni učinek). Maksimalna vrednost SUV % je vzeta za vsakega bolnika iz vseh PET-slik, ki so na voljo. p - vrednost - Wicoxon rank-sum test. Povzeto po Hribernik et al.

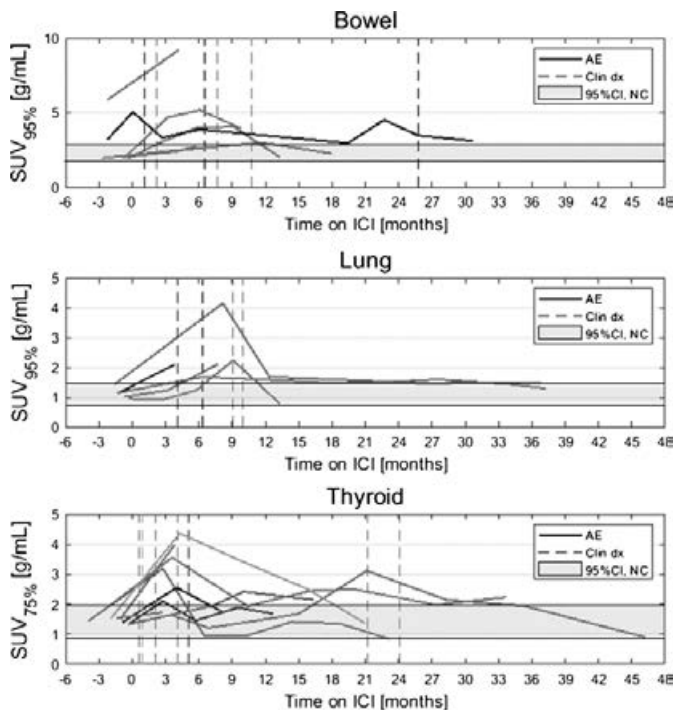
Rezultati so nakazali tudi, da se lahko s pomočjo spremljanja teh percentilov med zdravljenjem bolnika imunsko pogojene neželenih učinke diagnosticira pred nastopom kliničnih simptomov in klinično diagnozo neželenih učinkov (Slika 3).

Rezultati retrospektivne so obetavni, a jih je potrebno validirati in testirati vpliv različnih segmentacijskih metod na njihovo uspešnost. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana prav v ta namen poteka prospektivna neinterventna raziskava.

Pogled klinika na uporabo umetne inteligence za diagnozo imunsko pogojenih neželenih učinkov

Namen prospektivne klinične raziskave, ki še poteka, je, da lahko kliniki s pomočjo umetne inteligence, ki omogoča kvantitativno analizo PET/CT slik, prepoznajo imunsko pogojen neželeni učinek pred razvojem klinične slike, ko je bolnik še asimptomatski. Naše izkušnje kažejo, da pri nekaterih bolnikih z uporabo SUV percentilov lahko pravočasno prepoznamo imunsko pogojene neželene učinke, posledično pa lahko

opravimo še dodatne preiskave in bolniku prilagodimo nadaljnje zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih pa se kljub jasno opisanemu neželenemu učinku s pomočjo QIB iz PET/CT slik le-ta pri bolniku klinično ne razvije, bolnik je anamnestično brez težav, ob ponovnem PET/CT slikanju pa predhodno opisan neželeni učinek izzveni. Orodja umetne inteligence nam na ta način lahko pripomorejo pri zgodnji ukrepanju, a nikakor ne nadomeščajo znanja in ugotovitev klinikov.



Slika 3: Časovni potek percentilov SUV porazdelitve pri posameznikih diagnosticiranih z imunsko pogojenimi neželenimi učinki v črevesju, pljučih in ščitnici. Klinična diagnoza je označena s črtkano črto, sivo območje nakazuje normalno vrednost percentilov SUV pri posameznikih brez neželenih učinkov. Povzeto po Hribernik et al.

Zaključek

Umetna inteligenca je omogočila bolj kvantitativno in hitrejšo analizo medicinskih slik, kar je omogočilo razmah napovednih modelov, ki se jih lahko uporabi tudi za diagnozo in napovedovanje razvoja neželenih učinkov zdravljenja. Za bolj celovito oceno odziva posameznika na zdravljenje pa bo potrebno to analizo razširiti na vse organe, v katerih se lahko razvije imunsko pogojen neželeni učinek, in pa na analizo odgovora same bolezni. Kljub temu imajo QIB za napovedovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov velik potencial za uporabo v vsakodnevni klinični praksi, a je potrebna njihova validacija. Naslednji koraki so tudi napovedovanje časa razvoja imunsko pogojene neželene učinke, za kar pa bo potrebnih več podatkov, ki jih je možno pridobiti le v večcentričnih raziskavah.

Literatura

1. Aide, N., Iravani, A., Prigent, K., et al (2022). PET/CT variants and pitfalls in malignant melanoma. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40644-021-00440-4>
2. Hansen, C. R., Johansen, J., Samsøe, E., et al (2018). Consequences of introducing geometric GTV to CTV margin expansion in DAHANCA contouring guidelines for head and neck radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 126(1), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.019>
3. Hribernik, N., Boc, M., Ocvirk, J., et al (2020). Retrospective analysis of treatment-naive Slovenian patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab - real-world experience. *Radiology and oncology*, 54(1), 119–127. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0003>
4. Hribernik, N., Huff, D. T., Studen, A., et al (2022). Quantitative imaging biomarkers of immune-related adverse events in immune-checkpoint blockade-treated metastatic melanoma patients: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1857–1869. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05650-3>
5. Huff, D. T., Ferjancic, P., Namías, M., et al. (2021). Image intensity histograms as imaging biomarkers: application to immune-related colitis. *Biomedical physics & engineering express*, 7(6), 10.1088/2057-1976/ac27c3. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ac27c3>

6. Kudura, K., Dimitriou, F., Basler, L., et al (2021). Prediction of Early Response to Immune Checkpoint Inhibition Using FDG-PET/CT in Melanoma Patients. *Cancers*, 13(15), 3830. <https://doi.org/10.3390/cancers13153830>
7. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703>
8. Strašek K, Hribernik N, Doma A, et al. Heterogeneous response to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma patients: assessment of lesion-level response with [^{sup}18 F-FDG PET/CT. Abstract book of the ESMO Immuno-Oncology Congress 2023: 6-8 December 2023 [Internet]. 2023;14. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590018823001661>
9. Strašek K, Huff DT, Hribernik N, et al. Assessing the impact of CNN architectures for whole organ segmentation on predictive models of organ toxicity. APS March Meeting 2024 [Internet]. 2024; Dostopno na: <https://meetings.aps.org/Meeting/MAR24/Session/Z18.3>
10. Topp, B. G., Thiagarajan, K., De Alwis, D. P., Snyder, A., & Hellmann, M. D. (2021). Lesion-level heterogeneity of radiologic progression in patients treated with pembrolizumab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(12), 1618–1625. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.006>
11. Vaassen, F., Hazelaar, C., Vaniqui, A., et al (2019). Evaluation of measures for assessing time-saving of automatic organ-at-risk segmentation in radiotherapy. *Physics and imaging in radiation oncology*, 13, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.12.001>
12. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al (2022). Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(2), 127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>
13. Wong, A., Callahan, J., Keyaerts, M., et al (2020). ¹⁸F-FDG PET/CT based spleen to liver ratio associates with clinical outcome to ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 20(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00313-2>

PREPOZNAVANJE OGROŽENOSTI ZA NASTANEK RAKA DOJK NA MAMOGRAFSKIH SLIKAH

¹Žan Klaneček^a, ^{1, 2}Andrej Studen^{a, b}, Katja Jarm⁴, Mateja Krajc⁴, Miloš Vrhovec⁴, Robert Jeraj^{1, 2, 3}

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, Medicinska fizika, Ljubljana

²Inštitut Jožef Štefan, Ljubljana

³University of Wisconsin-Madison, Department of Medical Physics, Madison, U.S.A.

⁴Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Za prehod s populacijskega na personalizirano presejanje za raka dojk je v prvi vrsti potrebno natančno prepoznavanje ogroženosti za razvoj raka dojk. Standardni modeli, ki temeljijo na klasičnih značilkah, niso najbolj zanesljivi. Z razvojem umetne inteligence, predvsem na področju globokega učenja, se je izkazalo, da modeli, ki so naučeni na mamografskih slikah, dosegajo signifikantno boljše rezultate pri napovedovanju ogroženosti. Trenutno je najboljši model za napovedovanje ogroženosti MIRAI, ki je bil uspešno validiran na različnih populacijah. A vendar so rezultati še daleč od popolnih in možnosti za izboljšave je ogromno, predvsem na področju razširitve uporabnosti modela za različne proizvajalce mamografskih aparatov, vključevanja longitudinalnih sprememb in uporabe segmentiranih slik dojke.

Uvod

Za prehod s populacijskega na personalizirano presejanje za raka dojk je v prvi vrsti potrebno natančno prepoznavanje ogroženosti za razvoj raka dojk. Trenutno so v uporabi klasični modeli, ki temeljijo na dobro poznanih dejavnikih tveganja, kot so npr. starost, teža, indeks telesne mase, zgodovina raka v družini in genske mutacije, vsem pa je skupno to, da dosegajo boljšo napovedno moč z dodatkom ene in edine informacije iz slik – mamografske gostote. A vendar težava vseh teh modelov tiči v tem, da niso dovolj občutljivi za kratko- in srednjeročne spremembe tveganja za nastanek raka, njihova točnost pri določevanju ogroženosti pa je skromna.

Če je slika tista, ki nam služi pri odkrivanju raka, zakaj je ne bi maksimalno izkoristili tudi pri napovedovanju ogroženosti?

Luščenje značilik iz mamografskih slik

Pridobivanje značilik iz mamografskih slik lahko v grobem razdelimo v dve kategoriji. Prva kategorija predstavlja t. i. ročno ekstrakcijo značilik s pomočjo radiomike, kjer za območje dojke poračunamo raznorazne metrike, od najpreprostejših, kot je npr. povprečna vrednost vseh pikslov, do bolj kompleksnih, kot je npr. matrika so-pojavnosti sivine. Te značilke nam podajo grobo informacijo o strukturi dojke, niso pa nujno povezane z ogroženostjo za nastanek raka dojke.

Na drugi strani imamo značilke, ki jih pridobimo s pomočjo umetne inteligence, in sicer s t. i. konvolucijskimi nevronskimi mrežami. Bistvena razlika je, da so te značilke povezane z neko nalogo – v našem primeru z napovedovanjem ogroženosti za rak dojke. Z drugimi besedami, na začetku konvolucijska nevronska mreža iz mamografskih slik pridobiva povsem naključne značilke (šum) in šele ko se mreža dodobra nauči na dani nalogi, začnemo pridobivati značilke, ki so povezane z našim ciljem.

Napovedovanje ogroženosti iz značilik

Ko imamo iz mamografskih slik izluščene značilke, sledi napovedovanje ogroženosti. Na napovedovanje ogroženosti lahko gledamo kot na klasifikacijski problem – ali bo ženska dobila raka v naslednjih nekaj letih ali ne. Tako bi npr. napovedovanje ogroženosti na kratki rok predstavljalo klasifikacijo med ženskami, ki bodo v naslednjih treh letih dobile raka, in med tistimi, ki ga ne bodo. Za to lahko uporabimo preproste modele, kot so logistična regresija in odločitvena drevesa, ali bolj kompleksne (globoke) modele, kot so npr. nevronske mreže. Naloga teh modelov je, da poskušajo najti povezave med vhodnimi značilkami in izhodom modela – ogroženost za nastanek raka dojke. Temu procesu rečemo učenje modela.

Modeli za napovedovanje ogroženosti iz mamografskih slik

Med najboljše modele za napovedovanje ogroženosti sodijo modeli, ki temeljijo na pridobivanju značilik s pomočjo konvolucijskih nevronskih mrež. Za uspešno učenje teh modelov je potrebno veliko število mamografskih slik. Trenutno je najboljši model za napovedovanje ogroženosti MIRAI, ki je bil naučen na več kot 800.000 slikah. Model (Slika 1) na vходу sprejme vse štiri slike mamografske preiskave in iz njih s pomočjo specifične konvolucijske nevronske mreže Resnet18 izlušči 512 značilik, ki so povezane s povečano ogroženostjo za rak dojke. Klasična nevronska mreža in transformer nato poskrbita, da se s pomočjo pridobljenih značilik napove ogroženost za nastanek raka dojke, in sicer za obdobje 1-5 let v prihodnosti. Pri tem npr. 1-letna ogroženost za rak

dojk predstavlja verjetnost, da bo ženska dobila raka v naslednjem letu. Model je bil validiran v ZDA, na Tajvanu in na Švedskem ter dosega najboljše rezultate za napovedovanje ogroženosti za obdobje do pet let. Tako je npr. metrika AUC (angl. Area Under the Receiver Operating Characteristic curve) za obdobje 1-letne ogroženosti kar 0,84 in pade do AUC 0,77 za obdobje 5-letne ogroženosti (v primerjavi z modelom Tyrer-Cuzick v8, ki ima za 1-letno ogroženost AUC 0,66 in za 5-letno ogroženost AUC 0,62). Zanimiva lastnost modela MIRAI je, da lahko za napovedovanje uporabi samo sliko ali pa sliko z dodanimi klasičnimi dejavniki tveganja. Napovedna moč v načinu, ko se uporabi samo sliko, je praktično nespremenjena ob dodatku klasičnih dejavnikov tveganja, kar nakazuje na to, da slika sama po sebi nosi največ informacij. Obstajajo še drugi modeli, ki pa ne dosegajo tako visoke napovedne moči in/ali niso bili zunanje validirani.



Slika 1: Prikaz delovanja modela MIRAI, ki iz vseh slik mamografske preiskave izlušči 512 značilnik, ki so povezane z ogroženostjo za nastanek raka dojk. S pomočjo nevronske mreže in transformerja se te značilke uporabi za napovedovanje ogroženosti v obdobju 1-5 let.

Problemi in izboljšave

Kljub temu, da modeli, ki temeljijo na konvolucijskih nevronske mrežah, dosegajo najboljše rezultate za napovedovanje ogroženosti za rak dojk, so še zdaleč od tega da bi bili popolni. Prvo težavo predstavljajo že same mamografske slike, ki so v večini podatkovnih centrov dostopne samo v načinu za prezentacijo in ne kot surove. Ker različni proizvajalci uporabljajo različne algoritme za procesiranje slik, prihaja do s prostim očesom vidnih razlik, kar pri samem učenju modela predstavlja težavo. Specifični model MIRAI je bil naučen na slikah aparata Hologic in še ni bil validiran na slikah drugih proizvajalcev. Naslednja težava je v tem, da se struktura dojke med različnimi populacijami na svetu razlikuje, bodisi zaradi različne rase ali povprečnega indeksa telesne mase. Model, naučen na pretežno belski populaciji, ne bo nujno dosegal primerljivih rezultatov na pretežno črnski populaciji. Rešitev za oba problema je v tem, da se že naučen model priuči na podlagi karakteristik populacije in mamografov, na katerih se bo dejansko uporabljal. Kot očitna izboljšava trenutnih

modelov bi se zdela tudi vpeljava longitudinalnih sprememb med samimi slikami. Odlična lastnost presejalnih programov je namreč v tem, da imamo s časom za ženske na voljo več zaporednih slikanj. Pokazano je že bilo, da so longitudinalne spremembe v gostoti dojk povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk; poskusi so bili izvedeni tudi na modelih s konvolucijskimi nevronskimi mrežami, a zaenkrat še ne presegajo napovedne moči trenutno najboljšega modela MIRAI. Problem trenutnih modelov je tudi v tem, da kot vhodni podatek uporabljajo sliko dojke s pektoralno mišico, čeprav slednja pri določanju ogroženosti za rak dojk ne predstavlja pomembne vloge. Efekt odstranitve pektoralne mišice na napovedno moč modelov se aktivno raziskuje.

Zaključek

Prepoznavanje ogroženosti za nastanek raka dojk se je začelo s klasičnimi dejavniki tveganja, kot so starost, teža in genske mutacije. Modeli so bili s časom nadgrajeni z mamografsko gostoto, ki je signifikantno izboljšala napovedno moč. A vendar je bila do pred kratkim to edina informacija, pridobljena iz slik. Razvoj umetne inteligence, predvsem na področju globokega učenja in konvolucijskih nevronskih mrež, je odprla vrata novemu načinu pridobivanja značilnosti iz mamografskih slik. Trenutno najboljši model, ki temelji na dotičnem načinu, je MIRAI, ki je uspešno prestal zunanjo validacijo in dosega signifikantno boljšo napovedno moč od standardnih modelov, kot je npr. Tyrer-Cuzick. A vendar tudi modeli, ki temeljijo na napovedovanju ogroženosti iz mamografskih slik s pomočjo konvolucijskih nevronskih mrež, niso brez pomanjkljivosti, zato je še veliko prostora za izboljšave, predvsem na področju razširitve uporabnosti modela za različne proizvajalce mamografskih aparatov, vključevanja longitudinalnih sprememb in uporabi segmentiranih slik dojke.

Literatura

1. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in Medicine*. 2004;23(7):1111–30.
2. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1989 Dec 20;81(24):1879–86.
3. Fosket J. Constructing “High-Risk Women”: The Development and Standardization of a Breast Cancer Risk Assessment Tool. *Science, Technology, & Human Values*. 2004 Jul 1;29(3):291–313.
4. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, et al. CanRisk Tool—A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2021 Mar 5;30(3):469–73.
5. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinou P, Sampson S, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*. 2015 Dec;17(1):147.
6. Yala A, Mikhael PG, Strand F, Lin G, Smith K, Wan YL, et al. Toward robust mammography-based models for breast cancer risk. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2021 Oct 5];13(578). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aba4373>
7. Louro J, Posso M, Hilton Boon M, Román M, Domingo L, Castells X, et al. A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br J Cancer*. 2019 Jul;121(1):76–85.
8. Kontos D, Winham SJ, Oustimov A, Pantalone L, Hsieh MK, Gastouniotti A, et al. Radiomic Phenotypes of Mammographic Parenchymal Complexity: Toward Augmenting Breast Density in Breast Cancer Risk Assessment. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):41–9.
9. Li Z, Liu F, Yang W, Peng S, Zhou J. A Survey of Convolutional Neural Networks: Analysis, Applications, and Prospects. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2022 Dec;33(12):6999–7019.
10. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A Deep Learning Mammography-based Model for Improved Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):60–6.
11. Wu N, Phang J, Park J, Shen Y, Huang Z, Zorin M, et al. Deep neural networks improve radiologists’ performance in breast cancer screening. *IEEE transactions on medical imaging*. 2019;39(4):1184–94.

12. Dembrower K, Liu Y, Azizpour H, Eklund M, Smith K, Lindholm P, et al. Comparison of a Deep Learning Risk Score and Standard Mammographic Density Score for Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology*. 2020 Feb;294(2):265–72.
13. Clift AK, Dodwell D, Lord S, Petrou S, Brady SM, Collins GS, et al. The current status of risk-stratified breast screening. *Br J Cancer*. 2022 Mar 9;126(4):533–50.
14. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In 2016. p. 770–8.
15. Jiang S, Bennett DL, Rosner BA, Colditz GA. Longitudinal Analysis of Change in Mammographic Density in Each Breast and Its Association With Breast Cancer Risk. *JAMA Oncology*. 2023 Jun 1;9(6):808–14.
16. Dadsetan S, Arefan D, Berg WA, Zuley ML, Sumkin JH, Wu S. Deep learning of longitudinal mammogram examinations for breast cancer risk prediction. *Pattern Recognition*. 2022 Dec 1;132:108919.
17. Klanecek Z, Wagner T, Wang YK, Cockmartin L, Marshall N, Schott B, et al. Uncertainty estimation for deep learning-based pectoral muscle segmentation via Monte Carlo dropout. *Phys Med Biol*. 2023 May;68(11):115007.

ZGODNJE ODKRIVANJE TVEGANJA NENALEZLJIVIH BOLEZNI PRI BOLNIKIH Z RAKOM DOJK NA PODLAGI UMETNE INTELIGENCE (PROJEKT ARTILLERY)

Tomaž Vrtovec¹ in Luka Škrlič¹, v imenu konzorcija ARTILLERY

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Laboratorij za slikovne tehnologije, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

Povzetek

Naraščajoče zbolevanje in izboljšave pri zdravljenju bolnikov z rakom dojk prispevajo tudi k naraščajočemu številu preživelih, ki pa so bolj ogroženi za razvoj drugih kroničnih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporozo. Ker se večina bolnikov zdravi tudi z radioterapijo, lahko iz slik, pridobljenih z računalniško tomografijo za namene načrtovanja obsevanja, izluščimo tudi informacije o dejavnih tveganja za druge bolezni. Cilj projekta ARTILLERY v sklopu okvirnega programa Evropske unije Obzorje Evropa je razvoj in vrednotenje zanesljivih in zaupanja vrednih računalniško podprtih sistemov umetne inteligence, ki jih bo mogoče uporabiti na rutinsko pridobljenih računalniško tomografskih slikah za odkrivanje kroničnih bolezni ali njihovih dejavnikov tveganja za namene podaljševanja pričakovane življenjske dobe in izboljšanja kakovosti življenja v naraščajoči populaciji preživelih bolnikov z rakom dojk. V Laboratoriju za slikovne tehnologije na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani imamo dolgoletne izkušnje z razvojem in vrednotenjem računalniško podprtih metod za analizo medicinskih slik hrbtenice, zato je naša vloga pri projektu povezana z določanjem tveganja osteoporoze in osteopenije ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov. Kljub temu, da je projekt šele v začetni fazi, smo razvili računalniško podprto metodo na osnovi umetne inteligence za segmentacijo hrbtenice in določanje področij zanimanja znotraj vretenčnih teles, na podlagi katerih bomo izluščili informacije o mineralni kostni gostoti ter jo povezali z referenčnimi diagnostičnimi izvidi. Rezultati začetnih raziskav kažejo, da bo razvita metoda potencialno uporabna za zgodnje odkrivanje osteoporoze in osteopenije ter za razpoznavanje vretenčnih zlomov.

Uvod

Rak dojke je ena najpogostejših oblik raka po vsem svetu, pri čemer naraščajoče zbolevanje in izboljšave pri zdravljenju prispevajo tudi k naraščajočemu številu preživelih z rakom dojke. Ti bolniki posledično živijo dlje, pri čemer je skoraj 80 % starejših od 50 let in so zato bolj ogroženi za razvoj drugih kroničnih bolezni in stanj, kot so na primer srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporozo. Njihova ogroženost za kronične bolezni je večja kot pri splošni populaciji, kar je delno povezano s toksičnostjo zaradi zdravljenja (npr. kemoterapija, radioterapija) in neželenimi učinki (npr. osteoporozo, povezana s hormonskim zdravljenjem, povečanje telesne mase, povezano s sistemskim zdravljenjem), delno pa s skupnimi dejavniki tveganja, ki podajajo dovzetnost za rak dojke in druge bolezni (npr. prekomerna telesna teža, premalo telesne vadbe). Vsekakor pa razvoj kroničnih bolezni po diagnozi raka dojke neugodno vpliva na kakovost življenja in preživetje.

Slikanje je sestavni del zdravljenja in spremljanja poteka zdravljenja za bolnike z rakom dojke. Večina bolnikov (65 %) se zdravi z radioterapijo, za katero je treba opraviti načrtovanje na podlagi slik, pridobljenih z računalniško tomografijo (angl. computed tomography, CT). Poleg zahtevanih informacij o anatomiji in položaju tumorja in kritičnih organov v povezavi z obsevalnimi polji pa lahko CT-slike vsebujejo tudi informacije o dejavniki tveganja za druge bolezni. Postopki na osnovi umetne inteligence, zlasti na osnovi globokega učenja, so v zadnjem desetletju nakazali, da lahko te informacije izluščimo hitro, natančno in popolnoma samodejno iz rutinskih slikovnih preiskav. Cilj projekta ARTILLERY v sklopu okvirnega programa Evropske unije Obzorje Evropa je torej razvoj in vrednotenje zanesljivih in zaupanja vrednih računalniško podprtih sistemov umetne inteligence, ki jih bo mogoče uporabiti na rutinsko pridobljenih CT-slikah za odkrivanje kroničnih bolezni ali njihovih dejavnikov tveganja pri bolnikih z rakom dojke z namenom preprečevanja razvoja teh bolezni, povečanja pričakovane življenjske dobe in izboljšanja kakovosti življenja v naraščajoči populaciji preživelih z rakom dojke (slika 1).

Metode

V različnih bolnišnicah po Evropi bo vzpostavljen repozitorij podatkov z rutinskimi CT-slikovnimi preiskavami ter pripadajočimi diagnostičnimi izvidi za več kot 26.000 bolnikov z rakom dojke (tj. Univerzitetni klinični center Utrecht, Nizozemska, Akademski klinični center Univerze v Amsterdamu, Nizozemska, Regija glavnega mesta Danske, Danska, Fundacija Champalimaud, Portugalska). Ti podatki bodo nato uporabljeni za razvoj in vrednotenje računalniško podprtih sistemov umetne inteligence za odkrivanje ogroženosti kroničnih bolezni, in sicer srčno-žilnih bolezni, bolezni dihal,

povečanja telesne mase in osteoporoze. Na primer, za vrednotenje tveganja osteoporoze in osteopenije ter razpoznavanja vretenčnih zlomov bodo ti diagnostični izvidi na primer predstavljali sliko, pridobljeno s tehniko dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DEXA) ter pripadajoče T-vrednosti in Z-vrednosti, ki podajajo statistično oceno mineralne kostne gostote (slika 2). Vzporedno bo multidisciplinarna skupina strokovnjakov oblikovala smernice klinične prakse za zdravljenje bolnikov s povečano ogroženostjo za omenjene kronične bolezni, ki jih bodo sistemi umetne inteligence samodejno prepoznali. V prospektivnem preizkušanju vpliva na odločanje bo ovrednoten vpliv implementacije sistemov umetne inteligence na bolnikove profile ogroženosti, zdravstveno stanje in dobro počutje. Končno bomo razvili zaupanja vredno programsko opremo na osnovi umetne inteligence, ki bo morala zadostiti tudi etičnim načelom pri redni oskrbi bolnikov z rakom dojke (slika 3).

