

ISSN 1408-1741 / letnik XXII / št. 1 / str. 1-114 / junij 2018

ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike

ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Uvodnik	7	Uvodnik / <i>Editorial</i>
Pregledini strokovni članki	8	Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica? / <i>Therapeutic efficacy of cannabinoids in cancer treatment – myth or fact?</i> Blaž Grošelj, Miha Oražem, Viljem Kovač
	12	Radioterapija s protonskimi žarki / <i>Proton beam therapy</i> Božidar Casar, Primož Strojan
	18	Imunoterapija: Nova terapija, drugačni sopojavi / <i>Immunotherapy: New drugs, different adverse events lung cancer</i> Tanja Ovčariček
	24	Stranski učinki ob zdravljenju rakavih boleznih z zaviralci tirozinskih kinaz / <i>Side effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment</i> Marina Mencinger
	28	Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša / <i>Acute side effects of radiation therapy in the head, neck and thoracic region</i> Marko Kokalj, Primož Strojan
	34	Akutni stranski učinki obsevanja trebuha in medenice / <i>Acute side effects of pelvic and abdominal irradiation</i> Ana Jeromen Peressutti
	38	Klinične raziskave v onkologiji / <i>Clinical trials in oncology</i> Erika Matos
	42	Depresija – stres, maligna bolezen in zdravljenje / <i>Depression- stress, cancer and therapy</i> Dragan Terzić

48 **Psihoonkološka obravnava bolnika z rakom / *Psycho-oncology care in cancer patients***
Andreja Cirila Škufca Smrdel, Mirjam Rojec

52 **Ocena delazmožnosti onkoloških bolnikov - pogled specialista družinske medicine in specialista medicine dela, prometa in športa / *Work ability assessment of cancer patients – a family doctor's view and a occupational medicine doctor's view***
Vesna Pekarović Džakulin

56 **Bolnik z rakom v procesu vračanja na delo (primer bolnice z rakom dojke) / *Cancer patient in the process of returning back to work (a case of a breast cancer patient)***
Olivera Masten Cuznar

Izvirni
znanstveni
članki

60 **Febrilna nevtropenija in nevtropenija višje stopnje ob adjuvantnem zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč v vsakodnevni praksi / *Febrile neutropenia and grade 3/4 neutropenia in daily practice of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer***
Marta Globočnik Kukovica, Nežka Hribernik, Ana Herzog, Tanja Čufer

68 **Maligni melanom: poznavanje bolezni, dejavnikov tveganja in odnos do njih v mladi odrasli populaciji v Sloveniji / *Malignant melanoma: awareness of malignant melanoma, risk factors and related behavior towards them among adolescents in Slovenia***
Katja Leskovšek, Janja Ocvirk

Smernice

74 **Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi / *Reccomandations for the treatment of patients with magninant lymphomas***
Barbara Jezeršek Novaković, Gorana Gašljević, Monika Jagodic, Tanja Južnič Šetina, Jana Pahole Goličnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Gregor Kos, Marija Skoblar Vidmar, Uroš Smrdel, Daniela Štrbac, Lorna Zadavec Zaletel

96 **Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa / *Reccomandations for the treatment of patients with endometrial carcinoma***
Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo, Špela Smrkolj, Sonja Bebar, Ana Blatnik, Olga Cerar, Branko Cvjetičanin, Barbara Gazić, Andreja Gornjec, Borut Kobal, Andreja Krajnc, Ksenija Strojnik, Manja Šešek, Erik Škof, Iztok Takač, Aleš Vakselj, Vesna Zadnik, Helena Barbara Zobec Logar



Dosegla sem popolni odziv¹

HVALA

Marija, 67 let, z večkrat ponovljenim agresivnim B-celičnim NHL

Mariji so diagnosticirali agresivni B-celični NHL pred 3 leti.

Prejela je že dve liniji zdravljenja, vendar ostaja odločena, da se bo borila naprej ...

Pixuvri[®]
piksantron

Ko je nadaljevanje zdravljenja resnična možnost

Zdravilo Pixuvri je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z večkrat ponovljenimi ali neodzivnimi agresivnimi ne-Hodgkinovimi B-celičnimi limfomi (NHL).

Koristi zdravljenja s piksantronom niso bile dokazane, ko je bil uporabljen kot kemoterapevtsko zdravljenje pete ali kasnejše izbire pri bolnikih, ki se niso odzvali na zadnje zdravljenje.