V Laboratoriju za slikovne tehnologije na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani (<https://lst.fe.uni-lj.si/>) imamo dolgoletno tradicijo in izkušnje z razvojem in vrednotenjem računalniško podprtih metod za analizo medicinskih slik hrbtenice, vključno z segmentacijo hrbtenične anatomije ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov v povezavi z osteoporozo. Naša vloga pri projektu ARTILLERY je torej povezana z določanjem ogroženosti z osteoporozo in osteopenijo ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov na podlagi rutinsko pridobljenih CT-slik ter pripadajočih diagnostičnih izvidov bolnikov z rakom dojke. V ta namen smo razvili metodo za segmentacijo hrbtenične anatomije iz tridimenzionalnih (3D) CT-slik na podlagi globoke nevronske mreže U-Net, obogatene z arhitekturo transformerjev, ki temelji na mehanizmu pozornosti. Rezultate smo nato filtrirali z uporabo morfoloških (erozija in dilacija) in statističnih operacij (filter mediane) ter tako pridobili področja zanimanja znotraj vretenčnih teles, ki obsegajo trabekularno kostnino. Iz teh področij zanimanja bomo namreč izluščili značilnice, ki jih bomo povezali z mineralno kostno gostoto ter posledično z razvojem osteoporoze in osteopenije, medtem ko bomo vretenčne zlome poskušali razpoznati z uporabo globokih implicitnih statističnih modelov oblike, ki bodo nakazali odstopanja oblike vretenčnega telesa od statistično pridobljene oblike pri zdravi populaciji.

Rezultati

Pri razvoju metode za segmentacijo hrbtenične anatomije oz. vretenca smo uporabili CT-slike iz javno dostopnih zbirk VerSe2020 in CTSpine1K, za katere so na voljo referenčne segmentacije, potrebne za učenje računalniško podprtih postopkov na osnovi umetne inteligence. Skupaj je bilo pridobljenih 1096 CT-slik, ki vključujejo segmente od prvega vratnega vretenca (C1) do zadnjega ledvenega (L5) ter dodatno tudi primere s t. i. prehodnimi vretenci (T13 in L6). Za učenje smo uporabili 974 slik (89 %), pri čemer smo podatke dodatno obogatili z naključno rotacijo slik. Naučeni model segmentacije smo

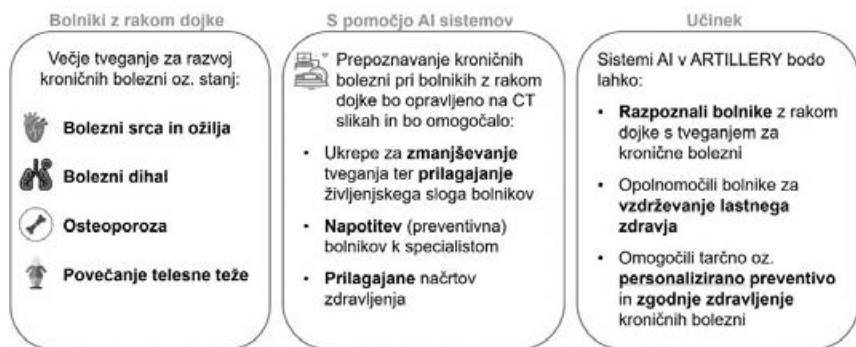
nato ovrednotili na preostalih 122 slikah (11 %), ki niso nastopale v postopku učenja, ter pridobili povprečni koeficient ujemanja Dice 0,921 ter povprečno 95-percentilno Hausdorffovo razdaljo 4,21 mm. Ker so rezultati segmentacije ocenjeni kot zadovoljivi oziroma zelo dobri, smo jih uporabili na CT-slikah bolnikov z rakom dojke iz podatkovne zbirke UMBRELLA (angl. Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term eValuAtion), na katerih smo dodatno določili področja zanimanja znotraj vretenčnih teles (slika 4 in slika 5). Kvalitativna ocena rezultatov kaže na to, da bodo le-ti uporabni za nadaljnji razvoj metode za izluščevanje značilnic za ocenjevanje mineralne kostne gostote ter, v kombinaciji z diagnostičnimi izvidi, za ugotavljanje razvoja osteoporoze in osteopenije.

Zaključek

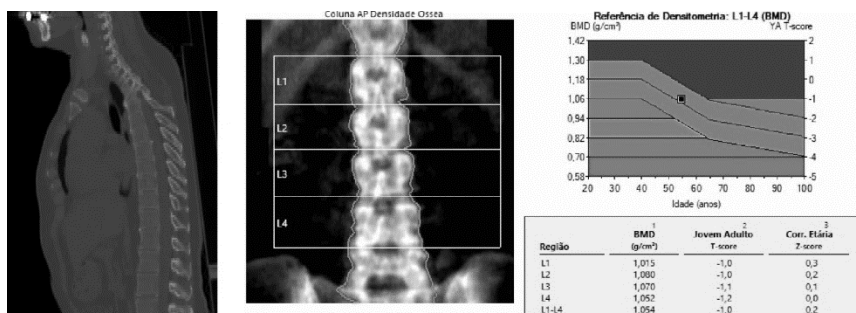
S projektom ARTILLERY želimo zagotoviti zanesljive in zaupanja vredne računalniško podprte sisteme na osnovi umetne inteligence za zgodnje odkrivanje ogroženosti za nastanek kroničnih bolezni, kot so na primer srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporoza, pri bolnikih z rakom dojke. Razviti sistemi bodo tehnično dovršeni, robustni in koristni v klinični praksi ter posledično pomembni tako za bolnike kot tudi za zdravstvene delavce. V začetni fazi projekta smo razvili računalniško podprto metodo na osnovi umetne inteligence za segmentacijo hrbtenice in določanje področij zanimanja znotraj vretenčnih teles. Rezultati začetnih raziskav kažejo, da bo metoda potencialno uporabna za zgodnje odkrivanje osteoporoze in osteopenije ter za prepoznavanje vretenčnih zlomov.

Dodatne informacije

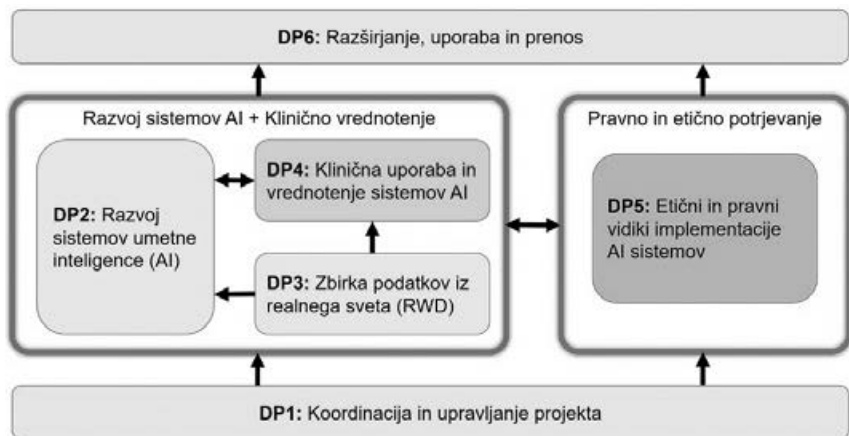
Konzorcij ARTILLERY (<https://artillery-project.eu/>) sestavljajo koordinator Univerzitetni klinični center Utrecht, Nizozemska (vodja in koordinator: Helena M. Verkooijen) ter partnerji Akademski klinični center Univerze v Amsterdamu, Nizozemska (vodja: Ivana Išgum), DeepHealth/Quantib BV, Nizozemska (vodja: Jorrit Glastra), Univerza v Kopenhagenu, Danska (vodja: Marleen de Bruijne), Regija glavnega mesta Danske, Danska (vodja: Maja Vestmø Maraldo), Klinični center Univerze Ludwig Maximilian München, Nemčija (vodja: Nadia Harbeck), Fundacija D. Anna de Sommer Champalimaud in Dr. Carlos Montez Champalimaud, Portugalska (vodja: Eva Batista), INTELITEH inteligentne tehnologije d.o.o. (vodja: Franjo Pernuš), Europa Donna – Slovensko združenje za boj proti raku dojke (vodja: Tanja Španić) in Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko (vodja: Tomaž Vrtovec).



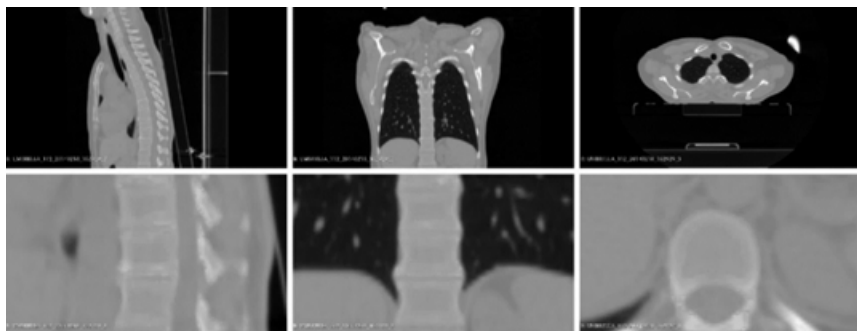
Slika 1: Pregled projekta ARTILLERY (povzeto po projektni prijavi).



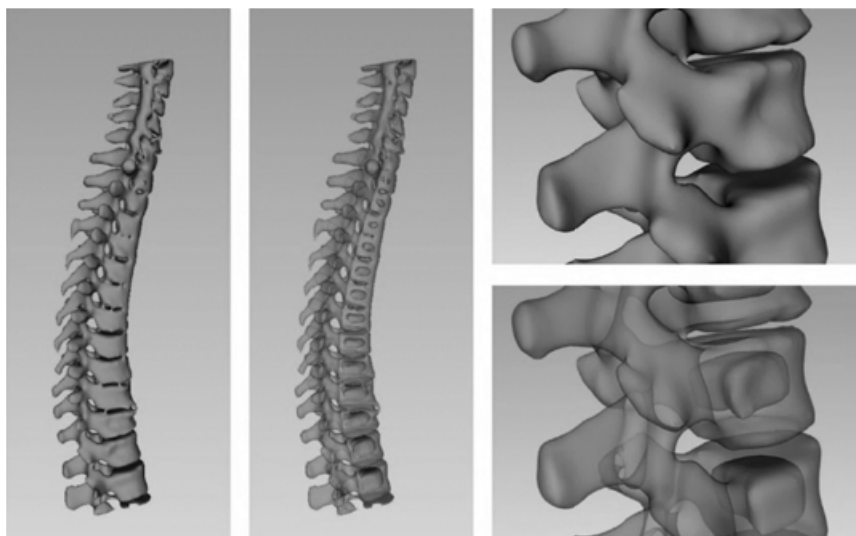
Slika 2: Primer podatkov iz zbirke Fundacije Champalimaud, Portugalska: stranski prerez tridimenzionalne slike, pridobljene s tehniko računalniške tomografije za namene načrtovanja radioterapije (levo); slika, pridobljena s tehniko dvoenergijske rentgenske absorpciometrije za namene ocenjevanja mineralne kostne gostote (sredina); poročilo o izmerjeni mineralni kostni gostoti (BMD) ter pripadajoča T-vrednost in Z-vrednost za vsak segment ledvenega predela hrbtenice (L1-L4).



Slika 3: Pregled delovnih paketov projekta ARTILLERY (povzeto po projektni prijavi).



Slika 4: Stranski (levo), čelni (sredina) in prečni (desno) dvodimenzionalni prerez naključno izbrane tridimenzionalne računalniško tomografske slike iz zbirke UMBRELLA s superponiranimi segmentacijami vretenc (v zeleni barvi) in pridobljenimi področji zanimanja znotraj vretčnih teles (v rumeni barvi) za celotno območje (zgoraj) ter za izbrane segmente (spodaj).



Slika 5: Tridimenzionalna upodobitev rezultatov segmentacije vretenc (v zeleni barvi) ter pridobljenimi področij zanimanja znotraj vretenčnih teles (v rumeni barvi) za naključno izbrano računalniško tomografsko sliko iz zbirke UMBRELLA, in sicer za celotno območje (levo, sredina) ter za izbrane segmente (desno).

Literatura

1. Bodden J, Dieckmeyer M, Sollmann N et al. Incidental vertebral fracture prediction using neuronal network-based automatic spine segmentation and volumetric bone mineral density extraction from routine clinical CT scans. *Front Endocrinol* 2023; 14:1207949.
2. Breit H-C, Varga-Szemes A, Schoepf UJ et al. CNN-based evaluation of bone density improves diagnostic performance to detect osteopenia and osteoporosis in patients with non-contrast chest CT examinations. *Eur J Radiol* 2023; 161:110728.
3. Corti C, Cobanaj M, Marian F et al. Artificial intelligence for prediction of treatment outcomes in breast cancer: Systematic review of design, reporting standards, and bias. *Cancer Rev* 2022; 108:102410.
4. Deng Y, Wang C, Hui Y et al. CTSpine1K: A large-scale dataset for spinal vertebrae segmentation in computed tomography. *arXiv* 2021; arXiv:2105.14711v3.
5. Hatamizadeh A, Nath V, Tang Y, Yang D, Roth H, Xu D. Swin UNETR: Swin transformers for semantic segmentation of brain tumors in MRI images. *arXiv* 2022; arXiv:2201.01266.
6. Korez R, Ibragimov B, Likar B, Pernuš F, Vrtovec T. A framework for automated spine and vertebrae interpolation-based detection and model-based segmentation. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34:1649–1662.
7. Liebl H, Schinz D, Sekuboyina A et al. A computed tomography vertebral segmentation dataset with anatomical variations and multi-vendor scanner data. *Sci Data* 2021; 8:284.
8. Ng HS, Vitry A, Koczwara B, Roder D, McBride ML. Patterns of comorbidities in women with breast cancer: a Canadian population-based study. *Cancer Causes Control* 2019; 30:931–941.
9. Ocepek D, Podobnik G, Ibragimov B, Vrtovec T. Deep implicit statistical shape models for 3D lumbar vertebrae image delineation. *Zbornik SPIE Medical Imaging 2024: Image Processing*; 12926–115.
10. Štern D, Njagulj V, Likar B, Pernuš F, Vrtovec T. Quantitative vertebral morphometry based on parametric modeling of vertebral bodies in 3D. *Osteoporos Int* 2013; 24:1357–1368.
11. Young-Afat DA, van Gils CH, van den Bongard HJGD, Verkooijen HM. The Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term evaluation (UMBRELLA): objectives, design, and baseline results. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164:445–450.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU – ZAKAJ, KAJ IN KDAJ

Marko Hočevar

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

V razvitem zahodnem svetu s staranjem populacije strmo narašča breme raka. Prevalenca raka je v zadnjih 50 letih naraščala praktično eksponentno. Bolniki po končanem primarnem zdravljenju s kurativnim namenom so bili tradicionalno spremljani v ustanovah, kjer so bili zdravljeni, in sicer pet let ali več, glavni namen spremljanja pa je bil zgodnje odkrivanje morebitne ponovitve bolezni. Po tem obdobju so bolnike prevzeli v oskrbo družinski zdravniki. Takšen tradicionalen način spremljanja bolnikov po končanem zdravljenju (angl. follow-up) zanemari vse ostale težave in potrebe preživelih z rakom. V zadnjem obdobju se zato pojavlja nov, širši pojem spremljanja bolnikov v onkologiji (angl. survivorship), ki naslavlja različne fizične, psihosocialne, materialne in informacijske težave in potrebe, ki jih imajo ti bolniki. Idealno je, da dobi vsak bolnik z rakom ob koncu zdravljenja t. i. načrt oskrbe preživelih, ki jasno povzame opravljeno zdravljenje in hkrati natančno opiše načrt spremljanja. Težave in potrebe preživelih se močno razlikujejo med različnimi vrstami raka in med različnimi načini zdravljenja, prav tako pa po posamičnih obdobjih preživetja. V prispevku so opisani različni modeli, ki so nam na voljo pri organizaciji spremljanja bolnikov v onkologiji in predlagan način stratificiranja bolnikov v različne skupine glede na verjetnost pojava poznih posledic zdravljenja in ponovitve bolezni. Najprimernejši modeli za posamezne vrste raka bodo opisani v posebnih prispevkih in bodo upoštevali specifiko posameznih rakov (npr. ginekologi na primarnem nivoju pri ginekoloških rakih). V prispevku bo dodatno poudarjen pomen umestitve poglavja o spremljanju bolnikov v onkologiji v priporočila in klinične poti za posamične vrste raka ter njihovo sprotno posodabljanje ob novih spoznanjih.

Velikost problema

S staranjem populacije v zadnjih desetletjih strmo narašča breme raka. Po zadnjih podatkih GLOBOCANA iz leta 2020 znaša kumulativno življenjsko tveganje raka v Sloveniji že 44,48 %, kar pomeni, da bo pri enem od dveh Slovencev v času življenja diagnosticiran rak. Poleg porasta incidence zaradi čedalje daljše pričakovane življenjske dobe smo pričča tudi večji osveščenosti prebivalstva in zato postavitvi diagnoze raka v lokaliziranem ali napredovalem stadiju bolezni pri 75 % bolnikov. Pri teh bolnikih ima prvo zdravljenje kurativen namen. Dodatno je v zadnjih desetletjih prišlo tudi do izrednega napredka zlasti sistemskega zdravljenja raka. Vse skupaj se kaže v še višjem porastu prevalence raka, ki je v zadnjih desetletjih naraščala praktično eksponentno. Po podatkih Registra raka RS je bila prevalenca raka v Sloveniji konec leta 1961 6.768, konec leta 2020 pa že 124.830. Najvišjo prevalenco pri ženskah konec leta 2020 ima rak dojk z 19.872 primeri, pri moških pa rak prostate s 16.663 primeri.

Definicija spremljanja bolnikov z rakom po zaključenem zdravljenju

Vse bolnike po končanem primarnem zdravljenju s kurativnim namenom tradicionalno spremljamo pet ali več let. Priporočila za spremljanje se razlikujejo med različnimi vrstami raka, vendar je večini skupno, da potekajo v rednih časovnih intervalih v ustanovi, kjer je bil bolnik tudi zdravljen, in da vključujejo poleg kliničnega pregleda tudi različne slikovne preiskave in merjenje tumorskih označevalcev. Glavni namen takšnega tradicionalnega načina spremljanja bolnikov (angl. follow-up) je zgodnje odkrivanje morebitne ponovitve bolezni, saj naj bi to povečalo možnosti ozdravitve. Žal so praktično vse randomizirane študije in meta analize pokazale, da to ne drži in da pogosto in intenzivno spremljanje, ki vključuje različne slikovne preiskave in merjenje tumorskih označevalcev, ne vpliva niti na skupno preživetje niti na čisto preživetje. Samo pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke, ki jih intenzivno spremljamo, je nekaj več lokalnega zdravljenja z namenom ponovnega poskusa kurativnega zdravljenja, vendar tudi tu to žal ne vpliva na preživetje.

V resnici imajo preživeli po končanem kurativnem zdravljenju raka različne fizične, psihosocialne, materialne in informacijske težave in potrebe, ki jih je treba obravnavati. To je naloga dobrega spremljanja (angl. survivorship) v onkologiji.

Namen spremljanja preživelih po končanem kurativnem zdravljenju raka je:

1. preprečevanje ponovitve bolezni, novih primarnih rakov in poznih posledic,
2. promocija zdravega načina življenja,
3. zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in/ali novih primarnih rakov,
4. obravnava poznih posledic (fizičnih in psihosocialnih):
 - limfedem,
 - bolečina,
 - utrujenost,
 - spolna disfunkcija,
 - psihološka in eksistenčna (finančna) stiska,
5. koordinacija med specialisti in družinskim zdravnikom.

Modeli spremljanja bolnikov po zaključenem zdravljenju v onkologiji

Obdobja preživetja v onkologiji lahko shematsko delimo v:

- akutno preživetje – neposredno po diagnozi,
- podaljšano preživetje – po končanem zdravljenju,
- trajno preživetje – zelo majhna verjetnost ponovitve bolezni, ob tem pa prisotne pozne posledice zdravljenja.

Težave in potrebe preživelih se močno razlikujejo med različnimi vrstami raka in med različnimi načini zdravljenja, prav tako pa po posamičnih obdobjih preživetja. Zato ni enotnega modela spremljanja v onkologiji, ampak imamo na voljo različne modele, ki imajo vsi svoje prednosti in slabosti. Kateri model bo v posamičnem primeru najbolj ustrezen, je odvisno od vrste raka, vrste zdravljenja, okolja in virov (nematerialnih in materialnih), ki jih imamo na voljo.

Najpogostejši modeli, ki jih imamo na voljo za spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju v onkologiji, so:

- Multidisciplinarni model (različni profili strokovnjakov obravnavajo preživelega hkrati – vse v enem dnevu), ki ni vezan na specifično vrsto raka in je zahteven glede na potrebne vire. Tak model se uporablja zlasti v pediatriji, lahko pa tudi pri odraslih.
- Specialne klinike za specifične rake – različne klinike za spremljanje samo posamičnih vrst raka.

- Specialistična oskrba, kjer različni specialisti obravnavajo samo specifične težave s svojega specialističnega področja, ne glede na vrsto raka ali zdravljenja, ki so te težave povzročile.
- Integriran model spremljanja v ustanovah, kjer je bilo tudi primarno zdravljenje. Zdravniški asistenti in diplomirane medicinske sestre vodijo spremljanje.
- Model kronične oskrbe, podobno kot pri drugih kroničnih boleznih (diabetes, astma, depresija, kronično srčno popuščanje...), kjer motiviran in informiran bolnik aktivno sodeluje z izkušenim strokovnjakom za spremljanje v onkologiji.
- Kombiniran model glede na stratifikacijo ogroženosti (nizka, srednja in visoka ogroženost za razvoj poznih posledic zdravljenja in ponovitve bolezni). Koordinacija med onkologom in družinskim zdravnikom in prenos na primarno zdravstveno raven.

Po končanem kurativnem zdravljenju bi morali vsi preživeli dobiti dokument, ki jasno povzame opravljeno zdravljenje in hkrati natančno opiše načrt spremljanja – t. i. **načrt oskrbe preživelih**.

Glede na verjetnost pojava poznih posledic zdravljenja in ponovitve bolezni delimo bolnike v tri skupine:

Nizka ogroženost:

- bolniki, zdravljeni samo kirurško,
- kemoterapija brez alkilirajočih snovi,
- brez obsevanja,
- nizka verjetnost ponovitve bolezni,
- blaga ali nepersistenta toksičnost zdravljenja.

Srednja ogroženost:

- kemoterapija z nizkimi ali srednjimi dozami alkilirajočih snovi,
- obsevanje z nizkimi ali srednjimi dozami,
- avtologna transplantacija matičnih celic,
- srednja verjetnost ponovitve bolezni,
- srednja toksičnost zdravljenja.

Visoka ogroženost:

- kemoterapija z visokimi dozami alkilirajočih snovi,
- obsevanje z visokimi dozami,

- alogenska transplantacija matičnih celic,
- visoka verjetnost ponovitve bolezni,
- multiorganska persistentna toksičnost zdravljenja.

Največkrat uporabljan model je kombinirani model, pri katerem preživelega spremljata onkolog in družinski zdravnik. Britanski model predvideva kombinacijo modela kronične oskrbe z visoko motiviranim bolnikom z ustrezno informacijsko in edukacijsko podporo za preživele z nizko ogroženostjo in kombiniranega modela za bolnike s srednjo ogroženostjo. Pri bolnikih z visoko ogroženostjo je v vsakem primeru oskrba kompleksna in vključuje še različne ostale specialiste glede na prevladujoče težave.

Vloga družinskega zdravnika

Družinski zdravnik ima pri spremljanju bolnikov z rakom po zaključenem zdravljenju v večini uporabljenih modelov zelo pomembno vlogo. Prvih pet let po zaključenem zdravljenju skupaj z lečečim onkologom, nato pa ima večinoma osrednjo vlogo. Pri tem naletimo na težavo premalo poudarjenega izobraževanja na temo onkologije in še zlasti spremljanja po zaključenem zdravljenju v onkologiji tako pri dodiplomskem izobraževanju kakor tudi pri podiplomskem. Onkologija je v študiju medicine premalo zastopana in običajno razmetana med različne klinične predmete. Žal je podobno tudi pri različnih kliničnih specializacijah, pri katerih se specialisti med svojim delom srečujejo tudi z bolniki z rakom. Vse to se morda še najbolj boleče izkaže ravno pri družinskih zdravnikih, saj je glede na opisane številke prevalence raka bolnik z rakom v ambulanti družinskega zdravnika vsakodnevni pojav.

Poleg različnih dodatnih organiziranih izobraževanj s področja onkologije za družinske zdravnike je verjetno čas tudi za razmislek o posebni subspecializaciji družinske medicine, kjer bi bil poudarek na onkologiji, še zlasti na spremljanju. Takšni "onko-družinski zdravniki" lahko prevzamejo glavno breme onkologije primarnega nivoja. V nekaterih modelih so takšni profili subspecialistov uspešno uporabljeni tako v specialnih klinikah za spremljanje bolnikov z rakom kakor tudi pri integriranem modelu in modelu kronične oskrbe. Predstavljajo lahko tudi vez ostalih družinskih zdravnikov z onkologi in zlasti vodijo izobraževanje družinskih zdravnikov s področja onkologije.

Klinične poti za spremljanje bolnikov v onkologiji

Podobno kot ostala področja onkologije mora biti tudi spremljanje po končanem kurativnem zdravljenju sestavni del kliničnih poti, v katerih so definirani tako različni postopki, časovni intervali in vloga posameznih specialistov. Ob tem se moramo zavedati, da se ob novih spoznanjih stalno spreminjajo tudi klinične poti. Tako priporočila ASCO kot tudi NCCN že vključujejo tudi področje spremljanja po končanem kurativnem zdravljenju.

O tem, da je načrt spremljanja po končanem kurativnem zdravljenju v onkologiji obvezen sestavni del obravnave bolnikov z rakom, priča tudi podatek, da je to tudi eden od pogojev za akreditacijo onkoloških centrov (Cancer Comprehensive Centre). Rezultate dela je potrebno tudi na področju spremljanja v onkologiji stalno spremljati, saj je to edini način, ki bo omogočil primerjanje različnih modelov in načinov dela med seboj. S tem bomo v prihodnosti lahko dobili na način z dokazi podprte medicine najoptimalnejše načine spremljanja bolnikov v onkologiji, ki bodo poleg rezultatov lahko upoštevali tudi vire, ki so nam sploh na voljo.

Literatura

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. <http://www.slora.si/stevilo-zivih-bolnikov>
3. Follow-up strategy and survival for five common cancers: A meta-analysis. Boris Galjart, Diederik J. Höppener, Christiaan H. Bangma, Cornelis Verhoef, Dirk J. Grünhagen. *European Journal of Cancer.* 2022 Oct; 185-199.
4. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. Deborah K Mayer, Shelly Fuld Nasso, Jo Anne Earp. *Lancet Oncol.* 2017 Jan; 18(1); e11-e18.
5. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. Jacobs LA, Shulman LN. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):e19-e29.
6. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities. Larissa Nekhlyudov, Denalee M O'malley, Shawna V Hudson. *Lancet Oncol.* Jan; 18(1); e30-e38.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM DOJK PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Andraž Perhavec¹, Simona Borštnar²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

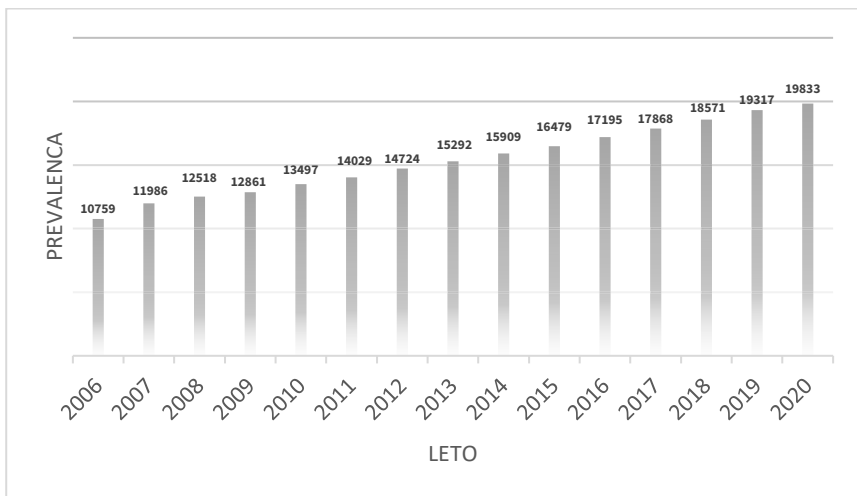
²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

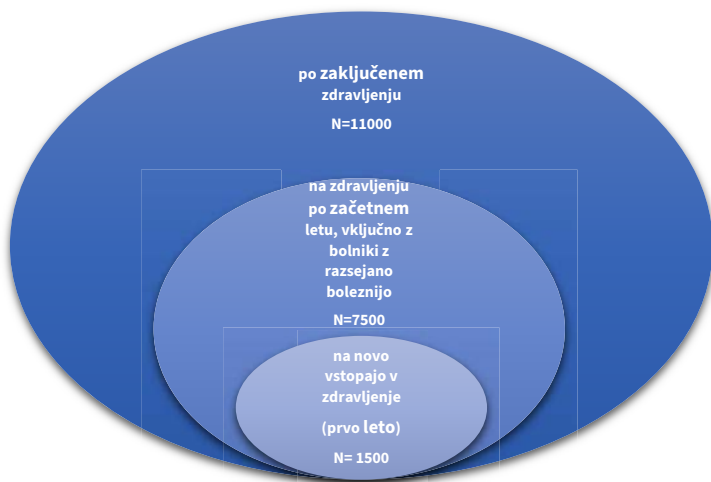
Prevalenca raka dojk hitro narašča, s tem pa tudi breme spremljanja bolnic z rakom dojk. Namen spremljanja bolnic z rakom dojk je odkrivanje zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, obvladovanje kratko- in dolgoročnih posledic zdravljenja in čim hitrejša vrnitev v normalen življenjski ritem, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja in promocija zdravega življenjskega sloga. Pogostost kontrol je odvisna od ogroženosti za ponovitev bolezni. Bolnice prva tri leta spremljamo na 3-6 mesecev, od 3. do 5. leta na 6-12 mesecev in nato enkrat letno. Anamneza in klinični pregled sta osnova vsake kontrole, enkrat letno pa opravimo tudi mamografijo. Spremljanje z laboratorijskimi preiskavami, slikanjem prsnih organov, scintigrafijo skeleta, UZ trebuha in drugimi preiskavami ne izboljša preživetja pri asimptomatskih bolnicah, zato te preiskave opravimo le, če so navzoči klinični simptomi in znaki, sumljivi za ponovitev bolezni. V prispevku navajamo predloge za dolgoročno rešitev spremljanja bolnic z rakom dojk.

Naraščajoča prevalenca bolnikov z rakom dojk

Zdravljenje raka dojk je v zadnjih desetletjih močno napredovalo in je postalo multimodalno ter zelo kompleksno. Bolnice imajo lahko po takšnem zdravljenju pomembne posledice in spremembe na več življenjskih področjih, po drugi strani pa je ravno napredek v zdravljenju eden od ključnih dejavnikov izboljšanega preživetja bolnic z rakom dojk. Zaradi porasta incidence in boljšega preživetja se povečuje tudi prevalenca bolnic z rakom dojk, ki se je v zadnjih 15 letih praktično podvojila. Rast prevalence je prikazana na sliki 1. Število bolnikov, ki potrebujejo kontrolne preglede po zaključenem zdravljenju, presega število bolnikov, ki zdravljenje prejemo. Okvirne ocene razmerja med bolniki na aktivnem zdravljenju in bolniki, ki so na spremljanju, so navedene na Sliki 2.



Slika 1: Prevalenca bolnikov z rakom dojk v zadnjih 15 letih.



Slika 2: Ocena razmerja med bolniki na aktivnem zdravljenju in na spremljanju.

Bolnice po zaključnem zdravljenju potrebujejo redno spremljanje, ki s povečevanjem prevalenca postaja čedalje večji javnozdravstveni problem. Bolnice z rakom dojk spremljamo z namenom zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni in novega

primarnega raka dojk, obvladovanja zgodnjih in poznih posledic zdravljenja in čim hitrejše vrnitve v normalen življenjski ritem, spodbujanja k nadaljevanju morebitnega zdravljenja (hormonsko zdravljenje) in promocije zdravega življenjskega sloga.

Dilema glede primerne spremljanja onkoloških bolnikov je stara toliko, kolikor je stara onkologija. Spremljanje je namreč povezano s precejšnjo porabo bolnišničnih virov in s stroški, vpliva pa lahko tudi na kakovost življenja bolnikov. Poleg tega nimamo dokazov, da večja intenzivnost spremljanja pozitivno vpliva na onkološke izide raka dojk. Trenutno je spremljanje precej poenoteno za vse podtipе raka dojk, čeprav gre za biološko zelo heterogen spekter bolezni. Raziskav, kako spremljanje vpliva na onkološke izide posameznih podtipov raka dojk, nimamo na voljo. Glede na to in glede na hitro naraščajočo prevalenco raka dojk bo spremljanje bolnic z rakom dojk potrebno optimizirati in individualizirati tako po pogostnosti kot tudi vsebini.

Pogostnost spremljanja

Optimalna pogostnost spremljanja bolnic z rakom dojk ni poznana, zato obstaja velika variabilnost med različnimi onkološkimi centri. Prav tako obstaja velika variabilnost v tem, kdo spremljanje izvaja – specialist onkološke stroke, družinski zdravnik, specializirana medicinska sestra itd. Pogostnost spremljanja prilagajamo glede na ogroženost za ponovitev bolezni v določenem časovnem obdobju. Znano je namreč, da so bolnice s hormonsko neodvisnim rakom dojk zelo ogrožene za ponovitev bolezni v prvih letih po zdravljenju, pri bolnicah s hormonsko odvisnimi raki pa je ogroženost časovno bolj enakomerno razporejena in ponovitve tudi po več kot desetih letih niso redke. Verjetnost, da se bo bolezen ponovila v 15 letih po zdravljenju, je približno enaka ne glede na biološki podtip tumorja. Bolnice s hormonsko neodvisnimi raki je torej smiselno intenzivneje spremljati prvih pet let po zaključenem zdravljenju in prej zaključiti s spremljanjem, po drugi strani pa bolnice s hormonsko odvisnimi raki potrebujejo manj intenzivno spremljanje čez daljše časovno obdobje. Tudi bolnice z lokalno napredovalim rakom dojk so bolj ogrožene za ponovitev bolezni in temu primerno prilagodimo intenzivnost spremljanja. Nasprotno pa je ogroženost za ponovitev bolezni pri bolnicah z majhnimi, hormonsko odvisnimi raki (večina bolnic) majhna, zato je lahko spremljanje manj intenzivno.

Na Onkološkem inštitutu spremljamo bolnice z rakom dojk, ki nimajo znakov bolezni, na 3–6 mesecev prva tri leta po operaciji, na 6–12 mesecev od tretjega do petega leta po operaciji, nato pa enkrat letno (Tabela 1). Po petletnem obdobju oz. po zaključenem zdravljenju s hormonsko terapijo lahko spremljanje prevzamejo centri za bolezni dojk zunaj Onkološkega inštituta, če ne gre za visoko ogrožene bolnice in nosilke mutacij genov, povezanih z visoko ogroženostjo za nastanek raka dojk. Na spremljanju na Onkološkem inštitutu ostanejo tudi bolnice z razsejano boleznijo.

Vsebina spremljanja

Tako kot optimalna pogostnost spremljanja tudi optimalna obravnava bolnika na posameznem kontrolnem pregledu ni poznana. Najpomembnejši sestavni deli kontrolnega pregleda so anamneza in klinični pregled ter mamografija. Pri anamnezi in kliničnem pregledu smo pozorni na simptome in znake ponovitve bolezni ter posledic zdravljenja. Namen opravljanja rednih mamografij je zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev bolezni in novih primarnih tumorjev bodisi v isti ali drugi dojki. Mamografijo po naših in mednarodnih smernicah opravljamo enkrat letno, saj so starejše raziskave pokazale, da redna letna mamografija zmanjša možnost za smrt zaradi raka dojk. Lani pa je bila na konferenci v San Antoniu predstavljena raziskava, ki je dokazala, da mamografija vsaki dve leti po ohranitveni operaciji oziroma vsake 3 leta po mastektomiji ni slabša od letne mamografije z vidika specifičnega in celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so starejše od 50 let in 3 leta od začetka zdravljenja brez ponovitve bolezni. Izsledki te raziskave (še) niso vključeni v naše in mednarodne smernice. Ostalo slikovno diagnostiko dojk (ultrazvok, magnetna resonanca) opravljamo izjemoma, predvsem z namenom razjasnitve mamografsko neznačilnih sprememb. Izjema so bolnice z mutacijo gena BRCA in drugih genov, povezanih z visoko ogroženostjo za raka dojk. Te bolnice spremljamo tudi z magnetno resonanco (mamografija/ultrazvok in magnetnoresonančno slikanje izmenjaje na šest mesecev). Laboratorijske preiskave (jetrni test, tumorski označevalci CA 15-3, CEA, CA 27.29) in slikovne preiskave (razen mamografije) v okviru spremljanja bolnic z rakom dojk niso indicirane, saj imajo prenizko občutljivost in specifičnost. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je namreč dokazala, da aktivno spremljanje z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami pri asimptomatskih bolnicah ne izboljša preživetja v primerjavi s spremljanjem s kliničnim pregledom in mamografijo (HR: 0,96, 95-% CI: 0,80-1,15). Poleg tega je znano, da z zgodnejšo diagnozo metastatske bolezni sicer prej začnemo z zdravljenjem (z vsemi neželenimi učinki), a to ne izboljša preživetja. Tabela 1 shematično povzema trenutne smernice za spremljanje bolnic z rakom dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

	Prva 3 leta	3.-5. leto	Po 5. letu
Anamneza in klinični pregled	na 3-6 mesecev	na 6-12 mesecev	1x letno
Mamografija	1x letno		
Laboratorijske preiskave, RTG p.c., sken skeleta, UZ trebuha...	Le ob klinično sumljivih simptomih in znakih		

Tabela 1: Priporočilo za spremljanje bolnic, zdravljenih zaradi raka dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ne smemo pozabiti, da namen spremljanja ni zgolj zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, ampak tudi obvladovanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja, kot so menopavzni simptomi, upad mineralne kostne gostote, polinevropatija, kronična bolečina in limfedem. Posledice zdravljenja so namreč pri bolnicah z rakom dojk zaradi multimodalnega zdravljenja pogoste in lahko pomembno zmanjšajo kakovost življenja.

Ob kontrolnih pregledih bolnice tudi spodbujamo k nadaljevanju zdravljenja s hormonsko terapijo, ki je priporočena za obdobje 5-10 let. Podatki kažejo, da je neredno uživanje hormonske terapije povezano s slabšim preživetjem brez dogodka in slabšim celostnim preživetjem. Komplianco lahko povečamo z rednimi kontrolami, ustreznimi ukrepi ob pojavu neželenih učinkov in zamenjavo hormonske terapije v primeru neobvladljivih neželenih učinkov.

Redne kontrolne preglede izkoristimo tudi za promocijo zdravega življenjskega sloga. Sprememba življenjskega sloga je namreč učinkovit način za izboljšanje fizičnega in psihičnega počutja bolnic z rakom dojk. Poleg tega so raziskave pokazale, da redna telesna vadba, vzdrževanje primerne telesne teže in omejitev uživanja alkoholnih pijač zmanjšujejo ogroženost za ponovitev bolezni in smrt pri teh bolnicah. Bolnice tudi spodbujamo, da se odzovejo na vabilo za presejalne programe za zgodnje odkrivanje raka (Svit, ZORA).

Kako rešiti problem spremljanja pri naraščajočem številu bolnikov

Spremljanje bolnic z rakom dojk po zaključenem zdravljenju trenutno poteka v ustanovah, kjer so bile zdravljene, ali pa je organizirano v nekaterih ambulantah centrov za bolezni dojk (v Splošni bolnišnici Nova Gorica, Zdravstvenem domu Novo mesto, centrih za bolezni dojk v Kranju in Domžalah, Splošni bolnišnici Izola ter v UKC

Maribor) v okvirnem obsegu 11.000 bolnic letno, pri čemer pa število bolnikov presega kapacitete zdravstvenega osebja, prostorov in aparatur.

Glede na naraščajoče število bolnikov z rakom dojk je treba spremljanje urediti zunaj terciarnih centrov za zdravljenje raka. Možnosti reorganizacij je več:

1. Ureditev regijskih centrov za kontrolne preglede, kar smo opredelili že v akcijskem planu Državnega programa obvladovanja raka v letu 2019.

Izhodišče v tem akcijskem planu je, da bolniki ostanejo pod nadzorom onkologa do zaključenega zdravljenja. Po zaključenem zdravljenju je treba ustrezno urediti nadzor bolnikov čim bližje kraju bivanja. Zagotoviti je treba letni klinični pregled in mamografijo ter bolnika ob ugotovljenem progresu napotiti nazaj v center, kjer je prejel zdravljenje. Predvideli smo vzpostavitev mreže v prostorih centrov za bolezni dojk po Sloveniji, in sicer so to: Onkološki inštitut Ljubljana, ZD Ljubljana, BGP Kranj, SB Nova Gorica, SB Izola, ZD Celje, SB Celje, ZD Novo mesto, SB Slovenj Gradec, SB Murska Sobota, UKC Maribor, ZD Maribor, SB Ptuj, SB Murska Sobota.

2. Kontrolni pregledi po zaključenem zdravljenju v ambulantah družinskega zdravnika.

Prednost tovrstne ureditve stanja je kontinuiteta v obravnavi bolnika, saj bolnike z rakom dojk družinski zdravniki vzporedno spremljajo tudi v času zdravljenja. Družinski zdravniki bi upoštevali priporočila sprejeta s stani onkologov in RSK za onkologijo. Onkologi bi morali poskrbeti tudi za ustrezno izobraževanje. Treba pa bi bilo urediti možnost mamografije na digitalnem mamografskem aparatu in odčitavanje slik s strani izkušenih radiologov.

3. Možnost vrnitve bolnikov v presejalni program DORA

Bolnice z rakom dojk bi se lahko vrnile v presejalni program DORA, kjer bi bile izvedene kontrolne mamografije na dve leti. Na vmesno kontrolno mamografijo bi jih napotili družinski zdravniki.

Literatura

1. Cruickshank S, Barber M. Breast cancer follow-up after primary diagnosis: A confused picture. *The Breast* 2019; 46: 97-100.
2. Dunn JA, Donnelly P, Elbeltagi N et al. Mammographic surveillance in early breast cancer patients aged 50 years or over: results of the Mammo-50 non-inferiority trial of annual versus less frequent mammography. Abstract, San Antonio Breast Cancer Symposium, 2023.
3. Eliassen FM, Blafjelldal V, Helland T et al. Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review. *BMC Cancer* 2023; 23:625.
4. Galjart B, Hoppener DJ, Aerts J et al. Follow-up strategy and survival for five common cancers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 174: 185-199.
5. Lash TL, Fox MP, Buist DS et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3001-6.
6. McCowan C, Wang S, Thompson AM et al. The value of high adherence to Tamoxifen in women with breast cancer: a community based cohort study. *Br J Cancer* 2013; 109: 1172-80.
7. Miyamoto T, Nagao A, Okumura N et al. Effect of post-diagnosis physical activity on breast cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Reports* 2022; 24: 1645-59.
8. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patients following treatment for breast cancer. In: *UpToDate*, Waltham, MA
9. Schootman M, Jeffe DB, Lian M et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer Res Treat* 2008; 111(3): 489-96.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM PROSTATE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Tomaž Smrkolj^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za urologijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Katedra za kirurgijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Namen: Namen prispevka je sistematičen pregled literature s področja spremljanja bolnikov po zdravljenju raka prostate.

Metode: V iskalniku Pubmed smo poiskali in analizirali članke s področja spremljanja raka prostate po zdravljenju z aktivnim opazovanjem, radikalnim kirurškim zdravljenjem in fokalnimi ablativnimi metodami.

Rezultati: Za vse tri metode zdravljenja smo našli skupno 92 preglednih člankov z odprtim dostopom, od katerih smo jih analizirali 29.

Zaključki: Spremljanje bolnikov z rakom prostate po zaključenem urološkem zdravljenju se razlikuje glede na metodo zdravljenja. Najbolj pozorno spremljanje zahteva rak prostate na aktivnem opazovanju, sledijo FAM, najmanj zahtevno pa je spremljanje po RKZ, ki temelji na intervalnem določanju vrednosti PSA.

Uvod

Rak prostate je v Sloveniji in zahodnem svetu na prvem mestu po incidenci pri moških in na drugem mestu po umrljivosti v svetu. Lokalizirano bolezen zdravimo z aktivnim opazovanjem, kirurško in z obsevanjem. V zadnjem desetletju se pri zdravljenju lokaliziranega raka prostate vse bolj uveljavljajo tudi fokalne ablativne metode.

Namen prispevka je znanstveni pregled literature s področja spremljanja bolnikov z rakom prostate na aktivnem opazovanju, bolnikov po radikalnem kirurškem zdravljenju in bolnikov po zdravljenju s fokalnimi ablativnimi metodami, ki ga izvajamo urologi.

Metode

V iskalniku Pubmed smo poiskali pregledne članke z odprtim dostopom, ki so bili objavljeni v zadnjem letu z vnosom iskalnega pojma »prostate cancer active surveillance«, v zadnjih petih letih z vnosom iskalnega pojma »radical prostatectomy follow up« in v zadnjih petih letih z vnosom iskalnega pojma »prostate cancer focal ablative«.

Rezultati

Za iskalni pojem »prostate cancer active surveillance« smo našli 18 preglednih člankov z odprtim dostopom, od katerih smo jih za namen analize pregledali 7. Za iskalni pojem »radical prostatectomy follow up« smo našli 43 preglednih člankov z odprtim dostopom, od katerih smo jih za namen analize pregledali 12. Za iskalni pojem »prostate cancer focal ablative« smo našli 31 preglednih člankov z odprtim dostopom, od katerih smo jih za namen analize pregledali 10.

Razpravljanje - sinteza

Spremljanje bolnikov na aktivnem opazovanju

Aktivno spremljanje raka prostate pomeni odlaganje začetka radikalnega zdravljenja, zato morajo biti kriteriji za pričetek aktivnega spremljanja in za prehod v radikalno zdravljenje določeni tako, da ne poslabšajo bolnikovega preživetja ali kakovosti življenja. Po originalnih Epstein kriterijih so za aktivno spremljanje primerni bolniki s kliničnim stadijem T1c, PSA gostoto <0,15 ng/ml, brez Gleason 4 ali 5 vzorcev (gradus skupina 1 – GG1), < kot 3 pozitivnimi stebrički in <kot 50 % raka v stebričku po dolžini. Nekateri avtorji predlagajo, da je v aktivno spremljanje varno vključiti tudi bolnike z vzorcem Gleason 4, če je tega manj kot 5 % oziroma 10 % (gradus skupina 2 – GG2), klinični stadij T2a, PSA<10 ng/ml in če ni prisotna kribriiformna oblika rasti ali intraduktalni rak prostate. Raziskave, ki so primerjale potek aktivnega spremljanja pri bolnikih z rakom prostate GG1 in GG2, niso ugotovile pomembnih razlik v 5-letnem celostnem preživetju in 10-letni pojavnosti zasevkov, vendar pa so se v daljšem časovnem intervalu pokazale pomembne razlike, saj je imela skupina bolnikov z GG2 pomembno večjo pojavnost zasevkov v 15-letnem obdobju, nižje celostno preživetje pri 10 in 15 letih in nižje preživetje, specifično za raka prostate, pri 5, 10 in 15 letih po vključitvi v aktivno spremljanje.

V smernicah največjih uroloških združenj se spremljanje takih bolnikov sestoji iz spremljanja dinamike PSA na 3 do 12 mesecev, digitorektalnimi pregledi na 6 do 12

mesecev in potrditveno biopsijo po 1 letu ter kontrolnimi biopsijami na 1 do 3 leta, pri čemer je pred ponovno biopsijo smiselno narediti kontrolni MR prostate. PSMA PET/CT zaenkrat še nima vloge pri rutinski obravnavi bolnikov na aktivnem spremljanju, vendar pa raziskave kažejo, da prikaže nekatere lezije raka prostate, ki jih na MR ne vidimo, identificira raka prostate, pri katerem obstaja večje tveganje za patološki progres, ter pomaga pri ločevanju raka prostate GG3 in GG2.

Kriteriji za prekinitvev aktivnega spremljanja in pričetek radikalnega zdravljenja so napredovanje raka prostate na digitorektalnem pregledu (stadij T), podvojitveni čas PSA manj kot 3 leta ali naraščanje PSA za več kot 0,75 ng/ml na leto oziroma povečanje ocene po Gleasonu ali skupine gradus GG1 v GG2 ali povečanje števila pozitivnih stebričkov (>kot 2 oziroma 3) in večja dolžina raka prostate v stebričku (>50 %) pri kontrolni biopsiji. Približno polovica vseh bolnikov na aktivnem spremljanju prične z radikalnim zdravljenjem v 5 do 10 letih od vključitve v aktivno spremljanje.

Spremljanje bolnikov po radikalnem kirurškem zdravljenju

Spremljanje bolnikov po radikalnem kirurškem zdravljenju vključuje spremljanje ponovitve bolezni, ki se v najbolj zgodnji fazi kaže s porastom PSA, in spremljanje pooperativnih zapletov.

Pri 27 do 40 % bolnikov po radikalnem kirurškem zdravljenju pride do biokemično dokazane ponovitve bolezni (biokemični recidiv), ki po definiciji pomeni dve zaporedni vrednosti PSA > 0,2 ng/ml. Večina uroloških smernic priporoča prvo kontrolo PSA 3 mesece po radikalnem kirurškem zdravljenju, čeprav bi ob ozdravljenem raku prostate morala biti vrednost PSA nemerljiva že po 4 tednih, saj je razpolovni čas PSA 3,15 dni. Z zgodnejšim merjenjem PSA (4-8 tednov) po radikalnem kirurškem zdravljenju lahko ugotovimo nepopoln padec vrednosti PSA (> 0,1 ng/ml), kar vpliva na ponovitev, napredovanje in prognozo bolnikov z rakom prostate. Pri bolnikih z nepopolnim padcem PSA je tveganje za ponovitev raka prostate 3,43-krat višje in 2,32-krat višje za umrljivost, specifično za raka prostate, v primerjavi z bolniki s popolnim PSA odzivom na radikalno kirurško zdravljenje. Verjetnost za biokemični recidiv po radikalnem kirurškem zdravljenju je večja pri raku prostate po sistemu razvrščanja ISUP >2, stadiju pT3a, pT3b, pozitivnih bezgavkah (pN) in pozitivnih kirurških robovih (R1). Iz podvojitvenega časa PSA in časa od radikalnega kirurškega zdravljenja do biokemičnega recidiva lahko sklepamo na mesto ponovitve. Ko sta ob časa kratka (podvojitveni < 6 mesecev), gre bolj verjetno za regionalno ali metastatsko bolezen in manj verjetno za lokalno ponovitev v loži prostate. Pred odločitvijo za zdravljenje biokemičnega recidiva je smiselno napraviti slikovne preiskave. Med te spadajo MR male medenice za prikaz prostatične lože in regionalnih bezgavk ter CT trebušnih in prsnih organov s kontrastnim sredstvom in scintigrafija skeleta ali PET/CT za ugotavljanje oddaljenih zasevkov.