1. Pettengell R *et al.* Pixantrone dimaleate *versus* other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:696-706.

Zdravilo PIXUVRI skupno razvijata družbi CTI Life Sciences Limited ter Servier in ga tržita na svojih določenih področjih. V Evropi zdravilo Pixuvri razvija hčerinska družba CTI Life Sciences, ki je v popolni lasti družbe CTI BioPharma Corp.



Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: april 2018. PIX AD1 17-18

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Pixuvri 29 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (piksantron)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

SESTAVA*: Ena viala vsebuje 29 mg piksantrona v obliki piksantronijskega dimaleata. Po rekonstituciji vsak ml koncentrata vsebuje 5,8 mg piksantrona v obliki piksantronijskega dimaleata. **Pomožna snov z znanim učinkom**: Ena viala vsebuje 39 mg natrija; **druge pomožne snovi**: laktoza monohidrat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev klorid.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE*: Zdravilo Pixuvri je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z večkrat ponovljenimi ali neodzivnimi agresivnimi ne-Hodgkinovimi B-celičnimi limfomi (NHL). Koristi zdravljenja s piksantronom niso bile dokazane, ko je bil uporabljen kot kemoterapevtsko zdravljenje pete ali kasnejše izbire pri bolnikih, ki se niso odzvali na zadnje zdravljenje.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*: **Odmerjanje**: Priporočeni odmerek je 50 mg/m² piksantrona 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla, do 6 ciklov. **Pomnite**: V EU se priporočeni odmerki nanašajo na zdravilno učinkovino (piksantron). Izračun primernega odmerka za vsakega posameznega bolnika mora temeljiti na jakosti rekonstituirane raztopine, ki vsebuje 5,8 mg/ml piksantrona ter na priporočenem odmerku 50 mg/m². Pred začetkom vsakega cikla je treba odmerek prilagoditi na podlagi števila krvnih celic v najnižji točki ali največje toksičnosti v prejšnjem ciklu zdravljenja. Količina zdravila Pixuvri v miligramih, ki bo dana bolniku, je treba določiti na podlagi bolnikove telesne površine (BSA). Telesno površino je treba določiti skladno z bolnišničnim standardom za njen izračun ter pri tem uporabiti telesno maso, izmerjeno 1. dan vsakega cikla. Pri bolnikih s čezmerno telesno maso je potrebna previdnost, saj so podatki o odmerjanju na podlagi telesne površine pri tej skupini zelo omejeni. **Smernice za spremljanje odmerka**: Spremljanje odmerka in časovno usklajevanje nadaljnjih odmerkov je treba določiti s klinično oceno na podlagi stopnje in trajanja mielosupresije. Pri nadaljnjih ciklih zdravljenja je običajno mogoče ponoviti prejšnji odmerek, če se število levkocitov in trombocitov vrne na sprejemljivo raven. Za podrobna navodila glede spremljanja odmerka glejte SPC. **Posebne skupine bolnikov**: Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) posebno prilagajanje odmerka ni potrebno. Varnost in učinkovitost zdravila Pixuvri nista bili dokazani pri otrocih < 18 let, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvično okvaro, bolnikih z blago do zmerno jetno okvaro ali slabo oceno zmogljivosti (EOG > 2) je treba zdravilo Pixuvri uporabljati previdno. **Način uporabe**: Počasno intravensko infundiranje (najmanj 60 minut) po rekonstituciji s 5 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida in po dodatnem redčenju do končne prostornine 250 ml. Varnost intratekalne uporabe ni bila dokazana. **KONTRAINDIKACIJE***: Preobčutljivost za piksantronijski dimaleat ali katerokoli pomožno snov (glejte SPC, poglavje "Seznam pomožnih snovi"). Imunizacija z živimi cepivi. Huda supresija kostnega mozga. Hude okvare delovanja jeter. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI***: Pred vsemi celotnimi zdravljenji z zdravilom Pixuvri je treba opraviti izhodiščno oceno krvne slike, ravni celokupnega bilirubina v serumu, ravni celokupnega kreatinina v serumu in srčne funkcije. **Mielosupresija**: Lahko se pojavi huda mielosupresija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Pixuvri, bo najverjetnejša oblika supresije kostnega mozga neutropenija. Pri priporočenem odmerku in razporedju odmerjanja je neutropenija po navadi prehodna, najnižjo točko doseže od 15. do 22. dneva, do okrevanja pa ponavadi pride do 28. dneva. Treba je pazljivo spremljati krvno sliko. Možna je uporaba rekombinantnih hematopoietskih rastnih faktorjev za granulocite. Treba je pretehtati možnost spremljanja odmerka (glejte poglavje 4.2). **Kardiotoksičnost**: Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri in po njem se lahko pojavijo spremembe srčne funkcije, vključno z zmanjšano vrednostjo LVEF ali smrtnim kongestivnim srčnim popuščanjem. Aktivna ali mirujoča kardiovaskularna bolezen, prehodno zdravljenje z antraciklini ali antracenedioni, prehodno ali sočasno obsevanje mediastinalnega območja ali sočasna uporaba drugih kardiotoksičnih zdravil lahko povečajo tveganje toksičnosti za srce. Pri uporabi zdravila Pixuvri se tveganje za kardiotoksičnost lahko pojavi ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja za bolezni srca. Pri bolnikih s srčno boleznijo ali dejavnimi tveganji je treba pazljivo oceniti tveganje in korist pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pixuvri. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pixuvri in nato v rednih presledkih je treba nadzirati srčno funkcijo. Če se med zdravljenjem pojavi kardiotoksičnost, je treba oceniti tveganja in korist nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Pixuvri. **Sekundarne maligne bolezni**: Pojav hematoloških malignosti, kot sta sekundarna akutna mieloidna levkemija (AML) ali mielo-displastični sindrom (MDS), je dobro znano tveganje, povezano z zdravljenjem z antraciklinom in drugimi zaviralci topoizomerase II. Sekundarna rakava obolenja, vključno z AML in MDS, se lahko pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Pixuvri. **Okužbe**: Med kliničnimi preskušanjimi so poročali o okužbah, vključno s pljučnico, flegmono, bronhitisom in sepsom. Okužbe so bile povezane s hospitalizacijo, septičnim šokom in smrtjo. Bolniki z neutropenijo so bolj dovzetni za okužbe, vendar se v kliničnih študijah pojavnost atipičnih okužb, ki se težko zdravijo, ni povečala. Zdravilo Pixuvri se ne sme dajati bolnikom z aktivnimi hudimi okužbami, bolnikom s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali bolnikom z obstoječimi boleznimi, zaradi katerih bi lahko bili dodatno dovzetni za resne okužbe. **Sindrom lize tumorja**: Piksantron lahko sproži hiperurikemijo in lahko privede do neravnovesja elektrolitov, ki lahko povzročijo okvare ledvic. Pri bolnikih z velikim tveganjem za lizo tumorja je treba po zdravljenju oceniti koncentracije sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Hidracija, alkalizacija urina in profilaksa lahko zmanjšajo morebitne zaplete sindroma lize tumorja. **Imunizacija**: Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri je lahko imunizacija neučinkovita. **Ekstravazacija**: Če se pojavi ekstravazacija, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in začeti infundiranje v drugo veno. Zdravilo Pixuvri ni vezikant, zato je tveganje za lokalne reakcije po ekstravazaciji majhno. **Prepečevanje fotosenzibilizacijskih reakcij**: Možno tveganje za fotosenzibilizacijo. **Bolniki na dieti z omejenim vnosom natrija**: Po redčenju zdravilo vsebuje približno 1000 mg (43 mmol) natrija na odmerku. Bolniki na dieti z malo natrija morajo to upoštevati. **INTERAKCIJE***: Pri človeku niso poročali o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili. Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri človeku niso izvedli. Na podlagi študij *in vitro* so ugotovili, da je piksantron substrat za beljakovine za membranski transport P-gp/BCRP in OCT1, učinkovine, ki zavirajo te transportne beljakovine, pa lahko zmanjšajo jetni privzem in učinkovitost izločanja piksantrona. Morebitno zaviranje mešanega tipa CYP1A2 in CYP2C8 bi lahko bilo klinično pomembno. Posebna pozornost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, kot so teofilin, varfarin, amitriptilin, haloperidol, klozapin, ondansetron ter propranolol, repaglinid, rosiglitazon ali paklitaksel, ciklosporin A, takrolimus, ritonavir, sakvinavir ali neflavinir in induktorjev efliksnega transporta (rifampicin, karbamazepin in glukokortikoidi). **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE***: Ženskam v rodni dobi in njihovim partnerjem je treba svetovati, naj se izognejo nosečnosti. Zdravilo Pixuvri ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Med zdravljenjem z zdravilom Pixuvri je treba prenehati z dojenjem. Kot pri drugih učinkovinah v splošnem razredu učinkovin, ki poškodujejo deoksiribonukleinsko kislino (DNK), je lahko tudi zdravilo Pixuvri povezano s slabšo plodnostjo. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNIJE IN UPRAVLJANJA STROJEV***: Ni znano. **NEŽELENI UČINKI***: **Zelo pogosti**: Neutropenija, levkopenija, limfopenija, anemija, trombotocitopenija, slabost, bruhanje, sprememba barve kože, alopecija, kromaturnija in astenija. **Pogosti**: Neutropenične okužbe, okužbe dihal, okužbe sepsa, febrilna neutropenija, boleznimi krvi, anoreksija, hipofosfatemija, motnje okušanja, parestezije, glavobol, somnolenca, konjunktivitis, disfunkcija levega prekata, srčna bolezen, kongestivno srčno popuščanje, levokračni blok, tahikardija, bledica, sprememba barve vne, hipotenzija, dispneja, kašelj, stomatitis, diareja, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta, dispnejska, eritem, boleznimi nohtov, srbenje, bolečine v kosteh, proteinurija, hematurnija, utrujenost, vnetje sluznice, pi-reksija, bolečine v prsnem košu, edem, povišana alanin aminotransferaza, povišana aspartat amino-transferaza, povišana alkalna fosfatasa v krvi, povišan kreatinin v krvi. **Občasni**: Bronhitis, kandidoza, flegmona, herpes zoster, meningitis, okužba nohtov, glivlična okužba ust, ustni herpes, pljučnica, gastroenteritis, ki ga povzroča salmonela, septični šok, napredovanje novotvor, sekundarni malignomi (vključno s poročili o AML in MDS), odpoved kostnega mozga, eozinofilija, preobčutljivost na zdravilo, hiperurikemija, hipokalcemija, hiponatremija, anksioznost, tesnoba, motnje spanja, omotica, letargija, suhe oči, keratitis, vrtoglavica, aritmija, boleznimi ven, pleuralni izliv, pljučnica, rino-reja, ezofagitis, parestezije v ustih, rektalne krvavitve, hiperbilirubinemija, nočno znojenje, pethije, makularni izpuščaji, razjede na koži, artralgija, artritis, bolečine v hrbtu, slabost mišic, bolečine v mišicah in kosteh prsnega koša, otrdelost mišic in skeleta, bolečine v vratu, bolečine v udih, oligurija, spontana erekcija penisa, mrzlica, občutek mrzla na mestu injiciranja, lokalne reakcije, bilirubin v urinu, hiperfosfatemija, povišana sečnina v urinu, povišana gama glutamiltransferaza, povečano število nevtrofilcev, zmanjšana telesna teža. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Poročil o prevelikem odmerjanju zdravila Pixuvri ni. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča podpora zdravljenju. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI***: **Farmakoterapevtska skupina**: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antraciklini in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L01DB11. Piksantron je citotoksični aza-antracenedion. **PAKIRANJE***: 1 viala, ki vsebuje 29 mg piksantrona v obliki 50 mg piksantronijskega dimaleata. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE**: H. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: CTI Life Sciences Limited, Highlands House, Basingstoke Road, Spencers Wood, Reading, Berkshire RG7 1 NT, Velika Britanija. **Številka dovoljenja za promet z zdravilom**: EU/1/12/764/001. **Datum zadnje revizije**: marec 2018. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel.: 01 563 48 11, www.servier.si.**

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997.

Revija objavlja izvorne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja v vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme.

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljše prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema vseh 10.350 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije.

V skladu z licenco Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 so vsi objavljeni članki na voljo tudi v odprto dostopni elektronski različici revije.

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) in WorldCat (OCLC).

ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL

Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis.

The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.

With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems.

By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,350 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website.

Pursuant to the Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 license, all the articles published are also available in the open access version of the journal.

Onkologija is indexed and abstracted by COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) and WorldCat (OCLC).

Izdajatelj / Publisher

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

Naslov uredništva / Editorial office

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

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

Uredniški odbor / Editorial board

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

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

Zan-Storitve d.o.o.

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Rogač RMV, d.o.o.

Tisk / Printing

Grafika Gracer d.o.o.

Recenzija / Review

Članki so recenzirani z zunanjo recenzijo.
Articles are peer reviewed by external review.

Spletno mesto / Website

www.onko-i.si/onkologija/
www.onko-i.si/eng/onkologija/
Revija je prosto dostopna.
The journal is freely accessible.

Skrbnik spletne izdaje / Online edition administrator

Elizabeta Radelj Pepevnik

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.530 izvodov.
The journal is published twice a year in 10,530 copies.

ISSN 1408-1741 (Print)

ISSN 1581-3215 (Online)

CODEN ONKOCZ

UDC 616-006

DDC 616.99

©Listi konoplje in stetoskop na sivem ozadju: concept alternativne medicine (Africa Studio). Ilustracija na naslovnici objavljena z dovoljenjem Adobe Stock (stock.adobe.com).

© Hemp leaves and stethoscope on grey background. Alternative medicine concept by Africa Studio, reprinted as cover illustration with Adobe Stock (stock.adobe.com) permission.

Uvodnik / Editorial

Vaneja Velenik, glavna urednica

Spoštovani kolegi, dragi bralci,

tokratni uvodnik pričujem z »bibliotekarskim« prikazom Davida Ožure, vodjo Strokovne knjižnice Onkološkega inštituta in članom uredniškega odbora, kaj vse smo prenovili, dodali in spremenili v politiki revije Onkologija ter kaj te spremembe pomenijo za samo revijo in avtorje prispevkov.

Po menjavi uredništva in uredniškega odbora smo celotno prenovili grafično podobo revije.

Revijo smo zasnovali kot odprtodostopno, ki izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 (priznanje avtorstva). Članki so z dnem objave brezplačno dostopni na njeni spletni strani in trajno arhivirani v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS). Z odprtim dostopom do celotnih besedil spodbuja revija prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja. Izdaja revije v slovenskem jeziku ima pomembno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Kolofon, kazalo, naslovi prispevkov, povzetki in ključne besede so prevedeni v angleščino.

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljavanja (COPE) in Odbor za etiko objavljavanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME).

Na prenovljenih spletnih straneh revije v slovenskem in angleškem jeziku so podrobneje predstavljeni namen in cilji revije, uredništvo in uredniški odbor, recenzentski postopek, uredniška politika in etični standardi. Dopolnili smo spletni arhiv od prve izdane številke dalje (1997-).

Posodobili smo navodila avtorjem za pripravo in oddajo prispevkov. Dodali smo obrazec z izjavami (o avtorstvu in izvornosti prispevka, morebitnemu navzkrižju interesov, etičnosti raziskave, avtorskih pravicah in dovoljenju za objavo), s katerim avtorji prispevka potrjujejo, da izpolnjujejo kriterije za objavljavanje v biomedicinskih revijah.

Izdajanje revije, ki jo brezplačno prejema 10.350 članov Zdravniške zbornice Slovenije, poleg njenega ustanovitelja, sedaj finančno deloma podpira tudi zasebni sektor. Uredniška politika revije pri tem sledi etičnim priporočilom, oglasi so ločeni od vsebine prispevkov, objavljeni so po vrstnem redu prispetja.

S tokratno, junijsko, številko je vsak prispevek opremljen z DOI, tj. alfanumerično oznako v mednarodnem sistemu za identifikacijo elektronskih publikacij in njihovih sestavnih delov.

Revijo želimo predstaviti tudi strokovni javnosti izven Slovenije in uvrstiti njene prispevke v mednarodne bibliografske baze. V teh dneh smo prejeli odobritev za vključitev revije v bazo CINAHL Ultimate (EBSCO). Po metodologiji ARRS bo revija s tem uvrščena na seznam BIBLIO-A, objava znanstvenega prispevka v njej bo sodila v kategorijo C (revije, ki so vključene v mednarodne baze podatkov) in bo vredna 30 točk. Za izvolitve v naziv (habi-

litacije) bo objava znanstvenega prispevka sodila v IV. skupino (ostale recenzirane revije) in bo vredna 2 točki. Uredništvo bo v drugi polovici leta 2018 vložilo vloge za indeksiranje v mednarodnih bibliografskih bazah PubMed, DOAJ, Embase in Scopus.

Zdravljenje s konopljo je ena zelo aktualnih in perečih tem. V prvem prispevku naše revije avtorji razbijajo mite in pojasnjujejo vlogo konoplje pri zdravljenju malignih bolezni. V pripravi so smernice za uporabo konoplje pri zdravljenju bolečine, kaheksije in ob sistemskem zdravljenju raka.