Radikalno kirurško zdravljenje pri raku prostate je eden najpogostejših iatrogenih vzrokov uhajanja urina pri moškem s pojavnostjo od 5 do 40 %. Objektivno ga ocenjujemo s številom dnevno porabljenih predlog. Navadno je tovrstno uhajanje urina prehodno in omejeno na zgodnje pooperativno obdobje, končno stanje kontinence je doseženo v 12 do 18 mesecih. Po tem času dodatnega izboljšanja ni pričakovati. V literaturi najdemo podatek, da ima po 12 mesecih 8 do 16 % bolnikov uhajanje urina, ki potrebujejo eno ali več predlog dnevno. V zgodnjem pooperativnem obdobju bolnikom z uhajanjem urina svetujemo neinvazivne postopke z vajami za medenično dno, elektrostimulacijo in magnetno fizioterapijo (»magnetni stol«). Če se uhajanje urina ne popravi in za bolnika ostaja moteče, so na voljo različni kirurški posegi, in sicer: injiciranje snovi ob mišico zapiralko (npr. kolagen), podpora bulbarne sečnice s polipropilenskimi trakovi in vstavev umetne zapiralke.

Drug pomemben iatrogeni zaplet pri radikalnem kirurškem zdravljenju je erektilna disfunkcija, ki se pojavi pri 10 do 46 % bolnikov po radikalnem kirurškem zdravljenju, in je posledica poškodbe in nevrapraksije kavernožnih živcev ter posledične fibroze kavernožnih teles. Večina urologov, ki izvajajo radikalno kirurško zdravljenje raka prostate, se o možnosti erektilne disfunkcije pogovori z bolnikom že pred operacijo in prične s penilno rehabilitacijo z zaviralci PDE5 že pred radikalnim kirurškim zdravljenjem ali neposredno po njem. Končno stanje erektilne disfunkcije je doseženo v 12 do 18 mesecih. Ker je vzrok za erektilno disfunkcijo pri radikalnem kirurškem zdravljenju poškodba kavernožnih živcev, dodatna diagnostika za izključitev žilnih vzrokov (dopplerski UZ penisa, kavernožografija) večinoma ni potrebna. Za ugotovitev stopnje erektilne disfunkcije so primerni vprašalniki (IIEF5), zdravljenje pa poteka stopenjsko z uporabo zaviralcev PDE5, intrakavernožnih injekcij prostaglandinov ter (v primeru hude erektilne disfunkcije) vgradnja penilne proteze.

Spremljanje bolnikov po zdravljenju s fokalnimi ablativnimi metodami

Fokalne ablativne metode zdravljenja raka prostate se razvijajo kot odgovor na natančno določanje lege raka prostate v prostati, ki jo omogoča MR-preiskava. Poleg brahiterapije so ostali viri energije krioablacija, visoko fokusiran UZ, fotodinamska terapija, laserska ablacija, radiofrekvenčna ablacija, mikrovalovna ablacija in ireverzibilna elektroporacija. Razen brahiterapije vse zgoraj naštetih fokalnih ablativnih metode še vedno spadajo med eksperimentalne metode, zato smernice njihovo uporabo priporočajo znotraj kliničnih raziskav.

Za razliko od radikalnega kirurškega zdravljenja fokalne ablativne metode omogočajo ciljano zdravljenje raka prostate z ohranitvijo zdravega prostatičnega tkiva, zaradi česar spremljanje zgolj z dinamiko PSA in kontrolnimi MR prostate ne zadostuje. Podobno kot pri radioterapiji raka prostate je gibanje vrednosti PSA možno primerjati z najnižjo vrednostjo, ki je dosežena po fokalnih ablativnih metodah (nadir), vendar pa pri

fokalnih ablativnih metodah ta način spremljanja ni podprt z raziskavami. Pri fokalnih ablativnih metodah rast PSA nad nadir ne pomeni nujno ponovitve raka prostate. Bolj zanesljivo oceno uspeha fokalnih ablativnih metod je moč pridobiti z igelno biopsijo tumorske lezije, pri kateri iščemo znake tumorske nekroze in ostanke vitalnega tumorskega tkiva, potrebno pa je opraviti tudi sistematično biopsijo prostate za izključitev raka prostate v delih prostate, ki ni bila zdravljenja s fokalnimi ablativnimi metodami. Uporaben je še podatek o odstotnem deležu, za katerega se je zmanjšal PSA. Standardizirani protokoli za sledenje bolnikov po fokalnih ablativnih metodah še niso izdelani, raziskave pa priporočajo merjenje PSA na 3 mesece v prvem letu po tovrstnem zdravljenju in nato na 6 mesecev od prvega leta dalje, kontrolno MR-slikanje po 6 mesecih po fokalnih ablativnih metodah in nato 1-krat letno, kontrolna igelna biopsija lezije pa 6 do 12 mesecev po fokalnih ablativnih metodah.

Zaključek

Spremljanje bolnikov z rakom prostate po zaključenem urološkem zdravljenju se razlikuje glede na metodo zdravljenja. Najbolj pozorno spremljanje zahteva rak prostate na aktivnem opazovanju, sledijo fokalne ablativne metode, najmanj zahtevno pa je spremljanje po radikalnem kirurškem zdravljenju, ki temelji na intervalnem določanju vrednosti PSA.

Literatura

1. Atluri S, Mouzannar A, Venkatramani V, Parekh DJ, Nahar B. Focal therapy for localized prostate cancer - Current status. *Indian J Urol.* 2022;38(1):7-14.
2. Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, Lumsden T, Schoots IG, Willemse PM, et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(3):405-23.
3. Bernardino R, Sayyid RK, Leao R, Zlotta AR, van der Kwast T, Klotz L, et al. Using active surveillance for Gleason 7 (3+4) prostate cancer: A narrative review. *Can Urol Assoc J.* 2023.
4. Chin YF, Lynn N. Systematic Review of Focal and Salvage Cryotherapy for Prostate Cancer. *Cureus.* 2022;14(6):e26400.
5. Clark CB, Kucherov V, Kloneck E, Shenot PJ, Das AK. Management of urinary incontinence following treatment of prostate disease. *Can J Urol.* 2021;28(S2):38-43.
6. de V, II, Luiting HB, Roobol MJ. Active Surveillance for Prostate Cancer: Past, Current, and Future Trends. *J Pers Med.* 2023;13(4).
7. Kimura S, Urabe F, Sasaki H, Kimura T, Miki K, Egawa S. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(5).
8. Kotamarti S, Polascik TJ. Focal cryotherapy for prostate cancer: a contemporary literature review. *Ann Transl Med.* 2023;11(1):26.
9. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, Coleman J, de la Rosette J, Turkbey B, et al. Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur Urol.* 2020;78(3):371-8.
10. Liu J, Santucci J, Woon DTS, Catterwell R, Perera M, Murphy DG, et al. A Systematic Review on Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography (PSMA PET) Evaluating Localized Low- to Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Tool to Improve Risk Stratification for Active Surveillance? *Life (Basel).* 2024;14(1).
11. Matthew AN, Rogers DE, Grob G, Blottner M, Kodama S, Krzastek SC. The use of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in management of erectile dysfunction following prostate cancer treatment: a review of the current literature. *Transl Androl Urol.* 2023;12(6):1023-32.

12. Moreno-Olmedo E, Suarez-Gironzini V, Fusco JP, Ruiz L, Begara J, Guijarro M, et al. Prostate Cancer: Management of Biochemical Recurrence after Surgery. *Arch Esp Urol.* 2023;76(10):733-45.
13. Mottet N, Cornford P, Briers E, DeSantis M, DeMeerleer G, Eberli D, et al. Prostate cancer. 2023. In: *EAU guidelines 2023* [Internet]. European association of Urology. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (05.03.2023).
14. Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S. Comparison of Outcomes of Active Surveillance in Intermediate-Risk Versus Low-Risk Localised Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7).
15. Pekala KR, Bergengren O, Eastham JA, Carlsson SV. Active surveillance should be considered for select men with Grade Group 2 prostate cancer. *BMC Urol.* 2023;23(1):152.
16. Rak v Sloveniji 2019 [Internet]. Onkološki inštitut Ljubljana. *Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije.* 2022. Available from: <https://www.onko-i.si/rrs> (02.04.2024).
17. Salciccia S, Viscuso P, Bevilacqua G, Tufano A, Casale P, De Berardinis E, et al. Comparison of Different Invasive Devices for the Treatment of Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy. *Adv Urol.* 2022;2022:8736249.
18. Saouli A, Ruffion A, Dariane C, Barret E, Fiard G, Hankard GF, et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review (French ccAFU). *Cancers (Basel).* 2023;15(22).
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
20. Tohi Y, Kato T, Sugimoto M. Aggressive Prostate Cancer in Patients Treated with Active Surveillance. *Cancers (Basel).* 2023;15(17).
21. Tourinho-Barbosa RR, Batista LT, Cathelineau X, Sanchez-Macias J, Sanchez-Salas R. Ablative options for prostate cancer management. *Turk J Urol.* 2021;47(Supp. 1):S49-S55.
22. Tracey AT, Nogueira LM, Alvim RG, Coleman JA, Murray KS. Focal therapy for primary and salvage prostate cancer treatment: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10(7):3144-54.
23. Xiang P, Du Z, Guan D, Yan W, Wang M, Guo D, et al. Is there any difference in urinary continence between bilateral and unilateral nerve sparing during radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2024;22(1):66.

SPREMLJANJE BOLNIKOV PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Dr. Irena Oblak¹, dr. med., Aleksandra Grbič², dipl. m. s., univ. dipl. org.

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Koordinator podporne obravnave, Zdravstvena nega, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Ob rasti incidence raka, vse kompleksnejšem zdravljenju in vse boljši ozdravljivosti ter eksponentni rasti prevalence bodo potrebe po spremljanju bolnikov z rakom le še naraščale. Običajno tradicionalno intenzivno pet- ali več-letno spremljanje (angl. follow-up) bolnikov po zaključku zdravljenja, ki se izvaja v rednih časovnih intervalih v ustanovi zdravljenja ter vključuje poleg kliničnega pregleda tudi različne slikovne in druge preiskave in merjenje tumorskih označevalcev, potrebuje nadgradnjo in spremembe. Izkazalo se je namreč, da tovrstno intenzivno spremljanje bolnikov nima vpliva na izboljšanje preživetja. Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke vpliva le na zgodnejše odkritje ponovitve bolezni in več reševalnih operacij, vendar pa le-to nima vpliva na preživetje bolnikov. V okviru spremljanja bolnikov bi se morali bolj približati bolnikovim težavam in potrebam in jih obravnavati celostno od postavitve diagnoze raka, pa ves čas zdravljenja in po njem, in to ne le pet let po zaključku zdravljenja. Obravnava bi morala poleg psiho-fizičnih vidikov vključevati tudi socialno-ekonomski ter poklicni vidik. Ob tem je nujna tudi opolnomočenost bolnika, saj mora skrbeti za zdrav življenjski slog, znati premagovati stres, depresijo in anksioznost, poznati svojo bolezen in zdravljenje, možne znake ponovitve bolezni, si želeli čim prejšnje vrnitve nazaj v svoje življenje. Vse to pa presega zmožnosti onkologov, nujna bo večja vključenost družinskih zdravnikov in ostalih strokovnjakov.

Uvod

Presejalni program Svit za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke, ki teče od leta 2009, je zmanjšal umrljivost ter tudi pojavnost raka debelega črevesa in danke. Groba incidenčna stopnja od leta 2011 pri moških pada za 2,5 % letno, pri ženskah za 1,6 % letno, pred tem pa je v desetletnem obdobju 1999–2008 naraščala vsako leto za 3,6 % pri moških in za 3,4 % pri ženskah. Pred uvedbo programa je bila večina bolnikov odkritih v napredovali obliki, sedaj pa več kot 70 % primerov te bolezni odkrijemo tako zgodaj, da sistemsko zdravljenje sploh ni potrebno.

Obolevnost v Sloveniji je še vedno visoka, leta 2020 je za rakom debelega črevesa in danke na novo zbolelo 1.375 Slovencev (več moških kot žensk). Ozdravljivost bolnikov je zaradi zgodnje diagnostike in vse naprednejšega zdravljenja vse boljša. Po podatkih Registra raka RS se je preživetje v zadnjih 20 letih značilno povečalo pri obeh spolih za 14 odstotnih točk, z 48 % na 62 %. Posledično pa je tudi vse višja prevalenca, ki je bila leta 2020 kar 12.335.

Na področju diagnostike in zdravljenja smo na tem področju naredili ogromno. Po zaključenem kurativnem zdravljenju bolnikov pa imamo še veliko izzivov. Eden od njih je izboljšanje programa rehabilitacije z uvedbo individualne celostne rehabilitacije, ki bi bila usmerjena v bolnikove želje in potrebe. Drugi izziv pa je nadgradnja tradicionalnega petletnega spremljanja bolnikov (angl. follow-up), ki se izvaja v rednih časovnih intervalih v ustanovi zdravljenja ter vključuje poleg kliničnega pregleda tudi različne slikovne in druge preiskave in merjenje tumorskih označevalcev. Pri nadgradnji bi se morali bolj približati bolnikovim težavam in potrebam in jih obravnavati celostno od postavitve diagnoze raka, pa ves čas zdravljenja in po njem, ne le pet let po zaključku zdravljenja. Bolniki z rakom debelega črevesa in danke imajo lahko številne težave zaradi bolezni same, med onkološkim zdravljenju in po njem se soočajo s številnimi neželenimi učinki zdravljenja, čustveno stisko, potencialno možnostjo ponovitve bolezni, socialnimi in zaposlitvenimi težavami. Težave in potrebe bolnikov so lahko različne in so odvisne od bolnika samega, načina in kompleksnosti zdravljenja... Polovica onkoloških bolnikov trpi za neželenimi učinki zdravljenja, ki so lahko prisotni doživljenjsko. Te težave lahko negativno vplivajo na sposobnost onkoloških bolnikov, da se vrnejo nazaj v svoje socialno in delovno okolje in lahko ogrozijo tudi njihovo finančno varnost.

Tradicionalno spremljanje bolnikov

Dandanes bolnikom po kurativnem zdravljenju raka debelega črevesa in danke nudimo intenzivno spremljanje, kar je v skladu s smernicami večine strokovnih skupin, vključno z Ameriškim združenjem za klinično onkologijo (ASCO), kanadskim Cancer Care Ontario, Evropskim združenjem za internistično onkologijo (ESMO) in Nacionalno mrežo centrov za celovito zdravljenje raka (NCCN).

Namen rednega spremljanja bolnikov je zgodnje odkritje ponovitve bolezni, ki omogoča bolnikovo ozdravitev, odkritje predrakavih sprememb in eventualnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo, pravočasno odkrivanje in zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja, psihološka podpora bolniku in spremljanje in vrednotenje uspešnosti našega dela.

Znano je, da se rak debelega črevesa in danke stadija II-III ponovi kar pri 40 % bolnikih po radikalnem zdravljenju. Kar 70 % ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80 % v

prvih treh letih in $\geq 90\%$ v petih letih po operaciji primarnega tumorja. Postopki petletnega spremljanja so pri raku debelega črevesa in danke podobni. Prvi dve leti po zdravljenju je vsake 3 mesece potreben klinični pregled in odvzem krvi za tumorski označevalec CEA. Po dveh letih se interval med posameznimi kontrolami podaljša na 6 mesecev. Pri raku danke je potrebna še MR-preiskava medenice enkrat letno prva 3 leta po zdravljenju.

Slika: Shema spremljanja za bolnike brez ostanka bolezni

Vrsta preiskav	Sledenje (meseči)														
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Proktoskopija (rak danke po transanalni resekciji)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+	
Kolonoskopija	+			+									+		
SLIKOVNA DIAG (ct,uz, RTG) [#]		+		+		+		+		+		+		+	
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+					

*Če kolonoskopija zaradi stenozirajočega tumorja ni bila opravljena v sklopu opredelitve razširjenosti bolezni.

Tudi bolniki s posameznimi zasevki po uspešnem zdravljenju (radikalni operaciji ali stereotaktični radioterapiji) imajo lahko dolga preživetja. Petletno preživetje bolnikov po resekciji ali stereotaktični radioterapiji zasevkov v jetrih ali pljučih se namreč giblje od 35 do 45 %. Spremljamo jih podobno kot bolnike brez zasevkov, vendar 10 let po zdravljenju. Slikovno diagnostiko področja zdravljenega zasevka v prvih dveh letih ponavljamo na 3-6 mesecev.

Izsledki raziskav

Čeprav je spremljanje bolnikov po radikalnem zdravljenju raka debelega črevesa in danke običajno, se smernice med različnimi državami oz. regijami razlikujejo, tudi zaradi različne zdravstvene politike, razpoložljivih denarnih sredstev in dvoma o koristi

spremljanja. Večina randomiziranih raziskav in metaanaliz je pokazala, da intenzivno spremljanje, ki vključuje različne slikovne preiskave in merjenje tumorskih označevalcev, ne vpliva na celostno preživetje, niti na preživetje, specifično za bolezen. Pri raku debelega črevesa in danke je sicer dokazano, da spremljanje bolnikov po zdravljenju omogoča zgodnje odkritje ponovitve bolezni in poveča možnost ponovnih kurativnih lokalnih zdravljenj, vendar pa le-to ne vpliva pomembno na preživetje in kakovost življenja bolnikov.

V COLOFOL raziskavo je bilo vključenih 2.555 bolnikov, v eni skupini so bili bolniki intenzivno spremljani (preiskava tumorskega označevalca karcinoembrionalnega antigena (CEA) in računalniške tomografije (CT) prsnega koša in trebuha 6., 12., 18., 24., 36. mesec), v drugi skupini pa se je spremljanje izvajalo manj intenzivno (CEA in CT prsnega koša in trebuha le 12. in 36. mesec). Pomembnih razlik pri 5-letni umrljivosti (13 % vs. 14 %) in pri bolezensko specifični umrljivosti (10,6 % vs. 11,4 %) bolnikov med skupinama niso zasledili. Zaključili so, da intenzivno spremljanje ne doprinese k zmanjšanju 5-letne celostne umrljivosti in umrljivosti, specifične za raka debelega črevesa in danke. Do podobnih zaključkov so prišli v raziskavi COHRANE, v kateri so analizirali 19 raziskav s 13.216 bolniki, saj pomembnega vpliva intenzivnega spremljanja bolnikov na celostno preživetje niso potrdili. Čeprav je bilo v skupinah z intenzivnim spremljanjem več bolnikov zdravljenih z reševalno operacijo, le-to ni vplivalo na izboljšanje preživetja. Zaključili so tudi, da intenzivno spremljanje verjetno malo ali nič ne vpliva na kakovost bolnikovega življenja, njihovo doživljanje tesnobe ali depresije.

Optimalna strategija spremljanja bolnikov po zdravljenju (preiskave in intervali med njimi) niso dorečena. Številne študije vključujejo tudi bolnike v stadiju I, katerih izid je izjemno ugoden in lahko izkrivlja zmožnost odkrivanja razlik v izidu med skupinami z bolj in manj intenzivnim spremljanjem.

Nujne so spremembe v spremljanju bolnikov od postavitve diagnoze raka dalje

Dognanja, da slikovne preiskave in preiskava CEA pogosteje kot vsako leto ne pripomoreta k boljšemu preživetju, silijo k spremembi smernic spremljanja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Pomembno je, da bolnikom nudimo celostno podporo ves čas njihove bolezni in zdravljenja in tudi po njem. Celostna podpora poleg spremljanja in zgodnjega odkrivanja bolezni vključuje prepoznavanje in obvladovanje fizičnih in psiho-socialnih težav in potreb, promocijo zdravega življenjskega sloga, zagotavljanje najboljše možnosti kakovosti življenja in rehabilitacijsko podporo, s poudarkom na čimprejšnji vključitvi v socialno in delovno okolje. V številnih državah po svetu bolnike že vključujejo v programe spremljanja poleg zgodnjega odkrivanja

ponovitev in zdravljenja simptomov tudi rehabilitacijo (vključno s psiho-socialno, poklicno podporo) in primarno in sekundarno preventivo.

Tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo uvedli celostno podporo bolnikom, kjer z anketiranjem že ob prvi obravnavi ter kasneje v časovnih intervalih (4., 8., 12., 24. mesec) poizkušamo razbrati njihove težave in potrebe, jim svetujemo in usmerjamo v za to namenjene službe (psihoonkologija, oddelek za fizikalno medicino in rehabilitacijo, prehranska in protibolečinska ambulanta, paliativna obravnava...). Zavedamo se, da je onkološkim bolnikom treba ponuditi tudi programe samooskrbe in nuditi nasvete, kako skrbeti zase od postavitve diagnoze do zaključka zdravljenja in po njem, z ustreznimi informacijami o možnih poznih neželenih učinkih ter njihovem zgodnjem prepoznavanju in obvladovanju. Ukrepi za krepitev zdravja, vključno s spletnimi programi in telefonskim svetovanjem, so možnosti za pomoč bolnikom pri samoobvladovanju težav. Pri bolnicah z rakom dojke pa implementiramo individualno celostno rehabilitacijo po modelu raziskovalnega projekta OREH v klinično prakso. Tej naj bi sledile še klinične poti rehabilitacije za bolnike z drugimi vrstami raka.

Zaključek

Spremljanje bolnikov v smislu individualne celostne obravnave je več kot sedaj poznano tradicionalno spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju. Vključeni morajo biti vsi vidiki bolnikovih potreb in želja (fizični, psiho-socialni, poklicni, pa tudi skrb za zdrav življenjski slog in opolnomočenost bolnika o poznavanju svoje bolezni in zdravljenja), vse od postavitve diagnoze raka, med zdravljenjem in tudi po njem. Ob vse večjem bremenu in potrebah onkoloških bolnikov bo v sklopu spremenjene strategije spremljanja bolnikov potrebno v spremljanje bolj vključiti družinske zdravnike in druge strokovnjake.

Literatura

1. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31:1291.
2. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(6):428-455.
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999; 230(3): 309–18; discussion 318–21.

4. Galjart B, Hoppener DJ, Aerts JGJV, et al. Follow-up strategy and survival for five common cancers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 174: 185-99.
5. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. *Ann Intern Med* 1998; 129: 27-35.
6. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD002200.
7. Lawler M, De Lorenzo F, Lagergren P, et al. Challenges and solutions to embed cancer survivorship research and innovation within the EU Cancer Mission. *Mol Oncol.* 2021;15(7):1750-1758.
8. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4465.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf (Accessed on March 11, 2024).
10. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. *Ann Thorac Surg*, 2007;84: 324–38.
11. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
12. Sheikh S, Chen H, Sahgat A, et al. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radioth Oncol* 2022; 167:187-94.
13. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. COLOFOL Study Group. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(20):2095.

SPREMLJANJE BOLNIC Z GINEKOLOŠKIMI RAKI PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Darja Arko

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Povzetek

Število žensk, ki so se zdravile zaradi ginekoloških rakov, se večja zaradi staranje populacije, zgodnjega odkrivanja bolezni in bolj uspešnih načinov zdravljenja. Rak in zdravljenje raka prizadenejo ženske na več nivojih, fizično in psihično. Najpogostejše težave so kronične bolečine, utrujenost, limfedem, nevropatija, anksioznost in depresija. Ginekološki raki in njihovo zdravljenje imajo dodatno še pomemben negativen vpliv tudi na spolno življenje. Spremljanje bolnic po zdravljenju raka zato ni namenjeno samo zgodnjemu odkrivanju morebitne ponovitve bolezni, ampak tudi zagotavljanju čim boljše kakovosti življenja. Pomembno in potrebno je, da pri bolnicah po zdravljenju ginekoloških rakov prepoznamo in lajšamo težave, ki so posledica bodisi bolezni same ali pa posledica zdravljenja raka.

Načini in organizacija spremljanja bolnic z ginekološkimi raki se močno razlikuje med posameznimi centri in državami, jasnih dokazov, kateri je najboljši način dela, ni. Verjetnost ponovitve bolezni se razlikuje glede na vrsto raka, stadij bolezni, stanje bolnice in glede na to, kako je bila zdravljena, zato je tudi spremljanje smiselno prilagoditi posameznici, kar poudarja večina sodobnih smernic.

Ginekološki raki predstavljajo heterogeno skupino bolezni. Mednarodna in domača priporočila o spremljanju so narejena za posamezne lokalizacije in so na kratko predstavljena v prispevku.

Uvod

Število žensk, ki so se zdravile zaradi ginekoloških rakov, narašča, delno zaradi staranja populacije, delno zaradi zgodnjega odkrivanja bolezni in bolj uspešnih načinov zdravljenja. V skladu s tem se večja tudi število pregledov v okviru spremljanja po zdravljenju. Ocenjujejo, da se je v obdobju 2008 do 2022 število pregledov žensk z ginekološkimi raki podvojilo. Po podatkih Registra raka RS smo v letu 2020 odkrili 734 novih ginekoloških rakov, pričakovano največ rakov materničnega telesa (373), sledita rak jajčnikov (151) in rak materničnega vratu (133), ostali raki so redki (2). V tem letu je bila prevalenca najpogostejših treh ginekoloških rakov 10.142.

Jasnih, z dokazi podprtih podatkov o tem, kakšna je dobrobit pregledov v okviru spremljanja ginekoloških onkoloških bolnic, kako pogosti naj bodo pregledi in na kakšen način naj se izvajajo, nimamo. Priporočila in smernice temeljijo na mnenjih strokovnjakov in opazovalnih raziskavah. V nadaljevanju so povzete mednarodne in slovenske smernice in priporočila za spremljanje bolnic po radikalnem zdravljenju za posamezne ginekološke rake.