Protonska terapija, pri kateri žarke sestavljajo nabita jedra vodikovih atomov, je biološko učinkovitejša od obsevanja s fotoni. Kljub sicer še vedno dragi opremlitvi število centrov, ki lahko zagotavljajo tovrstno zdravljenje, raste. O prihodnosti protonskega zdravljenja v Sloveniji si lahko preberete v drugem prispevku.

Eno- ali dvodnevne šole zdravljenja različnih rakov pod okriljem Onkološkega inštituta so množično obiskovane. Žal se jih veliko od vas iz različnih razlogov ne more udeležiti. Zato se trudimo pridobiti in objaviti čim več prispevkov, da bi jih lahko prebral širši krog strokovnjakov. Tokrat objavljamo devet (zaporednih) prispevkov s 3. šole podpornega zdravljenja, ki je 12.5.2018 potekala na Onkološkem inštitutu na temo akutnih stranskih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja, ocene delazmožnosti onkoloških bolnikov ter depresije in anksioznosti.

Pred odobritvijo uporabe zdravil ali metod zdravljenja v vsakdanji klinični praksi, morajo biti le-ta preizkušana v okviru kliničnih raziskav. V njih preizkušamo njihovo učinkovitost in varnost. O pomenu kliničnih raziskav za razvoj stroke in za bolnike, ki tako lahko dobijo dodatne možnosti zdravljenja, govori zadnji prispevek iz tega sklopa.

V tokratni številki revije objavljamo tudi dva izvorna znanstvena prispevka na temo febrilne nevtropenije ob adjuvantnem zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč ter poznavanje in odnos do malignega melanoma v mladi odrasli populaciji v Sloveniji.

Eno glavnih poslanstev revije je objavljavanje novih ali posodobljenih smernic oziroma priporočil obravnave bolnikov z različnimi raki. Tokrat jih predstavljamo za bolnike z limfomi in bolnice z rakom materničnega telesa.

Vsem avtorjem se iskreno zahvaljujem za strokovnost, svojima sourednicama in vodji Strokovne knjižnice pa za ogromno pomoč pri podiranju novih mejnikov tako v številu prispelih in objavljenih kakovostnih prispevkov kot tudi dvigu ugleda revije Onkologije.

Želim vam prijetne poletne dni v prebiranju člankov.

Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica?

Therapeutic efficacy of cannabinoids in cancer treatment – myth or fact?

Grošelj Blaž¹, Oražem Miha¹, Viljem Kovač¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
E-mail: vkovac@onko-i.si
Poslano / Recieved: 15.03.2018
Sprejeto / Accepted: 25.03.2018
doi:10.25670/oi2018-001on

IZVLEČEK

Uporaba derivatov konoplje (kanabinoidov) je v onkologiji občasno indicirana pri simptomatski terapiji slabosti in bruhanja, bolečini ter nevropsiholoških motnjah. V zadnjih letih je opaziti tudi čedalje pogostejše zastavljanje vprašanj v povezavi z morebitnimi zdravilnimi učinki konoplje pri zdravljenju malignih neoplazem. Po naših izkušnjah mnogo bolnikov uživa eno izmed oblik kanabinoidov, tudi z namenom protitumorskega delovanja. Kljub številnim prepričljivim podatkom o protitumorskem učinku kanabinoidov v laboratorijskih poskusih na celičnih kulturah in živalskih modelih pa ta v kliničnih študijah doslej (še) ni bil potrjen. V tem prispevku povzemamo glavna dejstva, ki so trenutno na voljo, glede upravičenosti uporabe kanabinoidov z namenom onkološkega delovanja.

Ključne besede: derivati konoplje, kanabinoidi, zdravljenje raka, indikacije za zdravljenje

ABSTRACT

The use of cannabis derivatives (cannabinoids) in oncology is sometimes indicated in the symptomatic treatment of nausea and vomiting, in pain management and in some neuropsychiatric disorders. In the recent years, there has been a growing interest in determining the anticancer effects of cannabinoids. Based on our clinical experience, we know that many patients use cannabinoids, among them also those with the aim of curing their disease. But despite the extensive and convincing data on the anticancer properties of cannabinoids from in vitro studies on cell cultures and studies on animal models, these properties have not (yet) been confirmed in a clinical trial. This paper summarises the currently available data on the potential of cannabinoid use in the clinical practice of oncology.

Keywords: cannabis derivatives, cannabinoids, cancer treatment, therapeutic indications

UVOD

Pri onkoloških bolnikih je v zadnjih letih opaziti pogostejše zastavljanje vprašanj v povezavi s morebitnimi zdravilnimi učinki konoplje pri zdravljenju malignih neoplazem. Nezamisljiv delež teh bolnikov tudi poseže po pripravkih iz konoplje. Nedavna ameriška raziskava, ki so jo izvedli v zvezni državi, kjer je uporaba konoplje legalizirana, je namreč pokazala, da je skoraj četrtina bolnikov (24 %) od nekaj manj kot tisoč, ki so bili vključeni v raziskavo, poročala o njeni uporabi (1).

Blagodejne učinke kanabinoidov (poglavitnih aktivnih substanc

konoplje) za lajšanje simptomov napredovale maligne bolezni v onkologiji že uporabljamo. Predvsem so indicirani pri simptomatski terapiji slabosti in bruhanja, bolečini ter nevropsiholoških motnjah. Največkrat kot dodatek v kombinaciji z drugimi uveljavljenimi učinkovinami. Na voljo so tudi že kvalitetne informacije v slovenski strokovni literaturi (2, 3). Sinergistično delovanje kanabinoidov z analgetiki je torej že dokazano, manj pa je znanega o njihovi morebitni protitumorski aktivnosti, čeprav so pričakovanja – zlasti laične javnosti – zelo velika.

KANABINOIDI V PREDKLINIČNEM RAZISKOVANJU

Kanabinoidi posredujejo svoje učinke prek kanabinoidnih receptorjev tipa 1 in 2 (CB1 in CB2), vaniloidnega receptorja 1 (angl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV), s proteinom G sklopljenega receptorja 55 (angl. G protein-coupled receptor 55, GPR55) in nekaterih jedrnih receptorjev, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (angl. peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) (4). Receptorje CB1 izražajo celice osrednjega živčevja, najdemo pa jih tudi na celicah številnih tkiv drugje po telesu. Nekateri nevroni izražajo tudi receptorje CB2, vendar so ti prisotni predvsem na imunskih celicah (4, 5). V telesu se na kanabinoidne receptorje fiziološko vežejo endokanabinoidi, katerih glavna predstavnik sta anandamid in 2-arahidonilglicerol, med preostalimi pa še O-arahidoniletanolamin, 2-arahidonilgliceril eter in N-arahidonildopamin (5). Na iste receptorje kot delni agonisti delujejo fitokanabinoidi, ki jih v konoplji, poleg številnih drugih substanc, najdemo več kot sto različnih vrst (7). Med njimi so najbolj raziskani Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN) in kanabidivarin (CBDV) (6).

Kasneje so ugotovili, da kanabinoidne receptorje močno izražajo tudi rakasto spremenjene celice različnega izvora, kar je okrepilo razmisleke o potencialnih novih terapevtskih prijemališčih in nakazalo smer raziskovanja mehanizmov že pred tem opažene protitumorske aktivnosti (8–10). Ideja o uporabi kanabinoidov pri zdravljenju raka namreč sega najmanj v leto 1975, ko je bilo objavljeno prvo poročilo o in vitro in tudi in vivo (na mišjih modelih) antineoplastični aktivnosti THC na celicah pljučnega adenokarcinoma (11). Intenzivnejše raziskovanje učinkov kanabinoidov na rakaste celice pa poteka šele dobri dve desetletji (11, 12). Nasploh so bili protitumorski učinki kanabinoidov najbolj preučevani na celicah gliomov. Edini objavljeni sistematični pregled literature iz leta 2013 je zajel 35 študij, od tega 16 in vivo in eno klinično (14).

V predkliničnih raziskavah na celičnih kulturah in mišjih modelih so ugotovili, da lahko kanabinoidi z vplivanjem na znotrajcelične signalne poti inhibirajo tumorsko rast. Pri tem naj bi bili pomembni zlasti sprožitve apoptoze tumorske celice in inhibicija angiogeneze, invazije ter metastaziranja (14–16).

Z vezavo na receptorje CB1 in CB2 kanabinoidi – najbolj preučevana v tem oziru sta THC in CBD – sprožijo de novo sintezo ceramida, ki je znan proapoptotski sfingolipid in povzroči stresni odgovor endoplazmatskega retikuluma (ER-stres) (17, 18).