Rak maternične sluznice

Rak maternične sluznice je najpogostejši ginekološki rak, ki ga v več kot 80 % odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni, v katerem je 5-letno preživetje odlično (95 %), vendar je kljub temu tveganje za ponovitev bolezni od 2 do 15 %, pri napredovanih stadijih pa tveganje naraste na do 50 %. Večina ponovitev bolezni je v prvih treh letih in so simptomatske. Verjetnost odkritja bolezni med načrtovanimi pregledi je majhna.

Smernice evropskih združenj ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynecological Oncology/European society for radiotherapy and Oncology/European society of Pathology) za rak maternične sluznice, objavljene leta 2021, protokola spremljanja bolnic posebej ne navajajo, poudarjajo pa pomen psiho-onkološke podpore in individualno obravnavo. Smernice ESMO (European Society for Medical Oncology) iz leta 2022 priporočajo preglede bolnic z nizkim tveganjem na 6 mesecev prvi 2 leti, nato letno 5 let, lahko tudi samo s telefonsko konzultacijo, za bolnice z visokim tveganjem pa na 3 mesece 3 leta, nato na 6 mesecev do petega leta. Slikovnih preiskav rutinsko ne priporočajo, prav tako ne določanje tumorskega označevalca CA 125 in citoloških brisov.

Slovenska priporočila iz leta 2018 priporočajo klinični pregled na 3 do 4 mesece 2 leti, nato na 6 mesecev 5 let. Slikovne preiskave so priporočene le v primeru kliničnih indikacij. Priporočajo tudi genetsko svetovanje.

Rak jajčnikov

Bolezen večinoma, pri okoli dveh tretjinah bolnic, odkrijemo v napredovalem stadiju, daleč najpogostejši (90 %) so epitelni tumorji.

Priporočila ESGO/ESMO/ESP za obravnavo bolnic z rakom jajčnika, objavljena februarja 2024, nimajo standardnega protokola in frekvence pregledov v okviru spremljanja, kot smiselne navajajo obravnave na 3 do 4 mesece prvi 2 leti in nato na 6 mesecev 3 do 5 let. Spremljanje po več kot 5 letih se presoja individualno. Obravnave naj bodo zastavljene individualno glede na prognostične dejavnike in prejeto

zdravljenje. Posebej poudarjajo pomen ocene in obravnave težav, povezanih z zdravljenjem, ter vključevanje fizioterapije, psiho-onkološke in socialne pomoči.

Smernice ESMO za epiteljske rake jajčnikov iz leta 2023 priporočajo spremljanje samo s kliničnim pregledom, pogostost pregledov ne opredeljujejo. Pomen določanja CA 125 zaenkrat ni povsem jasen. Čeprav rezultati prospektivne raziskave, objavljeni leta 2010, niso pokazali razlik v skupnem preživetju med bolnicami, ki so prejele kemoterapijo ob povišanju CA 125 in tistimi, ki so začele zdravljenje ob kliničnih težavah, pa je vprašanje, ki ostaja odprto, ali je morda v današnji dobi bolj občutljivih slikovnih preiskav (PET/CT), sekundarni citoredukciji in novih tarčnih zdravilih določanje CA 125 smiselno. ESMO je izdal tudi posebne smernice za ne-epiteljske tumorje jajčnika, ki opredeljujejo pogostnost in način spremljanja teh bolnic.

Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom iz leta 2022 svetujejo kontrole na 4 mesece prvi 2 leti, nato na 6 mesecev 3 leta, potem letno. Pregled naj vključuje klinični vaginalni pregled in ginekološki UZ, določanje tumorskega označevalca CA 125 je opcijsko. Slikovne preiskave opravimo samo v primeru klinične indikacije ali porasta CA 125. Bolnice s seroznim rakom jajčnikov visoke stopnje malignosti napotimo na genetsko svetovanje in testiranje.

Rak materničnega vratu

Incidenca raka materničnega vratu se v svetu zelo razlikuje. Zahvaljujoč presejalnemu programu Zora sodi Slovenija med dežele z nizko incidenco te bolezni.

Združenja ESGO/ESTRO/ESP so leta 2023 posodobila smernice iz leta 2018. Ključne spremembe so poudarek na individualnem protokolu spremljanja, tako glede preiskav kot tudi glede frekvence pregledov, zato priporočeni intervali pregledov, za razliko od prejšnjih smernic, niso navedeni. Za oceno tveganja za ponovitev bolezni priporočajo uporabo prognostičnih modelov, ki so na voljo npr. na spletni strani ESGO, in spremljanje v centrih, ki so specializiranih za zdravljenje in spremljanje ginekoloških onkoloških bolnic. Enako kot prejšnje v obravnavi priporočajo anamnezo in klinični pregled (v zrcalih, bimanualni pregled). Laboratorijske in slikovne preiskave izvajamo glede na oceno tveganja za ponovitev bolezni oz. v primeru simptomov ali kliničnih najdb, ki nakazujejo možnost ponovitve bolezni. Citološki pregled brisa krna nožnice ni indiciran. Ostaja priporočilo, da po ohranitveni operaciji opravimo testiranje na prisotnost HPV na 6 do 12 in 24 mesecev. V novih smernicah je močan poudarek na spremljanju kakovosti življenja in posledic zdravljenja, kot so seksualna disfunkcija, limfedem, klimakterične težave, osteoporozna, genito-urinarne težave, bolečine, utrujenost, ter lajšanju navedenih težav. Enako, kot v predhodnih priporočilih, bolnice po radikalni kemo-radioterapiji in brahiradioterapiji spremljamo ne prej kot po treh

mesecih za oceno odziva tumorja s slikovnimi preiskavami, nove smernice pa dodajajo, da je za oceno odziva na zdravljenje treba uporabiti enako slikovno preiskavo, kot smo je uporabili pred začetkom zdravljenja. Rutinski citološki pregledi in biopsije za odkrivanje morebitne ponovitve bolezni tudi pri teh bolnicah niso indicirani.

Smernice ESMO iz leta 2017 so v marsičem podobne. Priporočajo anamnezo in klinični pregled (vaginalno, rektalno). Citološki pregled krna nožnice ni indiciran, prav tako ne slikovne preiskave pri asimptomatskih bolnicah. Priporočena časovnica pregledov je na 3 do 6 mesecev prvi 2 leti, nato na 6 do 12 mesecev do 5. leta, potem pa preusmeritev bolnic na primarni nivo.

Slovenska priporočila iz leta 2019 so povzetek smernic ESGO/ESTRO/ESP iz leta 2018 in priporočajo preglede na 3 do 4 mesece prvi 2 leti, nato pa na 6 do 12 mesecev 5 let.

Rak zunanjega spolovila

Rak zunanjega spolovila se večinoma pojavi pri starejši populaciji, z vrhom pojavnosti okoli 80 let.

V posodobljenih smernicah ESGO iz leta 2023 optimalen način spremljanja ni natančno opredeljen in naj bo individualno prilagojen. Pri bolnicah po kirurškem zdravljenju brez znakov bolezni so pregledi priporočeni okvirno, in sicer prvi pregled po 6 do 8 tednih, potem na 3 do 4 mesece 2 leti, nato 6-mesečno ali letno do 5 let.

Opravimo klinični pregled zunanjega spolovila in ingvinalnih bezgavk. Laboratorijske preiskave in slikovne preiskave so priporočene samo v primeru simptomov ali patološkega kliničnega statusa. Pri bolnicah z rakom zunanjega spolovila obstaja okoli 10-% verjetnost, da razvijejo displazijo materničnega vratu ali nožnice, zato je s teh lokacij smiselno odvzeti brise za citološko preiskavo ali HPV. Pri raku zunanjega spolovila obstaja tveganje za ponovitev ali nov primarni rak tudi še več kot 5 let po primarnem zdravljenju, zato je smiselno podaljšano spremljanje, še posebej, kadar so prisotne dermatoze (lichen sclerosus) ali displazije.

Slovenske smernice iz leta 2020 so povzetek smernic ESGO iz leta 2017, ki niso bistveno drugačne od posodobljenih.

Rak nožnice

Rak nožnice predstavlja samo 2 % ginekoloških rakov in 4,5 % rakov pri otrocih, zato je pri pripravi evropskih smernic za obravnavo bolnic z rakom nožnice, ki so izšle leta 2023, poleg združenj ESGO in ESTRO sodelovalo tudi Evropsko združenje za pediatrično onkologijo SIOPe (European Society of Pediatric Oncology). Rak nožnice se pri 70 do 80 % bolnic ponovi v prvih dveh letih po zdravljenju in najpogosteje lokalno.

Lokalni recidiv je večinoma simptomatski in ga odkrijemo s kliničnim pregledom. Citološke preiskave so pokazale nizko zanesljivost, še posebej po zdravljenju z radioterapijo. Rutinske slikovne in laboratorijske preiskave ne prinašajo dobrobiti in so indicirane le v primeru kliničnih težav ali suspektnega kliničnega statusa. Trenutno ni jasnih podatkov o smiselnosti in koristi cepljenja proti HPV po zdravljenju raka nožnice. Smernice ESGO/ESTRO/SIOPe priporočajo individualno shemo spremljanja glede na značilnosti tumorja in načina zdravljenja. Ker je največ ponovitev bolezni prvi dve leti po zdravljenju, pa je splošno priporočilo pregledi na 3 do 4 mesece 2 leti in nato na 6 do 12 mesecev 5 let.

Slovenskih priporočil za zdravljenje in spremljanje raka nožnice nimamo.

Zaključek

Novejše smernice in priporočila za spremljanja ginekoloških onkoloških bolnic poudarjajo pomen celostne in multidisciplinarne obravnave bolnic, ne samo v smislu odkrivanja ponovitev bolezni, ampak predvsem v iskanju in obravnavi težav, ki so posledica bolezni same ali zdravljenja. Časovnice spremljanja so vse bolj okvirne, poudarjajo individualno obravnavo glede na vrsto raka, stadij, splošno stanje bolnice in težave, ki jih ima. V prihodnje bo verjetno smiselno izdelati individualne načrte spremljanje za vsako bolnico posebej glede frekvence, načina spremljanja in tudi glede razporeditve obravnav med specializiranimi ustanovami in primarnim nivojem ginekologov.

Literatura

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 649–66.
2. Concil N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12–39.
3. Concil N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12–39.
4. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34: 833–48.
5. Kershaw VF, Chainrai M, Radley CS. Patient initiated follow up in Obstetrics and Gynaecology: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 272: 123–9.
6. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2022.
7. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2024; 35: 248–66.
8. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28: 72–83.
9. Merlo S, Kovačević N (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila. Ljubljana: Onkološki inštitut 2020.
10. Nout RA, Calaminus G, Planchamp F, Chargari C, Lax S, Martelliet H et al. ESTRO/ESGO/SIOPE Guidelines for the management of patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1185–1202.
11. OoNk MHN, Planchamp F, Baldwin P, Mahner S, Mirza Mr, Fischerova D et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33:1023–43.
12. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.

13. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv1-iv18.
14. Šegedin B, Merlo S (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Državni program Zora – Onkološki inštitut, 2019.
15. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut: Združenje za radioterapijo in onkologijo 2018.
16. Zola P, Macchi C, Cibula D, Colombo N, Kimmig R, Maggino T et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 7: 1151–64.

SPREMLJANJE BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM

Barbara Perič^{1,2}

¹Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

Povzetek

Obravnava bolnikov s kožnim melanomom je eno tistih področji onkologije, ki se je v zadnjem desetletju temeljito spremenilo ob sodobnem sistemskem zdravljenju. Spremembe odpirajo nova vprašanja in ponujajo možnost za dodatne izboljšave obravnave bolnikov ter njihove kakovosti življenja. V prispevku povzeti podatki o epidemiologiji kožnega melanoma skušajo prikazati izziv spremljanja bolnikov v času zdravljenja in po njem ter vzpostavitve programa celostne podpore bolnikov s kožnim melanomom, t. i. survivorshipa.

Uvod

V zadnjih desetletjih se incidenca raka v Sloveniji povečuje v povprečju za 2 % letno, umrljivost pa za nekaj manj kot 1 %. Med vsemi raki se kožni melanom med Slovenci nahaja na 6. mestu po pogostosti. Leta 2022 je za invazivnim kožnim melanomom zbolelo 888 prebivalcev Slovenije. Umrljivost se s časom ne spreminja. Povprečno za kožnim melanomom umre okrog 130 ljudi na leto. Po pogostosti te bolezni se nahajamo v samem vrhu evropskih držav. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2022 je bila v Evropi 21,5 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 29,8/100.000 tako precej nad evropskim povprečjem, incidenca pa še vedno nekoliko narašča. Relativno nizka umrljivost kaže na povprečno dokaj dobro prognozo bolezni.

Preživetje bolnikov s kožnim melanomom se izboljšuje tako zaradi zgodnjega odkritja bolezni, kot zaradi sistemskega zdravljenja in preprečevanja ponovitve bolezni. Čisto petletno preživetje bolnikov s kožnim melanomom se je povečalo s 57 % pri zbolelih v letih 1984–1986 na 91 % pri zbolelih v letih 2018–2022. Ob koncu leta 2022 je tako v Sloveniji živelo 8.632 oseb po zdravljenju kožnega melanoma.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek kožnega melanoma je izpostavljenost UV sevanju, zato na pojavnost bolezni vplivajo tako navade, modne smernice, socioekonomski položaj družbe, kot tudi osveščenost. Izkušnje iz Avstralije, kjer skušajo pogostost bolezni vse od 60.let prejšnjega stoletja s sistematičnim pristopom znižati, pa kažejo, da je nujno večplastno razumevanje bolezni in seveda bolnikov. Tako

raziskave kot oblikovanje priporočil za kožni melanom so v razvitem svetu namenjeni tako preprečevanju in zgodnjem odkrivanju bolezni, zdravljenju kot tudi spremljanju po zaključenem kurativnem zdravljenju.

Spremljanje v času zdravljenja

Slovenska in številna tuja priporočila obravnave bolnikov s kožnim melanomom poleg načinov zdravljenja navajajo tudi priporočilo glede sočasnega spremljanja bolnikov z določenim stadijem kožnega melanoma. Spremljanje poteka od postavitve diagnoze in pričetka zdravljenja dalje. Vključuje redne preglede pri specialistu onkologu, ki opravi določene preiskave z namenom ugotavljanja uspeha zdravljenja, morebitne ponovitve bolezni in neželenih učinkov zdravljenja. Opredelimo tudi bolnikove čustvene/psihološke potrebe in potrebe po fizikalni rehabilitaciji.

To zgodnje spremljanje v času ali po zaključenem kurativnem zdravljenju je namenjeno predvsem opredelitvi učinka zdravljenja in zgodnjem odkritju morebitne ponovitve ali napredovanja bolezni. V Sloveniji poteka prvih 5 let po odkritju kožnega melanoma. Izkušnje iz tujine kažejo, da je to obdobje spremljanja pri specialist onkologu morda nekoliko predolgo.

Avstralska raziskava iz obdobja pred dopolnilnim sistemskim zdravljenjem je pokazala, da do ponovitve bolezni pride pri 13,4 % bolnikov s T1b do T4b. V 70 % se bolezen ponovi v obliki lokoregionalnih zasevkov, v 29,8 % pa v obliki oddaljenih zasevkov. Po kirurški odstranitvi lokoregionalnih zasevkov je bilo prve 2 leti brez bolezni 57,8% bolnikov, pri 10,9% je ponovno prišlo do lokoregionalne ponovitve, pri 31,3% pa do oddaljenega razsoja. Bolniki s kožnim melanomom se tako najpogosteje soočijo s ponovitvijo bolezni v prvih 2 letih po zaključku kurativnega zdravljenja. Dejavniki tveganja so kožni melanom glave in vratu, pozitivna biopsija varovalne bezgavke, debelina po Breslowu, prisotnost ulceracije in število mitoz $> 3/\text{mm}^2$.

Pozne ponovitve bolezni, po 10 letih in več, so možne, a redke. Bolniki so mladi, debelina po Breslowu nizka, biopsija varovalne bezgavke praviloma negativna, ulceracija odsotna, število mitoz nizko. Do pozne ponovitve pride pri 2,4 % bolnikov.

Poleg ponovitve osnovne bolezni pa je pomembno tudi zgodnje odkritje morebitnega novega kožnega melanoma ali druge oblike kožnega raka. Pri bolnikih s kožnim melanomom je namreč tveganje za te rake zvišano. Največ novih primarnih tumorjev odkrijemo prav tako v prvih letih po začetku kurativnega zdravljenja, ocenjuje se, da pri 8-10 % bolnikov s kožnim melanomom. Bolnika sočasno z zdravljenjem in spremljanjem s strani onkologa spremlja tudi dermatolog.

Navedene lastnosti primarnega tumorja in biopsije varovalne bezgavke, ki zvečajo tveganje za ponovitev bolezni, so sočasno tudi lastnosti, ki omogočajo razvrstitev kožnega melanoma v določen stadij UICC. Zato ne preseneča, da večina svetovnih

priporočil spremljanje bolnikov prilagaja stadiju. Slovenska priporočila glede na stadij bolezni so navedena v tabeli 1.

Tabela 1: Priporočila spremljanja po zaključenem zdravljenju.

Stadij UICC	Klinični pregled*	Laboratorij	Slikovne	Dermatolog	Dermoskopija
0 (MIS)	1.mesec	/	/	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IA	1.mesec	/	/	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IB	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIA	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIB	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIC	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 2/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
III	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 2/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IV	Glede na zdravljenje	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 4/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L

*inspekcija, palpacija mesta primarnega tumorja, regionalnih bezgavk

Slovenska priporočila so v skladu s trenutno veljavnimi smernicami EADO in se ne razlikujejo znatno od smernic NCCN. Raziskave sicer kažejo, da se priporočila posameznih držav razlikujejo zaradi različne dostopnosti do specialistov, slikovne diagnostike in ekonomskih zmožnosti. Mnenja strokovnjakov se razhajajo tudi glede dolžine in organizacije spremljanja ter vpliva na preživetje bolnikov. Zanesljivega dokaza, da intenzivno spremljanje s pomočjo pogoste slikovne diagnostike izboljša celotno preživetje, namreč ni.

Zanimiva raziskava MELFO je pokazala, da je spremljanje bolnikov po opravljeni biopsiji varovalne bezgavke s stadijem IC in IIB, kjer si pregledi sledijo bolj poredko prve 3 leta, prav tako učinkovito. V raziskavi je 66 % bolnikov samih doma odkrilo ponovitev bolezni ali nov primarni tumor. Preživetje brez bolezni se med tradicionalno spremljano skupino in tisto z manj pregledi ni razlikovalo, prav tako je bilo zadovoljstvo bolnikov primerljivo. Rezultate je potrdila tudi naknadno opravljena metaanaliza. To nakazuje, da predvsem bolniki s prognostično bolj ugodnim kožnim melanomom ne potrebujejo pogostih kliničnih pregledov pri specialist onkologu v prvih letih po odkritju bolezni ali kasneje v življenju.

Sodobno sistemsko zdravljenje je v zadnjem desetletju temeljito spremenilo pogled klinikov na zdravljenje kožnega melanoma. Ne samo, da beležimo večletno preživetje brez bolezni pri bolnikih z oddaljenimi zasevki, dopolnilno sistemsko zdravljenje zmanjša tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih s stadijem III za 40 %. Še bolj kot dopolnilno je obetavno neoadjuvantno sistemsko zdravljenje. Pri bolnikih stadija III z dobrim patološkim odzivom na neoadjuvantno zdravljenje je 2-letno preživetje brez bolezni 96-%. Trenutno ni znano, kakšen je najbolj primeren način spremljanja teh bolnikov po zaključku zdravljenja.

Naraščajoča incidenca in učinkovito zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji vplivata na število pregledov v ambulantah specialistov onkologije in dermatologov. Število bolnikov in izračun teoretičnega števila letnih pregledov za bolnike z diagnozo kožnega melanoma v letu 2022 je prikazan v tabeli 2.

Tabela 2: Število novoodkritih bolnikov s kožnim melanomom v letu 2022 in teoretično število pregledov v skladu s slovenskimi priporočili.

Stadij UICC	Število primerov	Število pregledov/L prve 2- 3 leta (3-4/L klinični pregled, 2/L dermatolog)
IA	499	499 kl - 998 der
IB	106	318 kl – 212 der
IIA	62	186 kl – 124 der
IIB	50	150 kl – 100 der
IIC	54	162 kl – 108 der
III	80	240 kl – 160 der
IV	19	76 kl – 38 der
Skupaj	875	1581 kl – 1740 der

Survivorship – celostna podpora bolnikom z rakom

Angleški izraz Survivorship označuje obdobje po zaključenem kurativnem zdravljenju raka in bolnikove fizične, socialne, čustvene in ekonomske potrebe. Programi so namenjeni zmanjševanju dolgoročnih posledic raka in zdravljenja, promociji zdravega življenja, zmanjšanju strahu pred morebitno ponovitvijo bolezni in dvigu kakovosti življenja po zdravljenju. V večini zahodnih držav bolniki s kožnim melanomom po zaključenem kurativnem zdravljenju s strani onkološkega centra prejmejo načrt obravnave, ki ga posredujejo svojemu družinskemu zdravniku. Nekateri centri se odločijo za vodenje programa survivorshipa znotraj svoje infrastrukture, a to poteka ločeno od kurativnega zdravljenja.

Priporočajo se letni pregledi, s katerimi bolniki najpogosteje pričnejo 3. do 5. leto po zaključenem kurativnem zdravljenju. Pregledi se vrstijo doživljenjsko letno, priporočila za posameznega bolnika pa se ponovno razlikujejo glede na izhodiščni stadij bolezni. V ospredju je klinični pregled in pregled kože, odkrivanje morebitnih poznih posledic zdravljenja – limfedem, avtoimune posledice, slikovna diagnostika pa se opravlja le v primerih visokega tveganja ponovitve in na podlagi klinične slike. Sočasno poteka osnovno preventivno svetovanje in promocija zdravega načina življenja.

Program surviovršpisa, namenjen bolnikom s kožnim melanomom, v Sloveniji še ni v celoti izoblikovan. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo v zadnjih letih ob pridobivanju akreditacije OECl in pilotnih projektih, namenjenih bolnicam z rakom dojke in bolnikom z rakom debelega črevesa in danke, že storili prve pomembne organizacijske korake. Z intenzivnim delom smo oblikovali program celostne podpore bolnikom. Z anketiranjem ob prvi obravnavi ter kasneje v določenih časovnih intervalih (4., 8., 12., 24. mesec) skušamo razumeti težave in potrebe posameznika, primerno svetovati ter posameznika usmeriti v ustrezno specialistično obravnavo (psihoonkologija, oddelek za fizikalno medicino in rehabilitacijo, prehranska in protitbolečinska ambulanta, paliativna obravnava...). Že obstoječe delo je mogoče prilagoditi potrebam bolnikov s kožnim melanomom in oblikovati program celostne podpore, namenjen neposredno njim. Tudi celostna podpora mora biti, tako kot spremljanje, prilagojeno posameznim stadijem bolezni.

Zaključek

Večina sodobnih priporočil spremljanja in celostne podpore bolnikov s kožnim melanomom še vedno priporoča dva do štiri letne preglede pri specialistu onkologu prve dve do tri leta, kasneje pa enkrat ali dvakrat letno, sočasno s spremljanjem pri dermatologu. To, upoštevajoč trenutno slovensko incidenco bolezni, pomeni skupno več kot 3.000 pregledov pri specialistih letno. Glede na to, da je kožni melanom v Sloveniji bolezen z 91-odstotnim 5-letnim preživetjem in v svetu ni prepričljivih dokazov, da intenzivno spremljanje vpliva na izboljšanje preživetja, velja razmisliti o reorganizaciji spremljanja po zaključenem kurativnem zdravljenju. Sodobna onkologija posveča veliko pozornosti potrebam posameznika v času in po zaključenem zdravljenju, zato je smiselno obstoječi program celostne podpore bolnikom z rakom Onkološkega inštituta Ljubljana nadgraditi tudi s programom, namenjenim bolnikom po zaključenem kurativnem zdravljenju kožnega melanoma.

Literatura

1. Deckers EA, Hoekstra-Weebers JEHM, Damude S, Francken AB, Ter Meulen S, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. The MELFO Study: A Multicenter, Prospective, Randomized Clinical Trial on the Effects of a Reduced Stage-Adjusted Follow-Up Schedule on Cutaneous Melanoma IB-IIC Patients-Results After 3 Years. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1407-1417.
2. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jul;217(1):27-34; discussion 34-6. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007. Epub 2013 May 3. PMID: 23643694; PMCID: PMC3731060.
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dréno B, Fagnoli MC, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbé C, Malvey J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020 Feb;126:141-158.
4. Johnston L, Starkey S, Mukovozov I, Robertson L, Petrella T, Alhusayen R. Surveillance After a Previous Cutaneous Melanoma Diagnosis: A Scoping Review of Melanoma Follow-Up Guidelines. *J Cutan Med Surg*. 2023 Sep-Oct;27(5):516-525.
5. Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za obdobje 2018–2022; V.Zadnik, K. Lokar, S. Tomšič, T.Žagar, 2024
6. Richter K, Stefura T, Kłos N, Tempki J, Kołodziej-Rzepa M, Kisielewski M, Wojewoda T, Wysocki WM. Conventional versus Reduced-Frequency Follow-Up in Early-Stage Melanoma Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2023 Mar 14;30(3):3366-3372.
7. Toia F, Cajozzo M, Rosatti F, Di Lorenzo S, Rinaldi G, Mazzucco W, Cordova A. Effectiveness of clinical and instrumental follow-up for cutaneous melanoma. *Surg Oncol*. 2022 Sep; 44:101821.
8. von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghiasvand R, Malt M, van der Pols JC, Beesley VL, Khosrotehrani K, Smithers BM, Green AC. Risk of Melanoma Recurrence After Diagnosis of a High-Risk Primary Tumor. *JAMA Dermatol*. 2019 Jun 1;155(6):688-693.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM ŠČITNICE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Nebojša Glumac

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

V obstoječih ATA, ESMO in slovenskih smernicah diagnostike, zdravljenja in spremljanja raka ščitnice ni nikjer navedeno točno določeno oziroma končno obdobje spremljanja bolnikov po začetnem zdravljenju. Rak ščitnice je heterogena skupina bolezni, sestavljena iz štirih glavnih podtipov; papilarni rak ščitnice (PTC), folikularni rak ščitnice (FTC), medularni rak ščitnice (MTC) in anaplastični rak ščitnice (ATC). Veliko večino primerov, cca 85 %, predstavlja PTC, zato se bomo v tem prispevku osredotočili na bolnike s PTC. Zaradi načelne podobnosti FTC, sledeče velja tudi za to skupino bolnikov.

Spremljanje bolnikov z rakom ščitnice

Orodja za spremljanje in časovni intervali spremljanja bolnikov z rakom ščitnice se razlikujejo glede na histologijo tumorja, začetno zdravljenje, začetno tveganje za ponovitev bolezni in glede na odzive na zdravljenje. TNM-klasifikacija ne napove točnega tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni delimo bolnike na tri skupine, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvantnem zdravljenju ter spremljanju. Nizko tveganje imajo bolniki z intratiroidnim rakom in manj kot 5 bezgavkami z mikrozasevki (< 0,2 cm). Srednje tveganje imajo tisti z agresivno histologijo, minimalno ekstratiroidno ekstenzijo, vaskularno invazijo in manj kot 5 metastatskimi bezgavkami premera 0,2 do 3 cm. Veliko tveganje obstaja pri bolnikih z obsežno ekstrakapsularno ekstenzijo, nepopolno odstranitvijo tumorja, zasevki v bezgavkah > 3 cm ali oddaljenimi zasevki.

Testi serumskega tireoglobulina (Tg) in UZ vratu so glavni stebri spremljanja bolnikov z rakom ščitnice. Obravnavo bolnikov je mogoče izboljšati, če zdravstveni delavci sodelujejo kot člani multidisciplinarnega tima, kar zgledno poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Serumski Tg

Tiroglobulin v serumu (serumski Tg) je občutljiv označevalec za prisotnost tirocitov, vendar ne more razlikovati med normalnimi in malignimi celicami. Nezaznavne ravni imajo torej visoke negativne napovedne vrednosti, zaznavne vrednosti pa so lahko lažno pozitivne. Za zmanjšanje variabilnosti rezultatov je treba vrednosti Tg v idealnem primeru meriti vedno z istim, visoko občutljivim testom Tg. Obvezna je sočasna ocena serumskih Tg-protiteles (TgAb), saj lahko ta protitelesa motijo teste Tg in povzročijo lažno negativne ali, redkeje, lažno pozitivne rezultate. Serumski Tg je mogoče določiti v bazalnih pogojih (tj. med zdravljenjem z levotiroksinom) ali po endogeni (odvzem levotiroksina) ali eksogeni (injekcija rhTSH) stimulaciji tiotropina (TSH). Pri bolnikih, zdravljenih s totalno tiroidektomijo in ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom (RAI), so stimulirane serumske vrednosti Tg $<1 \mu\text{g/L}$ zelo napovedne za odličen odziv na zdravljenje. Visoko občutljivi testi bazalnih ravni Tg se prav tako lahko uporabijo za preverjanje odsotnosti bolezni v bazalnih pogojih (odličen odziv $<0,2 \mu\text{g/L}$). Če so izvidi RAI slikanja negativni in ga spremljajo zaznavne ravni Tg, je odziv na zdravljenje razvrščen kot nedoločen ali biokemično nepopoln. V tem primeru se pozitivna napovedna vrednost povečuje s serumskim nivojem Tg, še posebej ob postopnem povečevanju vrednosti Tg na serijskih meritvah. Skoraj 60 % bolnikov, ki so imeli totalno tiroidektomijo brez pooperativnega RAI, bo imelo bazalne serumske vrednosti Tg pod $0,2 \mu\text{g/L}$, kar kaže na odsotnost bolezni (tj. odličen odziv na zdravljenje). Pri zaznavnih vrednostih Tg v serumu so potrebne serijske meritve Tg ob zdravljenju z levotiroksinom. Podoben pristop lahko uporabimo po lobektomiji. Zvišanje ravni Tg je zelo sumljivo za ponovitev raka ščitnice in enako velja tudi za naraščajoče ravni TgAb.

UZ vratu

UZ vratu je najučinkovitejše orodje za odkrivanje strukturne bolezni na vratu. To velja zlasti kadar so prisotni ostanki normalnega ščitničnega tkiva, ki prek izločanja Tg onemogočajo biokemično spremljanje bolezni. V kombinaciji z rezultati citologije in testi serumskega Tg lahko izvidi UZ vratu dosežejo skoraj 100-% natančnost dokazovanja strukturne bolezni na vratu. Pomanjkljivosti UZ vključujejo precejšnjo odvisnost od kirurga, visoko pogostost nespecifičnih ugotovitev in možnost nezadovoljive vizualizacije globokih struktur in tistih, ki so akustično zasenčene s kostmi ali zrakom. Slednja mesta je bolje raziskati z načini presečnega slikanja, kot so CT ali MR. Za razliko od papilarnega raka ščitnice so metastaze folikularnega raka ščitnice običajno hematogene in redko vključujejo lokoregionalne bezgavke, zato UZ vratu pri teh bolnikih uporabimo predvsem za izključitev bolezni v ležišču ščitnice.

Druge slikovne preiskave

Dodatne slikovne preiskave so potrebne, če je dokazan lokoregionalni in/ali sistemski razsoj, ali če obstaja sum na ponovitev bolezni. Kot na primer v primeru povišanih vrednosti Tg ali TgAb v odsotnosti UZ-prepoznavne bolezni na vratu ali pri bolnikih s srednjim do visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ne glede na izvide UZ vratu.

Rutinsko testiranje RAI po zdravljenju ni potrebno pri bolnikih z odličnim odzivom na zdravljenje ($Tg < 0,2 \mu\text{g/L}$), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk.

Diagnostični test RAI naredimo pri bolnikih s kopičenjem RAI zunaj ležišča ščitnice na poterapevtskem skenu, pri bolnikih z velikim kopičenjem RAI v ležišču ščitnice na posterapevtskem skenu, ki moti prikaz manj aktivnih mest kopičenja RAI, in v primeru perzistentne bolezni (biokemično nepopolni odgovor s serumsko koncentracijo $Tg \geq 1 \mu\text{g/L}$ ob zavrtem TSH oziroma s serumsko koncentracijo $Tg \geq 10 \mu\text{g/L}$ ob stimuliranem TSH z naraščanjem serumskih koncentracij Tg ali TgAb, ali morfološko nepopolni odgovor).

FDG pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji s CT (PET-CT) je uporabna metoda za ocenjevanje obsega bolezni in opredelitev prognoze. Njena občutljivost je okoli 94 %, specifičnost pa med 80 % in 84 %. PET-CT je bolj občutljiv kot test RAI pri bolnikih z negativnimi presečnimi slikovnimi študijami, koncentracijo Tg v serumu $>10 \mu\text{g/L}$ ali agresivno histologijo (npr. agresiven papilarni rak ščitnice, slabo diferenciran rak ščitnice, široko invazivni folikularni rak ščitnice). Sprejem FDG je povezan s slabšo prognozo in z odpornostjo na zdravljenje z RAI, vendar ni zanesljiv napovedovalec rasti tumorja. PET-CT je prva linija izotopske slikovne preiskave za bolnike z boleznijo, odporno na RAI.

Dodatne načine presečnega slikanja je treba izbrati glede na anatomsko regijo, ki jo je treba raziskati. CT je najboljši za slikanje vratu in prsnega koša. Dodatek kontrasta se uporablja za prikaz vratu in mediastinalnih bezgavk, vendar ne za pljuča. Vse oblike zdravljenja z RAI je treba odložiti vsaj šest tednov po uporabi katerega koli jodiranega kontrastnega sredstva. Slikanje z MR s kontrastom je primerno za prikaz vratu, jeter, kosti in možganov, a ne pljuč in mediastinuma. Pri sumu na prizadetost zračnega ali prebavnega trakta je treba le te vedno oceniti še endoskopsko.

Načrt spremljanja

Vsi bolniki z rakom ščitnice morajo imeti kontrolni UZ vratu in serumske vrednosti Tg in TgAb določene 6–18 mesecev po primarnem kirurškem zdravljenju (z ali brez RAI terapije). Naknaden načrt spremljanja je odvisen od prvotno ocenjenega tveganja za ponovitev bolezni in glede na odzive na zdravljenje.

Bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev, ki nimajo dokazov strukturne bolezni ob prvem kontrolnem obisku je mogoče spremljati z občasnimi (12–24 mesecev) ocenami Tg in TgAb. Ponovni UZ vratu se opravi po potrebi, odvisno od serumske ravni Tg in TgAb. Podobno velja za bolnike s srednjim tveganjem za ponovitev z odličnim odzivom na zdravljenje. Ravni TSH je treba vzdrževati v nizkem normalnem območju (0,5–2 mIU/l). Kot že rečeno na začetku, je protokol za spremljanje minimalno invazivnih folikularnih rakov ščitnice enak protokolu za papilarni rak ščitnice z nizkim tveganjem, čeprav ne obstajajo definitivni dokazi, ki podpirajo tak pristop.

Bolniki s papilarnim rakom ščitnice z nizkim ali srednjim tveganjem z biokemično nepopolnim ali nedoločenim odzivom na zdravljenje morajo imeti izmerjen serumski Tg in TgAb ter UZ vratu vsakih 6–12 mesecev. Naraščajoče ravni Tg ali TgAb zahtevajo nadaljnje slikovne preiskave. Pri bolnikih z vmesnim tveganjem za ponovitev bolezni je priporočena blaga supresija TSH (0,1–0,5 mIU/l).

Pri bolnikih z visoko rizičnimi papilarnimi raki ščitnice, slabo diferenciranimi raki ščitnice oz. široko invazivnimi folikularnimi raki ščitnice je treba določati serumske vrednosti Tg in TgAb vsakih 6–12 mesecev, če je odziv na zdravljenje odličen ali biokemično nedoločen/nepopoln. Dodatne slikovne preiskave je treba ponoviti, če je vztrajno povišan Tg ali TgAb. Za bolnike, pri katerih je izhodiščno tveganje ponovitve visoko, je priporočljiva bolj poglobljena slikovna obdelava, tudi če serumske ravni Tg ostanejo ali postanejo nezaznavne, saj lahko odsotnost krožečega Tg preprosto odraža dediferenciacijo morebitnega preostalega tumorskega tkiva. Serumske vrednosti TSH je treba zmanjšati pri vseh bolnikih z biokemičnim nepopolnim ali nedoločenim odzivom na zdravljenje (0,1–0,5 mIU/l). Bolnike s strukturno nepopolnimi odgovori lahko damo na aktivni nadzor ali jih napotimo na lokalno ter sistemsko zdravljenje.

Literatura

1. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1352–1359.
2. Durante C, Montesano T, Attard M et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2748–2753.
3. Grani G, Ramundo V, Falcone R et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 4981–4989.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133. 9. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130(S2): S150–S160.
5. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018; 7: 86. 52. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2): R33–R46.
6. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Rev Endocrinol* 2007; 3(2): 112–121.
7. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasoundguided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 147–159.
8. Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 1047–1059.
9. Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3402–3407.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z MALIGNIM LIMFOMOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Urška Rugelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za zdravljenje malignih limfomov,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Maligni limfomi predstavljajo 2,5-6 % vseh rakov in njihova incidenca predvsem na račun bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom raste. Velik delež bolnikov se povsem pozdravi ali pa doseže dolgotrajne zazdravitve. Prvih pet oz. deset let spremljanja bolnikov po zaključenem zdravljenju opravljajo specializirane ustanove za zdravljenje limfomov in je spremljanje usmerjeno tako v odkrivanje ponovitve bolezni kot iskanje zgodnejših in poznih posledic zdravljenja. Za tem se bolniki spremljajo pri izbranih osebnih zdravnikih. Bolniki, ki so zboleli pred 30. letom, se doživljenjsko spremljajo v ambulantni za sledenje poznih posledic na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Sheme preiskav za spremljanje se razlikujejo glede na podtip limfoma in vrsto zdravljenja, ki jo je bolnik prejel. V spremljanju posledic zdravljenja se osredotočamo na dva najpomembnejša vzroka kasnejše zbolelosti, in sicer srčno-žilne bolezni in sekundarni raki. Spremljanje bolnikov je ključno ne le za nadzor nad maligno boleznijo temveč tudi za ohranjanje kakovosti življenja po ozdravitvi.

Uvod

Limfoidne novotvorbe predstavljajo v Sloveniji med 2,5 in 6 % vseh rakov. V letu 2020 je incidenca znašala 864 in s časom raste na račun vedno večjega števila bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Medtem ko incidenca ne-Hodgkinovega limfoma s starostjo eksponentno raste, Hodgkinov limfom (HL) v pojavnosti stagnira. Z uspešnim zdravljenjem lahko velik delež bolnikov povsem ozdravimo ali pa vsaj zazdravimo. Zadnji podatki portala Slora kažejo, da je 5-letno relativno preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom 63,6-% in bolnikov s Hodgkinovim limfomom 84,1-%, 10-letno preživetje pa 54,6-% oz. 83-%.

Pri bolnikih z agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom se bolezen (neupoštevaje podtip in prognostični indeks) ponovi pri približno 40 % tistih, ki so s prvim redom zdravljenja dosegli remisijo, pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom pa pri približno 25 %. Pri obeh vrstah je v manj kot 10 % bolezen izhodiščno neodzivna na zdravljenje. Največje tveganje za ponovitev bolezni je v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Indolentne limfome in kronične levkemije pri 90 % bolnikov odkrijemo v razširjenem stadiju, kjer je ozdravitev s konvencionalnim zdravljenjem malo verjetna. Pri teh bolnikih ob odsotnosti simptomov zdravljenje odložimo in bolnike aktivno spremljamo. V prvi vrsti limfome zdravimo s sistemskim zdravljenjem z dodatkom obsevanja ali brez.

Po zaključenem zdravljenju bolnike spremljamo z namenom zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni (predvsem v prvih dveh letih) ter spremljanja neželenih učinkov zdravljenja.

Spremljanje bolnikov po zdravljenju glede na tip limfoma

Spremljanje je usmerjeno v naslednja področja:

- odkrivanje znakov ponovitve bolezni,
- spremljanje akutnih neželenih učinkov zdravljenja,
- odkrivanje poznih posledic zdravljenja.

Smernice spremljanja bolnikov s Hodgkinovim limfomom

Bolnike s Hodgkinovim limfomom spremljamo sprva v trimesečnih razmikih prvih 6 mesecev, nato pa v šestmesečnih razmikih do 4. leta. Sledijo letne kontrole, ki se izvajajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov do vključno 5. leta po zdravljenju, zatem pri izbranem osebнем zdravniku po v naprej pripravljenih priporočilih.

Ob pregledu je potrebna natančna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave, ki vsebujejo celotno krvno sliko s sedimentacijo in biokemične preiskave za oceno ledvične in jetrne funkcije, LDH in proBNP, ter v primeru obsevanja vratu TSH 1-krat letno. Pri mlajših bolnikih je 1-krat letno treba kontrolirati tudi testosteron (po presoji še TSH in inhibin B) oz. estrogen.

Slikovne preiskave (CT prizadetih mest) so potrebne 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, ev. še po 12 mesecih, nato rutinske slikovne preiskave za odkrivanje ponovitve bolezni niso več potrebne, če ni klinične indikacije.

Pri bolnikih je glede na prejeta zdravljenje potrebno opravljanje preiskav za odkrivanje kardiotsičnosti, pulmotoksičnosti in zgodnjega odkrivanja sekundarnih malignomov.

Smernice spremljanja bolnikov z agresivnimi ne-Hodgkinovim limfomi

Bolnike z agresivnimi oblikami ne-Hodgkinovih limfomov spremljamo sprva v tri- do štirimesečnih razmikih prvo leto, nato v šestmesečnih razmikih do 4. leta in zatem enkrat letno. Prvih pet let se kontrole izvajajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov do vključno 5. leta, nato po priporočilih pri izbranem osebnem zdravniku.

Slikovne preiskave so indicirane 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju ter po 12 in opcijsko 24 mesecih (CT prizadetih mest, lahko tudi UZ in RTG). Kasneje so slikovne preiskave potrebne v primeru klinične indikacije.

Ob pregledu je potrebna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave ter preiskave za spremljanje oz. iskanje posledic zdravljenja kot pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom.

Smernice spremljanja bolnikov z indolentnimi limfomi in kroničnimi levkemijami

Bolnike po zaključenem zdravljenju sledimo v tri- do štirimesečnih razmikih prvi dve leti, nato v šestmesečnih razmikih nadaljnja tri leta, nato enkrat letno. Vsaj 10 let po zdravljenju jih spremljamo v ustanovi, specializirani za zdravljenje limfomov.

Ob pregledu opravimo anamnezo in klinični pregled ter laboratorijsko preiskavo celotne krvne slike in biokemije z LDH. V primeru obsevanja vratu 1-krat letno izmerimo TSH in v primeru zdravljenja z antraciklini proBNP ter glede na podtip limfoma monoklonske imunoglobuline ter IgG.

Slikovne preiskave (UZ) izvajamo v šest- do devetmesečnih razmikih prvi dve leti, nato opcijsko enkrat letno in RTG prsnih organov v dveh projekcijah opravimo enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske CT-preiskave in PET-CT-preiskava za spremljanje niso indicirane.

Ciljane preiskave za ugotavljanje neželenih učinkov zdravljenja opravljamo glede na vrsto zdravljenja, ki ga je bolnik prejemal.

Vsi bolniki ne glede na vrsto limfoma in zdravljenja, ki so zboleli pred 30. letom starosti, se po zaključenem spremljanju pri lečečem onkologu doživljenjsko spremljajo v ambulanti za sledenje poznih posledic.

Dodatno sledenje bolnikov glede na vrsto zdravljenja

Zdravljenje z antraciklini +/- obsevanje prsnega koša

Pri bolnikih po zdravljenju z antraciklini aktivno spremljamo funkcijo srca. Bolnike glede na skupni odmerek razdelimo v tri skupine tveganja in temu prilagodimo spremljanje:

- Nizko tveganje za srčno-žilne dogodke (manj kot 100 mg/m² doksorubicina, RT<5 Gy)
 - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
- Srednje tveganje za srčno-žilne dogodke (100-249 mg/m² doksorubicina, RT 5-15 Gy)
 - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
 - UZ srca vsakih 5 let
- Visoko in zelo visoko tveganje za srčno-žilne dogodke (več kot 250 mg/m² doksorubicina, več kot 100 mg/m² doksorubicina + RT 5-15 Gy, ali RT >15 Gy)
 - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
 - UZ srca 1., 3. in 5. leto po zaključenem zdravljenju, nato na 5 let oz. pogosteje, če so zboleli mladi oz. glede na mnenje kardiologa.

Zdravljenje z bleomicinom +/- obsevanje prsnega koša

Pri bolnikih svetujemo obrobno testiranje pljučne funkcije vključno z difuzijo za prepoznavanje pljučne toksičnosti.

Zdravljenje z obsevanjem vratu

Indicirana je 1-krat letna kontrola TSH zaradi večjega tveganja za nastanek hipotireoze ter UZ vratu vsake 2-3 leta zaradi večjega tveganja nastanka raka ščitnice in slinavk.

Zdravljenje z obsevanjem prsnega koša

Bolnicam svetujemo redno samopregledovanje dojki in 8 let po zaključenem zdravljenju izhodiščno mamografijo in nato na 1 leto (če so zbolele pred 30. letom) oz. na 1,5-2 leti do 50. leta, nato vključitev v program DORA.

Zaradi povečanega tveganja za razvoj pljučnega raka odsvetujemo kajenje, slikovne preiskave pa so zaenkrat indicirane le v primeru simptomov na področju dihal.

Zdravljenje z obsevanjem trebuha

Zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ter raka debelega črevesja in danke svetujemo UZ trebuha na 1,5 leto ter kolonoskopijo vsakih 5 let po 35. letu in 5 let po zdravljenju. Namesto kolonoskopije lahko bolniki opravljajo test blata na prikrito krvavitev.

Zaključek

Spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju malignih limfomov je pomembno tako za odkrivanje ponovitve bolezni, kot tudi za spremljanje akutnih neželenih učinkov zdravljenja in zgodnje prepoznavanje poznih posledic zdravljenja. Po trenutno veljavnih priporočilih se v Sloveniji bolniki z agresivnimi limfomi po zdravljenju spremljajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov pet let, bolniki z indolentnimi limfomi pa deset let po uspešnem zaključku zdravljenja. Za tem se spremljajo pri izbranem osebnem zdravniku in za to prejmejo tudi navodila. Največja pojavnost ponovitve bolezni pri agresivnih podtipih limfoma je v prvih dveh letih po zaključku zdravljenja in če do nje v dveh letih ne pride, bolnike bolj ogrožajo srčno-žilni zapleti in sekundarne neoplazme. Tako je potrebno našo obravnavo usmeriti širše in prilagoditi vsakemu bolniku posebej glede na zdravljenje, ki ga je prejel.

Literatura

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Jul 1;28:iv62-71.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):298-308.
3. Eichenauer DA, Aleman BM, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv19-29.
4. <http://www.slora.si/analizaslo>
5. Jezeršek Novaković B. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi [Internet]. Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (97)). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022 Oct 1;23(10):e333-465.
7. Tilly H, Da Silva MG, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015 Sep 1;26:v116-25.

SPREMLJANJE POZNIH POSLEDIC PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU, MLADOSTI IN MLADI ODRASLI DOBI

Urška Rugelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za zdravljenje malignih limfomov, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Ob izboljšanju preživetja bolnikov z rakom v otroštvu, mladosti in mladi odrasli dobi je spremljanje poznih posledic zdravljenja raka vedno bolj pomembno. V obravnavi bolnikov je v ospredju preventiva, zgodnje odkrivanje in ustrezna obravnava teh posledic za izboljšanje kakovosti življenja preživelih. Pozne posledice delimo na tri glavne sklope: somatske okvare, sekundarne tumorje ter psihološke in socialne težave. Somatske okvare vključujejo bolezni srca, endokrine posledice, okvare pljuč, ledvic, jeter in drugih organov. Najpogostejši sekundarni tumorji so rak dojke, rak ščitnice, rak debelega črevesja in danke, raki centralnega živčnega sistema ter kožni raki. Predstavljamo dejavnike tveganja za nastanek bolezni in priporočila za spremljanje oz. diagnostiko. Poleg somatskih posledic pa je pomembno spremljanje tudi psiholoških posledic ter bolnikovega funkcioniranja v vsakdanjem življenju.

Uvod

Z napredovanjem uspešnosti zdravljenja raka narašča število bolnikov, ki so po diagnozi raka ozdraveli. Poleg samega zdravljenja je pomembno tudi spremljanje poznih posledic, posebej tistih, ki so se zaradi raka zdravili v otroštvu, mladosti in mladi odrasli dobi (AYA), saj so bolj dovzetni za resne pozne posledice. Po podatkih slovenskega Registra raka je pri otrocih, ki so preboleli raka, 5-letno preživetje 86%. Iz tuje literature pa lahko zasledimo, da je celotna kumulativna umrljivost otrok 30 let po diagnozi kar 18 %. V prvih letih po zdravljenju je najpogostejši vzrok tega primarna bolezen, nato pa so vedno bolj pogoste smrti zaradi sekundarnih rakov, srčno-žilnih bolezni in pljučnih bolezni. Pozne posledice delimo v tri večje skupine – somatske okvare, sekundarni tumorji in psihološke posledice. Preventiva, zgodnje odkrivanje in obravnava poznih posledic povečujejo kakovost življenja bolnikov po prebolelem raku. 75 % preživelih ima eno ali celo več poznih posledic zdravljenja. Cilj vodenja bolnikov je poleg spremljanja že prisotnih okvar in usmerjanja bolnikov k ustreznemu specialistu, predvsem zgodnje odkrivanje novih/poznih okvar v njihovi asimptomatski fazi. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1986 deluje Ambulanta za sledenje

poznih posledic zdravljenja. Sprva so se v njej vodili bolniki, ki so zboleli do 16. leta starosti, nato so bili vključeni še vsi bolniki, ki so zboleli za katerikoli rakom do 18. leta in bolniki z limfomom, ki so zboleli do 30. leta starosti. Spremljanje je predvideno doživljenjsko. Z namenom kakovostne oskrbe bolnikov so nastale panevropske smernice spremljanja bolnikov iz skupine AYA.

Somatske okvare

Srce in ožilje

Po onkološkem zdravljenju imajo bolniki povišano tveganje za kardiomiopatijo (po zdravljenju z antraciklini in/ali obsevanju v področju srca), koronarno bolezen, aritmije, bolezn perikarda, zaklopk in aterosklerozo (po obsevanju). Ob tem imajo nekateri bolniki dodatno povečano tveganje za dislipidemijo (obsevanje celega telesa (TBI), presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)) in arterijsko hipertenzijo (nefrektomija, obsevanje ledvice, kemoterapija z ifosfamidom, derivati platine, nitrozoureo ali imunosupresivi).

Glede na vrsto zdravljenja so bolniki razvrščeni v skupine tveganja za okvare srca, čemur prilagajamo tudi pogostost preiskav. Opravljamo UZ srca, dopolnilno lahko tudi določanje proBNP, spremljanje samo z določanjem proBNP pa ni primerno. Po potrebi bolnike napotimo na pregled h kardiologu.

Visoko tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov ≥ 250 mg/m² ali RT ≥ 35 Gy na predel srca ali kumulativni odmerek antraciklinov ≥ 100 –250 mg/m² v kombinaciji z RT ≥ 15 Gy: spremljanje z UZ srca vsake 2-3 leta

Srednje tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov ≥ 100 –250 mg/m² ali RT ≥ 15 Gy: spremljanje z UZ srca vsakih 5 let

Nizko tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov ≤ 100 mg/m²: redno spremljanje z UZ srca ni smiselno.

Endokrine posledice

Endokrine okvare po zdravljenju raka se pojavljajo pri 40-50 % bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu, mladosti ali mladi odrasli dobi.

Pri otrocih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem v področju hipotalamusa in hipofize, s tumorjem centralnega živčevja ali operacijo v tem področju imajo veliko tveganje za okvaro omenjene osi. Nižje, vendar še vedno povečano tveganje imajo otroci, ki so prejeli obsevanje TBI ali bili zdravljeni zaradi hidrocefalusa. Spremljanje je potrebno vsaj 15 let po zdravljenju, in sicer po 1 letu, nato vsakih 6 mesecev v predpubertetnem in peripubertetnem obdobju in nato letno. Poleg kliničnega pregleda s poudarkom na primernem razvoju laboratorijsko testiramo nivo ščitničnih hormonov (TSH in prosti T4) ter jutranji kortizol, pri odraslih pa dodatno nivo IGF-I ter pri moških jutranji

testosteron in LH, pri ženskah pa estradiol, FSH in LH. Po potrebi bolnike napotimo k endokrinologu. Pri bolnikih vsaj na dve leti kontroliramo višino, težo in ITM.

Bolnice, ki so bile zdravljenje z alkilirajočimi agensi ali prokarbazinom, obsevanjem v področju jajčnikov ali glave, presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali imele ovariektomijo, so bolj ogrožene za prezgodnjo insuficienco jajčnikov in zmanjšano plodnost. V pred- in peripubertetnem obdobju spremljamo rast in razvoj in ob zaostanku ali primarni amenoreji po 16. letu oz. težavah v menstrualnem ciklusu v postpubertetnem obdobju testiramo FSH in estradiol. Ob odstopanjih bolnico napotimo na nadaljnjo obravnavo, ob tem pa poudarimo pomen nadomestnega zdravljenja ob prezgodnji menopavzi zaradi tveganj, ki jih predstavlja pomanjkanje estrogena.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo z alkilirajočimi agensi, presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali obsevanjem področja testisov ali glave oz. imeli orhidektomijo, je povečano tveganje za gonadotoksičnost, motnje plodnosti in spolno disfunkcijo (tudi pri prisotnem hipogonadizmu). V pred- in peripubertetnem obdobju spremljamo rast in razvoj, v postpubertetnem pa laboratorijsko kontroliramo jutranji nivo testosterona, ob sumu na hipogonadizem pa tudi LH vsaj na 2 do 3 leta.

Bolezni ščitnice

Bolniki, ki so obsevali vrat/medplučje, bili zdravljeni z radiojodom, MIBG ali alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic so bolj ogroženi za moteno delovanje ščitnice. Priporoča se spremljanje ščitničnih hormonov 1-krat letno do 18. leta, nato vsake 2-3 leta. Bolniki, ki so obsevali predel ščitnice ali prejeli terapijo z MIBG, so bolj ogroženi za nastanek raka ščitnice. Spremljamo jih s kliničnim pregledom ob vsakem obisku oz. z UZ ščitnice vsakih 3 do 5 let, z začetkom 5 let po zdravljenju.

Okvara pljuč

Zdravljenje s kemoterapijo z karmustinom, lomustinom, busulfanom, bleomicinom, obsevanje predela pljuč, alogena presaditev prsnega koša ali operacija v predelu prsnega koša povečujejo tveganje za okvaro pljuč. Redno izvajanje preiskav ni indicirano, opravlja se jih le ob težavah. Opcijsko jih opravimo prvič ob pričetku spremljanja poznih posledic. Svetujemo cepljenje proti pnevmokoku in/ali gripi glede na lokalne smernice. Potrebno je spodbujanje k izogibanju kajenja oz. opustitvi le tega in zmanjšanju izpostavljenosti okoljskemu dimu.

Okvara ledvic

Bolniki, ki so prejeli zdravljenje z ifosfamidom, cisplatinom, karboplatinom, obsevanjem predela ledvic in urinarnega trakta ali imeli nefrektomijo ali presaditev krvotvornih matičnih celic, so ogroženi za okvaro ledvic. Bolnikom vsaj vsakih 5 let

opravimo laboratorijsko kontrolo krvi in urina (glomerulna funkcija, proteinurija, kreatinin, elektroliti v krvi, glukoza in fosfat v urinu). Svetujemo glede previdnosti pri uporabi nefrotoksičnega zdravljenja.

Pozna okvara jeter

V sklopu pozne okvare jeter lahko pride do jetrne fibroze, ciroze, okvare hepatocitov, hepatobiliarne okvare ali motene sintetske funkcije jeter. Dejavniki tveganja so obsevanje predela jeter, operacija jeter, kemoterapija z metotreksatom, merkaptopurinom, tiogvaninom, daktinomicinom, busulfanom, presaditev krvotvornih matičnih celic, zapleti zdravljenja kot so GVHD, sindrom obstrukcije sinusoidov ali kr. virusni hepatitis. Jetrne encime ter feritin (za ugotavljanje preobremenitve z železom) kontroliramo ob pričetku spremljanja v ambulanti poznih posledic.

Okvare drugih organov:

- kronična bolečina/nevropatska bolečina
- z rakom povezana utrujenost
- okvare kosti (osteonekroza, znižana kostna gostota, skolioza in kifoza)
- težave s sluhom
- težave z zobmi
- limfedem
- pogoste okužbe.

Sekundarni tumorji

Rak dojk

Za raka dojk so ogrožene bolnice, ki so prejele $RT \geq 10$ Gy na področje dojk oz. obsevanje zgornjega abdomna, kjer so bile v obsevalnem polju tudi dojke. Najbolj so ogrožene bolnice, ki so se z obsevanjem zdravile v času pubertete. S presejanjem pričnemo po 25. letu oz. 8 let po obsevanju. Enkrat letno morajo bolnice opraviti MR dojk in/ali mamografijo. Vsem bolnicam svetujemo tudi redno samopregledovanje dojk, ne glede na vrsto zdravljenja.

Rak ščitnice – glej zgoraj

Rak centralnega živčnega sistema

Bolniki, ki so bili izpostavljeni obsevanju glave, so bolj ogroženi za sekundarni rak področja centralnega živčnega sistema. V okviru spremljanja se ob vsakem obisku svetuje nevrološka ocena s poudarkom na simptomih na področju centralnega živčnega sistema. Za enkrat jasnih priporočil glede redne slikovne diagnostike ni.

Rak debelega črevesja in danke

Večjo ogroženost za nastanek raka debelega črevesja in danke imajo bolniki, ki so obsevali predel kolona in rektuma. Pri spremljanju priporočamo kolonoskopijo vsakih 5 let po 30. letu in 5 let po koncu zdravljenja. Alternativno lahko na tri leta bolnik opravi test blata na prikrito krvavitev.

Malignomi kože

Bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, in tisti, ki so po presaditvi krvotvornih matičnih celic imeli GVHD kože, so bolj ogroženi za nastanek melanomskih in nemelanomskih kožnih rakov. Bolnikom svetujemo samopregledovanje kože vsaj vsakih 6 mesecev ter zdravniški pregled kože vsaj na dve leti. Ob sumljivih spremembah je treba bolnika napotiti k dermatologu.

Psihološke in socialne težave

- Težave z duševnim zdravjem (anksioznost, depresija, posttravmatska stresna motnja...)
- Nevrokognitivne težave
- Učne težave
- Težave z zaposlitvijo
- Socio-ekonomske težave

Zaključek

Zdravljenja raka otrok, mladostnikov in mladih odraslih je v zadnjih desetletjih izrazito napredovalo. Preživetje bolnikov je visoko, v času spremljanja pa je prisotna večja pozna celostna umrljivost glede na celotno populacijo. Spremljanje poznih posledic je pomemben del celostne oskrbe bolnikov z zgodnjo prepoznavo poznih posledic še v asimptomatski fazi in njihovo zgodnje zdravljenje. Sistematično spremljanje poznih posledic nam daje tudi informacije za nadaljnje raziskave in eventualno prilagoditev zdravljenj za zmanjševanje tako zgodnje toksičnosti kot tudi pozne. V ambulantni za pozne posledice bolnik potrebuje celostno obravnavo, za kar bi v ambulantni poleg zdravnikov in diplomirane medicinske sestre potrebovali glede na težave bolnikov še vsaj pomoč psihologov in socialnih delavcev za obravnavo psiho-socialnih težav.

Literatura

1. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology*. 2009 May 5;27(14):2328.
2. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Research Notes*. 2012 Dec;5:1-0.
<https://www.ighg.org/>
3. Otth M, Kasteler R, Mulder RL, Agrusa J, Armenian SH, Barnea D, et al. Recommendations for surveillance of pulmonary dysfunction among childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *EClinicalMedicine*. 2024 Mar 1;69.
5. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Oncology*. 2020 Mar 1;21(3):421-35.
6. Van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and other endocrine surveillance among childhood cancer survivors. *Endocrine reviews*. 2022 Oct 1;43(5):794-823.
7. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJ, Kremer LC, Bardi E, Brown MC, Effeney R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *European journal of cancer*. 2021 Sep 1;154:316-28.
8. Zdravec-Zaletel L, Štrbac D, Kos G, Toplak M, Smrdel U, Skoblar Vidmar M, in drugi. Priporočila za sledenje poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu, adolescenci in mladi odrasli dobi [Internet]. *Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (37))*. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>

SPREMLJANJE BOLNIKOV IN NJIHOVIH ZDRAVIH SVOJCEV PO DIAGNOZI DEDNE PREDISPOZICIJE ZA RAKA

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1105
Ljubljana

Povzetek

Vsaj pet odstotkov vseh novih diagnoz raka povezujemo z dedno predispozicijo. Posamezniki, ki podedujejo patogeno ali verjetno patogeno različico, so bolj ogroženi, da bodo zboleli za rakom, ki ga povezujemo z določenim dednim sindromom oziroma z okvaro določenega gena. Običajno te posameznike, ne glede na to, ali so že zboleli za rakom ali ne, vabimo na presejalne preglede za rake, za katere so ogroženi. Večinoma je program spremljanja organiziran skladno s trenutno uveljavljenimi mednarodnimi smernicami in konsenzom strokovnjakov na področjih, kjer nimamo dovolj z dokazi podprtih ukrepov zaradi redkosti sindroma. Prav zato velikokrat spremljanje sloni na klinični presoji zdravnika, ki te posameznike obravnava, upoštevajoč splošno zmogljivost, zdravstveno stanje, morebitne pridružene bolezni in pričakovano življenjsko dobo. Zato mnoge države uporabljajo spremljanja v okviru raziskovalnih projektov, kjer se optimalni intervali spremljanja in določitev primernih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje raka pri redkih dednih sindromih za raka šele razvijajo. Tako kot je že dokazano pri presejalnih programih za raka, kamor vključujemo splošno populacijo, je tudi pri presejanju bolj ogroženih lahko prisotna psihološka stiska. Med spremljanjem namreč veliko razmišljajo o tem, ali jim bo odkrit rak, zaradi katerega so zboleli in/ali umrli njihovi svojci. V tej populaciji je zato še posebej pomembno, da posameznikom nudimo ustrezno svetovanje pred vključitvijo v program spremljanja, predamo natančen protokol pregledov in predstavimo prednosti in omejitve presejanja in spremljanja ter nudimo ustrezno psihološko pomoč.

Uvod

Po ocenah je vsaj pet odstotkov vseh novih diagnoz raka povezanih z dedno predispozicijo. Te bolnike lahko prisotnost dednega sindroma ogroža, da z večjo verjetnostjo zbolijo za novim rakom, ki je povezan z genetsko okvaro. Posamezniki, ki podedujejo patogeno ali verjetno patogeno različico, so lahko torej visoko ogroženi, da bodo zboleli za raki, ki jih povezujemo z določenim dednim sindromom oziroma z okvaro določenega gena. Običajno te posameznike spremljamo v okviru njim

prilagojenih presejalnih programov, vse do visoke starosti. Pričetek spremljanja s presejanjem za te rake se običajno začne nekaj let prej, preden se omenjeni raki pri sindromih začnejo pojavljati, ali vsaj pet do deset let prej, preden je za tem rakom zbolel najmlajši v družini. Zgornja starostna meja, do katere je smiselno spremljati oz. presejati bolj ogroženo populacijo je prav tako slabo določena in zelo personalizirana. Večinoma sloni na klinični presoji zdravnika, ki jih obravnava, upoštevajoč splošno zmogljivost, zdravstveno stanje, morebitne pridružene bolezni in pričakovano življenjsko dobo. Omejitev tega medicinskega področja je redkost dednih sindromov in malo z dokazi podprtih ukrepov. Zato mnoge države uporabljajo spremljanje v okviru raziskovalnih projektov, kjer se optimalni intervali spremljanja in določitev primernih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje raka pri dednih sindromih za raka šele razvijajo.

Tako kot je že dokazano pri presejalnih programih za raka, kamor vključujemo splošno populacijo, je tudi pri presejanju bolj ogroženih lahko prisotna psihološka stiska pri posameznikih, ki jih vključujemo na spremljanje. Bojijo se, kaj bi se zgodilo potem, če bi ob presejanju našli raka. V tej populaciji je zato še posebej pomembno, da posameznikom nudimo ustrezno svetovanje pred vključitvijo v program spremljanja, predamo natančen protokol pregledov in predstavimo prednosti in omejitve presejanja. Ne smemo pozabiti na psihološko pomoč, saj je velikokrat ob diagnozi dednega sindroma za raka, ki jih spremlja celo življenje, prisoten tudi strah glede potomcev in ostalih krvnih sorodnikov. Spremljanje v okviru presejalnih programov za bolj ogrožene moramo zato organizirati tako, da je protokol presejanja čim bolj dorečen in da so jasno razloženi ukrepi v primeru pozitivnega izvida. Obenem moramo na državnemu nivoju poskrbeti za poenoteno obravnavo in dostopnost ter ustrezno kontrolo kakovosti obravnave.

Znanih je že več kot sto genov, ki jih povezujemo z dednimi sindromi za raka. Nekateri so visoko ogrožajoči in praktično vsi nosilci genetske okvare v tem primeru tudi zbolijo za rakom. Posamezniki, ki so nosilci teh okvar, svoje celice opisujejo kot tempirane bombe za raka, ki čakajo, da se bodo v celici ob dedni okvari nakopičile tudi somatske okvare, ki bodo sprožile razvoj raka. Načeloma pa večina dednih predispozicij nima 100-odstotne stopnje izražanja in dedovanje patogene ali verjetno patogene različice (PR/VPR) predstavlja le večjo verjetnost, da se bo rak razvil.

Večina dednih sindromov za raka se deduje avtonomno dominantno in spremljanje posameznikov je odvisno od tega, ali so genetsko okvaro podedovali ali ne.

Dobro opredeljeni dedni sindromi in ogroženost za raka

Štirje dobro opisani dedni sindromi za raka so: (i) dedni rak dojke in jajčnikov, (ii) sindrom Lynch (imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke), (iii) Li-Fraumenijev sindrom (LFS) in (iv) neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Dedni sindrom za raka dojke in jajčnikov povzroča več različnih genov, večinoma pa je posledica dedovanja PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2. Posamezniki so v tem primeru bolj ogroženi za razvoj različnih vrst raka, ki lahko vključujejo ženske in moške rake dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke.

Posamezniki s sindromom Lynch so nosilci PR/VPR v genih MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 in EPCAM in so bolj ogroženi za raka debelega črevesa in danke, endometrija, jajčnikov, v manjšem odstotku tudi za raka želodca in tankega črevesa, sečevoda in ledvic, mehurja, prostate in možganov, odvisno od tega, kateri gen je okvarjen.

Li-Fraumenijev sindrom, ki ga povzročajo PR/VPR v genu TP53, ogroža tako za karcinome (predmenopavzni rak dojke, adrenokortikalni karcinom, možganski tumorji) kot sarkome (sarkomi mehkega tkiva, osteosarkomi). Spekter rakov, ki jih povezujemo s tem dednim sindromom, se je sčasoma razširil s poleg omenjenih še na hematološke malignome in nevroblastome, pljučnega raka, kožnega raka, rake prebavnega trakta, ledvic in raka ščitnice.

Otroci in odrasli z neurofibromatozo tipa 1 (gen NF1) lahko razvijejo večsistemske manifestacije, vključno z benignimi in malignimi tumorji, ki se pogosto pojavijo v mladosti in vključujejo tumorje osrednjega in perifernega živčevja, raka dojke, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in feokromocitomov. Posamezniki z NF1 pogosto razvijejo pleksiformne neurofibrome, ki zahtevajo strogo spremljanje, saj so bolniki v nevarnosti, da se ti tumorji spremenijo v maligne tumorje perifernih živčnih ovojnic (MPNST).

Za določene dedne predispozicije za raka so na voljo že personalizirane možnosti zdravljenja. Fenotipske manifestacije posameznikov z dedno predispozicijo za raka redko sodijo v obseg enega samega zdravnika specialista. Zelo je pomembno, da so ti posamezniki obravnavani v visoko specializiranih inštitucijah, terciarnih centrih in v sklopu multidisciplinarnih timov. Posamezniki, ki nosijo PR/VPR na teh genih, morajo biti vseživljenjsko pod nadzorom. Le na ta način lahko zagotovimo bolj zgodnjo diagnozo, več možnosti zdravljenja in boljše prognozo.

Za najbolj pogoste in tudi za nekatere že dolgo znane, sicer bolj redke dedne predispozicije za raka, so na voljo že dobro opredeljene smernice spremljanja in presejanja. Med seboj se malenkost sicer razlikujejo in v Evropi enovitih smernic obravnave trenutno še nimamo. Za določene redke sindrome se trenutno razvijajo smernice v ERN mreži GENTURIS (angl. genetic tumor risk syndromes), ko so prilagojene evropskim zdravstvenim sistemom.

Strategije nadzora (spremljanja in presejanja, preventivne operacije)

Najpogostejše strategije nadzora so klinični pregledi s presejalnim radiološkim slikanjem rizičnih organov in endoskopskimi pregledi. Vendar ti pregledi ne preprečujejo diagnoze raka. Tudi pri preventivnih operacijah, ki so na voljo za določene dedne sindrome (na primer odstranitev tkiva dojke, želodca, debelega črevesja), običajno govorimo o ukrepih zmanjšanja tveganja za raka (angl. risk reducing surgeries) in ne preprečevanja. V vsakem primeru pa ti ukrepi zagotavljajo zgodnje odkrivanje in večinoma tudi učinkovito zdravljenje, če do raka pride.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana redno spremljamo novosti pri smernicah spremljanja za dedne sindrome za raka. Merila za genetsko testiranje in programe spremljanja v primeru pozitivnega rezultata vključujemo v smernice in priporočila, ki jih pripravljamo po posameznih lokacijah raka in sproti posodabljam ter javno objavljamo.

Če raka ob presejanju odkrijemo, pa imamo pri nekaterih že prej omenjenih dednih sindromih na voljo personalizirano zdravljenje, ki ga prilagodimo okvari gena. Zdravila, ki jih v zadnjem času že lahko predpisujemo določenim bolnikom z dednimi predispozicijami za razvoj raka, so na primer zaviralci poli-ADP-ribozne polimeraze (PARP) (pri okvarjenih genih homologne rekombinacije), zaviralci MEK (mitogen-aktivirana zunajcelična signalno regulirana kinaza) pri NF1, imunoterapija pri posameznikih z rakom in sindromom Lynch. Ob prisotnosti sindroma Li-Fraumeni izogibanje obsevanju, kadar je to izvedljivo.

Omejitve trenutnih protokolov za spremljanje

Dostop in organizacija presejalnih programov za visoko ogrožene je izziv za posameznike in zdravstvene ustanove, ki se s tem ukvarjajo. Potrebno je zagotoviti kakovostno obravnavo brez čakalnih vrst, na visokem strokovnem nivoju in razpolagati z najboljšo tehnično opremo. Posamezniki običajno obiskujejo ustanove, kjer se presejajo večkrat letno in v velikih državah prepotujejo tudi na stotine kilometrov. Problemi, s katerimi se soočajo, so tudi slaba zdravstvena ozaveščenost o zdravstvenih storitvah pri zdravstvenem osebju, ki se s tem ne ukvarja na vsakodnevni bazi. Težava velikokrat nastopi že pri vključevanju v genetsko testiranje zaradi zapletenih meril za napotitev ter regionalne in medinstitucionalne razlike v priporočilih za presejanje. Prav tako velikokrat ni jasnega navodila, pri kateri starosti je smiselno začeti s presejanjem in pri kateri prenehati ter kako intenzivni naj bodo presejalni pregledi v različnih starostnih obdobjih. Vse to lahko privede do negotovosti in nezaupanja v zdravstveni sistem in protokol spremljanja.

Čeprav posamezniki z dednimi sindromi za raka na splošno kljub omenjenim omejitvam poročajo, da vidijo korist v nadzoru, so tehnike spremljanja in presejana pogosto obremenjujoče ali neprijetne (stiskanje tkiva dojke pri mamografiji, slikanje z magnetno resonanco pri klavstrofobičnih, strah pred bolečino ob kolonoskopiji ali gastrokopiji, strah pred slabšo kakovostjo življenja po preventivni operaciji). Prav tako bolnike skrbi, kako se bodo soočili s tisko ob čakanju na rezultate presejanj. Prav zato moramo te programe organizirati centralno, v specializiranih centrih, in spremljati kazalce kakovosti, podobno kot v uveljavljenih presejalnih programih za raka v splošni populaciji. Pri slabo definiranih presejanjih pa je nujno vključevanje bolnikov v klinične in epidemiološke raziskave. Prav tako jim moramo omogočiti individualno svetovanje glede pomena preventivnih ukrepov, ki so mnogokrat personalizirani in prilagojeni družinski anamnezi.

Zaključek

Posamezniki z dednimi predispozicijami za razvoj tumorjev so še posebej občutljiva populacija, ki je velikokrat neodkrita in pride v stik z zdravstvenim sistemom šele potem, ko že zbolijo. Zato je velikega pomena čim bolj aktivno odkrivanje pedsimptomatskih nosilcev genetskih okvar in njihovo čim bolj zgodnje vključevanje v programe spremljanja. Spremljanje mora biti organizirano v visoko specializiranih ustanovah, kjer se meri kakovost dela in upošteva zadnje novosti in smernice spremljanja in preventivnih operacij.

Literatura

1. Boland P.M., Yurgelun M.B., Boland C.R. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes CA. *Cancer J. Clin.* 2018; pp. 217-231.
2. Farncombe KM, Wong D, Norman ML, et al. CHARM consortium. Current and new frontiers in hereditary cancer surveillance: Opportunities for liquid biopsy. *Am J Hum Genet* 2023; 5;110(10):1616-1627.
3. Gupta S., Provenzale D., Llor X., et.al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019 *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; pp. 1032-1041.
4. Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer *N. Engl. J. Med.* 2016; pp. 454-468.
5. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011; pp. 475-484.
6. Priporočila in klinične poti, Onkološki inštitut Ljubljana, dostopno na <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti>
7. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J., et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2020; pp. 2080-2106
8. Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A., et al. Distinctive cancer associations in patients with Neurofibromatosis type 1. *J. Clin. Oncol.* 2016; pp. 1978-1986.

➤ 35. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

Platinasti podpornik

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Zlati podporniki

Astra Zeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Genomic Solution

Sodelovanje s satelitskim simpozijem

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Srebrni podporniki

Kefo d.o.o.

Lenis farmacevtika d.o.o.

Bronasti podporniki

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica v Ljubljani

Ewopharma Slovenija

PharmaSwiss Slovenija/Bausch Health

Swixx BioPharma d.o.o.

Sanolabor d.d.

Mediasi d.o.o.

Janssen d.o.o.

Osnovni podporniki

AMGEN zdravila d.o.o.

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Drugi podpornik

Onkološki inštitut Ljubljana

V prvi liniji zdravljenja
neoperabilnega ali metastatskega RBT*

PODALJŠANO

PREŽIVETJE

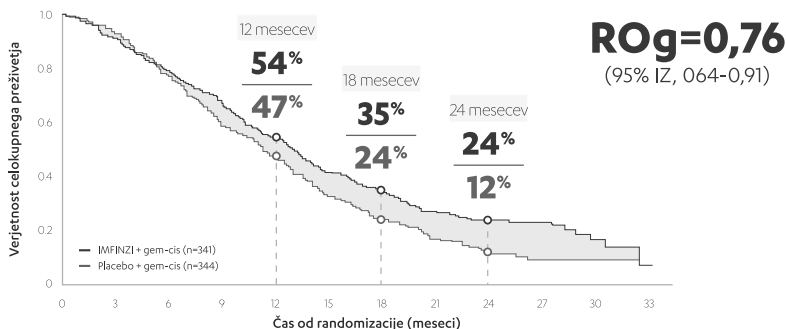
s kombinacijo zdravila
Imfinzi + gem/cis



Prva in edina odobrena kombinacija z imunoterapijo, ki podaljša preživetje
v primerjavi z gemcitabinom/cisplatinom^{1*}

- Podaljšanje celokupnega preživetja v načrtovani vmesni analizi (primarni opazovani cilj):
ROg=0,80 (95% IZ, 0,66-0,97); p=0,021¹

CELOKUPNO PREŽIVETJE (posodobljena analiza)^{1,2*}



Število ogroženih bolnikov

IMFINZI + gem/cis	341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0
Placebo + gem/cis	344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Mediani čas spremljanja: 23,4 mesecev (95% IZ, 20,6-25,2) s kombinacijo zdravila Imfinzi+gem/cis in 22,4 mesecev (95% IZ 21,4-23,8) samo z gem/cis

- Mediano celokupno preživetje je bilo 12,9 mesecev (95% IZ, 11,6-14,1) v kombinaciji zdravila Imfinzi + gem/cis v primerjavi z 11,3 mesecev (95% IZ, 10,1-12,5) samo z gem/cis
- V skupini zdravljeni z zdravilom Imfinzi v kombinaciji z gem/cis je zaradi neželenih učinkov manj bolnikov prenehalo z zdravljenjem kot v skupini zdravljeni samo z gem/cis: 9% vs 11%²

* OS so formalno testirali v vnaprej načrtovani vmesni analizi (datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021) po medianem trajanju spremljanja 9,8 meseca. Dozorelost podatkov o OS je bila 62-odstotna. Mediano OS je bila 12,8 mesecev (95% IZ: 11,1; 14,0) za Imfinzi+gem/cis vs 11,5 mesecev (95% IZ 10,1; 12,5) za gem/cis.

*Dodatna načrtovana analiza spremljanja OS (datum zamejitve podatkov 25. februar 2022) je bila izvedena 6,5 meseca po vmesni analizi; dozorelost podatkov o celokupnem preživetju je bila 77-odstotna. Celokupno preživetje je bilo s kombinacijo zdravila IMFINZI + kemoterapije še naprej boljše kot s kemoterapijo samo [ROg = 0,76 (95% IZ: 0,64; 0,91)] in mediano spremljanje se je podaljšalo na 12 mesecev.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imfinzi februar 2024. 2. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evidence. 2022. doi:10.1056/EVIDoa2200015 (Supplementary Appendix and Protocol).

RBT - rak biliarnega trakta, IZ - interval zaupanja, ROg - Razmerje ogroženosti gem/cis - gemcitabin/cisplatin, OS - celokupno preživetje

IMFINZI™
durvalumab
50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

DOVOLI SI VERJETI

Lynparza[®]
olaparib 
tablete 100 mg
tablete 150 mg

**Prvi in edini zaviralec PARP odobren za
4 različne lokalizacije tumorjev¹⁻⁵**



RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovelega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).^{1-3, 5}



RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojk.^{1-2, 4}



RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvega reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.¹⁻⁴



RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.¹⁻⁴

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI LYMPARZA

LYMPARZA 100 mg filmsko obložene tablete
LYMPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE:

Rak jajčnikov: 1) zdravljenje Lymparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradaus jajčnikov, največkrat ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena BRCA1/2 (germinarno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platinice.
- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelijskega raka visokega gradaus jajčnikov, največkrat ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platinico, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platinice.

2) zdravljenje Lymparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradaus jajčnikov, največkrat ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platinice v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologe rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena BRCA1/2 in/ali genomske nestabilnosti.

Rak dojke: Zdravljenje Lymparza je indicirano kot:

- monoterapija ali v kombinaciji z endokrinimi zdravili za adjuvantlyno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnim mutacijami gena BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega zgozdenega raka dojke z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantlyno ali adjuvantlyno kemoterapijo.
- monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antitumoralnim in taksonom v okviru (ne)oadjuvantlynega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojke z pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki vedeti za neprimernost za hormonsko zdravljenje.

Adenokarcinom trebušne slinavke: Zdravljenje Lymparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platinico v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate: Zdravljenje Lymparza je indicirano:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena BRCA1/2 (germinalnim in/ali somatskim), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravljenje.
- v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočeni odmerki zdravila Lymparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom pri raku prostate ali z endokrinimi zdravili je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 600 mg). 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lymparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platinice. Če je zdravljenje Lymparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platinice in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravljenja/partnerskih zdravlil (Zaviraki: aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravljenje Lymparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dati s 5 mg prednizona ali prednizona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovalega raka jajčnikov z mutacijo gena BRCA in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bozeli ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo konstanto za bolnico. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji z kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantlynem zdravljenju zgozdenega raka dojke je priporočilo, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leta ali do ponovitve bozeli ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovite raka jajčnikov, raka dojke, adenokarcinoma trebušne slinavke in raka prostate je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lymparza po prvi ali poznejši ponovitvi bozeli pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatki o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnikih z rakom dojke ni. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravljenje Lymparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti objektivnostran orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatki o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lymparza pri bolnikih z rakom prostate ni. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lymparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje BRCA in/ali genomske nestabilnosti morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lymparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genetsko testiranje ni potrebno. Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami BRCA je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravljenje Lymparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja pri nižji odmerki. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeno odmerki 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila je pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravljenje Lymparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jetri (Klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lymparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jetri (Klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravljenje Lymparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lymparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme grizati, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje ne glede na obroke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli

pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNI UKREPI:** **Hematološki toksični učinki:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lymparza, so bili opisani hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, neutropenije, trombocitopenije in limfopenije. Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lymparza, dokler ne okevaajo po hematoloških toksičnih učinki predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvisen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lymparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično normalne še 4 tedne po prekinitev uporabe zdravila Lymparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloidna levkemija (MDS/AML):** Četkujuna pojavnost MDS/AML je blaga pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli monoterapijo z zdravilom Lymparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja prejetega, a 1,5 % v večji pojavnosti pri bolnicah z BRCAm, pri katerih je prišlo do ponovitve na platinio občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejemale dve liniji kemoterapije s platinio in so jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnika napotiti na nadaljnje preskušanje k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lymparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. **Venski tromboembolični dogodki:** Med zdravljenjem z zdravilom Lymparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega dodanega kliničnega vzroca. V primerjavi z drugimi podobnimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli tudi androgno denervirajoče zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. **Plazemoliti:** V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri $< 1,0$ % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lymparza, spremljali pa so jih številni predpisovalski dejavniki. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, ki so splošno kašelj, kašelj z vlažna telesa temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lymparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lymparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. **Hepatotoksičnost:** Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na razvoj hepatotoksičnosti, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave dolbovanje jetri. V primeru sumu na z zdravilom povzročeno okvaro jetri (DILI – drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisлити o ukinitvi zdravljenja, ki je klinično primerno. **MESEDOBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravljenje Lymparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji s midosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki pošodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali immunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni učinek olapariba so preležno odgovorni izoenzimi CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Lymparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci tega izoenzima ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba zdravljenje zdravila Lymparza zmanjšati. Prav tako zdravljenje z zdravilom Lymparza ni priporočljivo pitje grenkega soka. Prav tako olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi do močnimi induktorji tega izoenzima, ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lymparza bistveno zmanjša. Olaparib in in vitro zdravila CYP3A4 ter in vivo pridobiva huda okvara zdravila. Zaradi tega je potrebno oceniti, pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo zelo občutljivo obnovo. Bolniki, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z očitno terapevtskim učinkom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. In vitro so ugotovili učinkovitosti CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti učinkovitosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in presnavljajočim dejavnikom. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontracepcij se lahko zmanjša, če se uporabljajo sočasno z zdravilom Lymparza. In vitro olaparib zavira efikasno prenašalca P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. In vitro olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2. Če sočasno izključiti možnost, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2. Se zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerimi koli kontracepcijami. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolum, letrozolum in tamoksifenom, vendar klinično pomembnih meseodobnih delovanj niso opažali. **NEZELENI UČINKI:** Zdravljenje Lymparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevale prekinitve zdravljenja. Če je zdravljenje Lymparza uporabljen v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom pri raku prostate, se varnostni profil na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lymparza v priporočeni odmerki. **Zelo pogosti neželeni učinki:** anemija, navzea, zaprtost, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenen okus, kašelj, dispnija, bruhanje, driska, nizek, znižanje dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). **Pogosti neželeni učinki:** limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaji, zvišanje kreatinina v krvi in venska tromboza. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lymparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in se 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta visoko učinkoviti in komplementari obliki kontracepcije. Zaradi možnosti meseodobnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehormski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh nehormskih načinih kontracepcije. Zdravljenje Lymparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in se en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in se 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lymparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondomi. Tudi partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lymparza in se 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati semena. **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. DATUM ZADNJE REVIZIJE: BESEDLA. S. 10. 2023 (SF-3466). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

Pred predpisovanjem, presojite, obrežite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lymparza, 5.10.2023. 2. <https://www.eurp.eu/en/medicines/human/EPAR/lymparza>, dostopano 31.1.2024. 3. <https://www.eurp.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>, dostopano 31.1.2024. 4. <https://www.eurp.eu/en/medicines/human/EPAR/taenzna>, dostopano 31.1.2024. 5. <https://www.eurp.eu/en/news/lymparza-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 31.1.2024

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, **1L** – v prvem rednem zdravljenju, **2L** – v drugem rednem zdravljenju, **HRD** – pomanjkanje homologe rekombinacije, **KORP** – na kastracijo odporen rak prostate



AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, tel: 01/51 35 600

Samo za strokovno javnost. Datum priprave gradiva: februar 2024 SI-3790

oncotype dx[®]

Breast Recurrence Score

FOR YOUR PATIENTS WITH EARLY-STAGE HR+, HER2- BREAST CANCER

TURN
what if...
INTO
WHAT IS

Stop wondering
“what if” and
find out
“what is” by
understanding your
patient’s individual
tumour biology, and
move forward with
confidence in their
treatment plan¹



Personalise each
chemotherapy
decision²⁻¹⁰

Visit
oncotypeiq.com

Only the Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] test can predict the magnitude of chemotherapy benefit^{2,3}

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor positive.

References:
1. Licata et al. *NPJ Breast Cancer*. 2023. 2. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010. 4. Paik et al. *N Engl J Med*. 2004. 5. Dowsett et al. *J Clin Oncol*. 2010. 6. Kalinsky et al. *NEJM*. 2021. 7. Geyer et al. *NPJ Breast Cancer*. 2018. 8. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. 9. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2019. 10. Sparano et al. Abstract GSI-05, SABCS. 2022.

Oncotype DX Breast Recurrence Score, and Recurrence Score are registered trademarks of Genomic Health, Inc.
Exact Sciences is a registered trademark of Exact Sciences Corporation.
© 2023 Genomic Health, Inc. All rights reserved. EXS14224_0823_EN_INT

GENOMIC SOLUTION from
MED GEN-SOL KFT

EXACT
SCIENCES



vaš zanesljivi dobavitelj zdravil

- Več kot 30 let izkušenj s trženjem zdravil
- Vodilni na področju nabave neregistriranih zdravil
- Z investicijo v Niba labs del razvoja najnaprednejših genskih in celičnih terapij

Hitri, fleksibilni in odzivni pri reševanju motenj v preskrbi z zdravili.

Lenis farmacevtika d.o.o.

Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana
Na voljo smo vam vsak delovnik med 8. in 16. uro:
Telefon: 01 235 07 00
E-pošta: info@lenis.si

Neželene učinke zdravil, ki jih trži podjetje Lenis, lahko poročate na farmakovigilanca@lenis.si ali na spletni strani JAZMP.

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

ONA POTREBUJE VSE

upanje
tega sveta

IN ŠE VEČ



DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE


Verzenios[®]
abemaciklib

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

Lilly

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

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

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

PP-AL-SI-0268, 5.2.2024, Samo za strokovno javnost.



NDRP

TESTIRAJTE NA *RET*.
ZDRAVITE Z ZDRAVILOM
RETSEVMO.

KJER SE SREČATA NATANČNOST IN MOČ

Deluje na *RET*
alterirane rake.

RET = prerazporejen med transfekcijo
(rearranged during transection);
NDRP = nedrobnočelični rak pljuč
(non-small cell lung cancer)



Retsevmo[®] ▼
selperkatinib

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 domnevno neželenu učinku zdravila. **IME ZDRAVILA** Retsevmo 40 mg/80 mg trde kapsule **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena trda kapsula vsebuje 40 mg/80 mg selpercatiniba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z: - napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET. Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z napredovalim rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki so neodzivni na radioaktivno jodo (kadar je radioaktivni jod primeren); napredovalim medularnim rakom ščitnice (MTC-Medullary Thyroid Cancer) z mutacijo RET. **Odermarjenje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Retsevmo morajo vsi in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Pred uvedbo zdravila z zdravilom Retsevmo je treba z validiranim testom potrditi prisotnost fuzije gena RET (pri NSCLC in nemedularnem rakovi ščitnici) ali mutacije gena RET (pri MTC). Priporočeni odmerki zdravila Retsevmo na podlagi telesne mase je: - manj kot 50 kg: 120 mg dvakrat na dan, - 50 kg ali več: 160 mg dvakrat na dan. Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, mu je treba naročiti, da na naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obstoječi odmerek selpercatiniba je treba zmanjšati za 50 %, če ga dajemo skupaj z močnim zaviralcem CYP3A. Ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A je treba odmerek selpercatiniba povečati (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve odermarjenja in/ali zmanjšanje odmerka. Pri starejših prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je pomembno skrbno spremljanje. Zdravila Retsevmo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. **Način uporabe** Zdravilo Retsevmo je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele (bolniki kapsule pred zaužitjem ne smejo odpirati, drobiti ali žvečiti) in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Bolniki naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Če se zdravilo Retsevmo jemlje sočasno z zaviralcem protoneke črpalke, ga je treba zaužiti z obrokom. Zdravilo Retsevmo je treba vzeti dve uri pred zaužitjem antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali 10 ur po. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, zdravljenih s selpercatinibom, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih primerih IPB/pnevmonitis. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IPB/pnevmonitis. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze ALT > 3. stopnje in zvišanju vrednosti AST > 3. stopnje. Vrednosti ALT in AST je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s selpercatinibom, prvi tri mesece vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednje tri mesece zdravljenja in nato tako, kot je klinično indicirano. Glede na zvišanje vrednosti ALT ali ALT bo morda potrebna prilagoditev odmerka selpercatiniba. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o hipertenziji. Pred začetkom zdravljenja s selpercatinibom je treba uravnati bolnikov krvni tlak ter ga spremljati med zdravljenjem s selpercatinibom in po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivnim zdravljenjem. Glede na zvišanje krvnega tlaka bo morda potrebna prilagoditev odmerka selpercatiniba. Zdravljenje s selpercatinibom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije za antihipertenzivnim zdravljenjem ni mogoče obvladati. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o podaljšanju intervala Q-T. Pri bolnikih s starij, kot je prirojeni sindrom dolgega intervala Q-T ali pridobljeni sindrom dolgega intervala Q-T, ali drugim kliničnim stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, je treba selpercatinib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s selpercatinibom morajo imeti bolniki interval Q-TcF < 470 ms in vrednosti elektrolitov v serumu v normalnem razponu. Elektrokardiogram in vrednosti elektrolitov v serumu je treba spremljati pri vseh bolnikih po eni tedni zdravljenja s selpercatinibom, vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, nato pa tako, kot je klinično indicirano, s prilagajanjem pogostnosti glede na dejavnike tveganja, vključno z drisko, bruhanjem in/ali navzejo. Pred uvedbo zdravljenja s selpercatinibom in med zdravljenjem je treba korigirati hipokalciemijo, hipomagnezemijsko in hipokalciemijo. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, pogosteje spremljajte interval Q-T z EKG. Morda bo potrebna prekinitve odermarjenja ali prilagoditev odmerka selpercatiniba. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o hiperteroizizmu. Pri vseh bolnikih so ob izhodišču priporočljive laboratorijske meritve delovanja žleze ščitnice. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s selpercatinibom skrbno spremljati glede znakov in simptomov disfunkcije žleze ščitnice. Delovanje žleze ščitnice je treba preverjati redno vsaj čas zdravljenja s selpercatinibom. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost selpercatiniba. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selpercatiniba uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selpercatiniba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Na podlagi nekliničnih ugotovitev o varnosti je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko ogrožena. Moški in ženske naj se pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o preobčutljivosti, pri čemer so večino dogodkov opazili pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenimi z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1. Znaki in simptomi preobčutljivosti so vključevali povišano telesno temperaturo, izpuščaj in artralgije ali mialgije s sočasnim zmanjšanjem števila trombocitov ali zvišanjem vrednosti aminotransferaz. Ob pojavu preobčutljivosti prekinitve zdravljenje s selpercatinibom in začnite zdravljenje s steroidi. Glede na stopnjo preobčutljivostnih reakcij bo morda potrebna prilagoditev odmerka selpercatiniba. Zdravljenje s steroidi je treba nadaljevati, dokler bolnik ne dosegše klinično odmerka, nato pa je treba odmerek steroidov postopoma zmanjševati. Ob ponovljenju preobčutljivosti trajno prekinitve zdravljenje s selpercatinibom. Pri bolnikih, ki so prejemali selpercatinib, so poročali o hudih, tudi smrtnih hemoragičnih dogodkih. Pri bolnikih s hudo ali z življenje ogrožajočo hemoragijo trajno prekinitve zdravljenje s selpercatinibom. Pri bolnikih, zdravljenih s selpercatinibom, so opazili primere sindroma tumorske lezije (TLS – *Tumour Lysis Syndrome*). Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kislo urino. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, ter razmisлити o ustreznih profilaksah, vključno s hidracijo. **Mesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Selpercatinib se presnavlja preko CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki lahko vplivajo na aktivnost encima CYP3A4, spremenijo farmakokinetiko selpercatiniba. Sočasna uporaba enkratnega 160 mg odmerka selpercatiniba in intrakonazola, močnega zaviralca CYP3A, je povečala C_{max} selpercatiniba za 30 %, AUC pa za 130 %, v primerjavi s selpercatinibom, danim samostojno. Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, je povzročila zmanjšanje AUC selpercatiniba za približno 87 % in C_{max} za približno 70 % v primerjavi z uporabo samega selpercatiniba. Selpercatinib je povečal C_{max} oz. AUC repaglinida (substata CYP2C8) za približno 91 % oziroma 188 %. Zato se je treba sočasni uporabi običujnih substratov CYP2C8 (npr. amodiakina, cenvastatina, enzaltamid, paklitaksela, repaglinida, torasemida, sorafeniba, rizolitonazola, buprenorfina, seleksipaga, dasabuvurija in montelukasta) izogibati. Selpercatinib je povečal C_{max} in AUC midazolama (substata CYP3A4) za približno 39 % oziroma 54 %. Zato se je treba sočasni uporabi običujnih substratov CYP3A4 (npr. alfentanila, avanafil, buspirona, koniaptana, darifenacina, darunavirja, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, nizolidipina, sinkavirija, simvastatina, tipranavirja, triazolama, vardenfilu) izogibati. Topnost selpercatiniba je odvisna od pH, pri čemer je topnost pri višjem pH manjša. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki selpercatiniba ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov rantidina (antagonista histaminskih receptorjev H₂), danega dve uri po odmerku selpercatiniba, niso opazili. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola (zaviralca protoneke črpalke) sta se AUC_{0-12h} in C_{max} selpercatiniba zmanjšali, kadar so selpercatinib dali na tešče. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola se AUC_{0-12h} in C_{max} selpercatiniba nista pomembno spremenili, kadar so zdravilo Retsevmo dali s hrano. Selpercatinib zavira prenašalca v ledvicah, beljakovino za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – *Multidrug and Toxin Extrusion protein 1*). In vivo lahko pride do mesebnega delovanja selpercatiniba in klinično pomembnih substratov prenašalca MATE1, kot je kreatinin. Selpercatinib je *in vitro* zaviralce P-gp in BCRP. In vivo je selpercatinib povečal C_{max} in AUC dabigatana, substrata P-gp, za 43 % oziroma 38 %. Zato je ob jemanju običujnega substrata P-gp (npr. feksofenadina, dabigatanteksilata, kolhicina, saxagliptina) in zlasti tistih z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin) potrebna previdnost. Selpercatinib lahko zavira dejavnost D2, s čimer zmanjša pretvorbo levotiroksina (T4) v trijodotironin (T3). Bolniki se zato lahko nezadostno odzovejo na nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, zato bo morda potrebno dodajanje liotironina. **Neželeni učinki** Najpogostejši resni neželeni učinki so bolečine v trebuhu, preobčutljivost, driska, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in (ALT). Zelo pogosti: pljučnica, hipotirozidem, zmanjšanje apetita, glavobol, omotica, podaljšanje intervala Q-T v elektro-kardiogramu, krvavitve, hipertenzija, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, zaprtje, suha usta, izpuščaj, prekijska, utrujenost, edem, zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti AST, zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila limfocitov, znižanje vrednosti magnezija, zvišanje vrednosti kreatinina, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zmanjšanje števila trombocitov, znižanje vrednosti hemoglobina, zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, zmanjšano število nevtrofilcev. **Pogosti:** preobčutljivost, intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis, hiltoraks, hiloni zascitost. **Rok uporabnosti** 2 leti. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. **Datum pridobitve DZP:** 11. februar 2021 **Datum zadnje revizije besedila:** 29.02.2024 Samo za strokovno javnost. **Režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila Retsevmo je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnik.

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

Referenci: 1, Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:813-824. 2, Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020; 383:825-835.



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

PP-SE-SI-0073, 2.4.2024. Samo za strokovno javnost.

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 25 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo in platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neodjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z astatinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali

metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neodjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki vključuje platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neodjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neodjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemer sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neodjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neodjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neodjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni



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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 25 indikacij rakavih obolenj¹

kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve boleznii ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neodjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akstitiben uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabiti zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** **Imunsko pogojeni neželeni učinki** (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadene več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželene učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih mesebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost

imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 5183 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (35 %), diareja (33 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje apetita (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in nevtropenija (25 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, in pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstitinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotirodizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšanje apetita (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritemato-sketozestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-sklepična bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 520 42 01,
fax: +386 1 520 43 50; Vse pravice pridržane. Pripravljenost v Sloveniji, 04/2024; SI-KEY-00641

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

ESMO-MCBS

5[†]

TOČK⁵

KISQALI - EDINI ZAVIRALEC CDK4/6, KI

**SIGNIFIKANTNO PODALJŠA
ŽIVLJENJE (OS > 5 LET)***

v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze
ali fulvestrant) in redih zdravljenja.¹⁻⁴

in

**IZBOLJŠA ALI OHRANJA
KAKOVOST ŽIVLJENJA⁶⁻⁸**

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega **HR+ HER2-**raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje.

SKRAJŠAN POVZETEK CELOTNE GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociclibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocicliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojki, ki je HER2 pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje s uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerjek je 600 mg (tri 200 miligramske tablete) ribocicliba 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze (1x/dan vseh 28 dni ciklusa) ali s 500 mg fulvestranta (i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato 1x/mesec). Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. **Zenske predmenopavzo ali v perimenopavzi morajo prejeti tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Prilaganje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ali blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerjek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerjek 400 mg. **Stranotoksi:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocicliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksikost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklihus vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklihus na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerjek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa in na začetku 2. ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusu in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka zdravila uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno z ribociclibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerjek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerjek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerjek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerjek ribocicliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociclibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociclib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju ribocicliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocicliba na substrate CYP1A2 (< 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* razkiva kaže, da ima ribociclib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti* (≥ 1/10): okužbe, navzea, impenecija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, nateci, mavta, diareja, bruhanje, obstrukcija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. *Pogosti* (≥ 1/10 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalciemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okusanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vtiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Neznana pogostnost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Dodatne informacije in literatura: Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana.

Način/režim izdajanja zdravila: Rp/Spec.

Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: december 2022.

*Zdravilo KISQALI je po ESMO-MCBS lestvici za študijo MONALEESA-7 prejelo največje možno število točk (5 točk).

*Mediana celokupnega preživetja za postmenopavzne bolnice z napredovalim HR+/HER2- rakom dojki, ki so prejele zdravilo Kisqali v kombinaciji z letrozolom ali fulvestrantom v prvi liniji zdravljenja, je dokazano daljša od 5 let.

HR+ hormonsko odvisen rak dojki. **HER2-** rak dojki, negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2. **Overall Survival, OS** Celokupno preživetje, **ESMO-MCBS**, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi

Literatura: 1. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307-16. 2. Tripathy D, Im SA, Coleoni M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12. december 2020, 2020, San Antonio, Texas. Poster PD2-04. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. December 2022. 4. Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524. 5. ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi. Izbrano zdravilo ribociclib. Dostopno na: //www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards? filterType=agent&mcbs_score_cards_form[tested-agent]=Ribociclib&mcbs_score_cards_form[tumour-type]=Breast+ Cancer. Dostopno 19. 5. 2023. 6. Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23. oktober 2020, München, Nemčija. 7. Harbeck N, Vazquez RV, Fink F, in sod. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23. oktober 2018; München, Nemčija. 8. Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2, -3 and -7 Trials. Predstavljeno na: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 8. december 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14.

 **NOVARTIS** | Reimaging Medicine

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

Samo za strokovno javnost
Datum priprave informacije: oktober 2023
SI-653705

UPORABITE PREIZKUŠENO OROŽJE

in dosežite podaljšano preživetje pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija IV

ali možnost ozdravitve pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija III s kombinacijo zdravil TAFINLAR + MEKINIST.^{3, 4 *# †}



SKRITI
SOVRAG

1. DO 5

PRVO IN EDINO TARČNO ZDRAVLJENJE
s 5-LETNIMI PODATKI

kliničnih Studij faze III za bolnike z lokalno napredovalim
in napredovalim melanomom z mutacijo BRAF.



PLUVICTO®

lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan



SPREMEMBA, KI V ŠTEJE

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

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje. 2. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. Supplementary appendix. 3. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. Supplementary appendix. 4. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract. 5. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract.

PSMA – za prostato specifičen membranski antigen. **mKORP** - metastatski na kastracijo odporen rak prostate.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PLUVICTO®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Dodatne informacije in literatura: Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana.

Način/režim izdajanja zdravila: H.

Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: junij 2023.