Zviša se izražanje transkripcijskega faktorja p8, kar navzdol po kaskadi vodi v inhibicijo osi AKT/mTORC1, indukcijo avtofagije in naposled v celično smrt. Takšna signalna pot do apoptoze je dokazana za tumorske celice gliomov, melanoma, hepatocelularnega karcinoma in karcinoma pankreasa. Do sprožitve apoptoze lahko pride tudi pri tumorskih celicah karcinoma dojke, rabdomiosarkomih, levkemijah, limfomu pljučnih celic, pljučnem karcinomu in raku prostate, vendar mora biti tu natančen mehanizem še potrjen. Pomembno opažanje pa je, da izpostavitve zdravih celic kanabinoidom ne vodi v ER-stres in s tem celično smrt, kar kaže na to, da je signaliziranje prek kanabinoidnih receptorjev v zdravih in neoplastičnih celicah očitno sklopljeno z drugačnimi znotrajceličnimi potmi (12, 14).

Naslednji mehanizem protitumorskega učinkovanja kanabinoidov je zaviranje angiogeneze. Na celicah nemelanomskega kožnega raka so pokazali, da aktivacija kanabinoidnih receptorjev malignih celic zmanjša izražanje proangiogenih mediatorjev, kot je npr. vaskularni endoteljski rastni dejavnik (VEGF) (19). Podobno velja tudi za celice karcinoma ščitnice in gliome (17, 18). Z zmanjšanjem izražanja matriksnih metaloproteinaz 2 (MMP2) se zmanjšata tudi opažena sposobnost adhezije in invazivnost

gliomskih ter nekaterih drugih tumorskih celic v celičnih kulturah (22).

Večina predkliničnih študij spodbudno kaže, da stimulacija kanabinoidnih receptorjev deluje protitumorsko. Vendar pa obstajajo tudi raziskave, ki so nasprotno ugotovljale, da THC pospešuje tumorsko rast in metastaziranje (20, 21). To najverjetneje lahko razložimo s tem, da THC v določenih okoliščinah zavira normalen imunski odziv (predvsem prek aktivacije CB2), ki ima med drugim že sam po sebi tudi pomembno protitumorsko funkcijo. Spet druge raziskovalne skupine so poročale o manjši pojavnosti tumorjev pri podganah, ki so dolgotrajno prejemale visoke odmerke THC, morebiti zaradi zaviralnega učinka na kronično vnetje, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj raka (14, 22, 23).

Čeprav vsi mehanizmi še niso dokončno znani in jih bo v prihodnje treba poskusiti pojasniti, pa je bilo glede na ugoden varnostni profil kanabinoidov dovolj dokazov, da so opravičili zasnovo sicer doslej redkih kliničnih študij.

KANABINOIDI V KLINIČNI PRAKSI

Povzeti želimo predvsem glavna dejstva, ki so trenutno na voljo, da odgovorimo na vprašanje, ali je klinična uporaba kanabinoidov z namenom onkološkega delovanja upravičena. Onkološkim bolnikom občasno predpišemo preparate konoplje (kanabinoide) za lajšanje bolečine, slabosti, anoreksije, lajšanje anksioznosti in simptomov nekaterih psihiatričnih motenj (1). Ti učinki temeljijo na številnih kliničnih študijah. Pogosto pa bolniki sami jemljejo kanabinoide v upanju, da bodo ti delovali protitumorsko (27). Za tovrstno samozdravljenje se odločijo tudi na podlagi rezultatov številnih predkliničnih študij, kjer so na celičnih kulturah in živalskih modelih opisovali protitumorske učinke. Bolniki lahko na spletu, poleg podatkov o predkliničnih raziskavah, pridobijo tudi številne laične razlage in zavajajoča pričevanja o dobrih protitumorskih učinkih (27).

Poudariti je treba, da protitumorskih učinkov kanabinoidov doslej (še) ni uspelo pokazati nobeni klinični študiji. Kljub temu se vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih v večjem onkološkem centru v ZDA, poslužuje tovrstnega samozdravljenja z namenom učinkovati na raka (1). V Sloveniji tovrstnih podatkov ni, avtorji prispevka pa v svojem vsakdanjem kliničnem delu opažajo, da je številka zagotovo precej višja.

Guzman in sodelavci so objavili prvo tovrstno klinično študijo (28). Bolnikom z možganskim tumorjem glioblastomom, ki so že bili klasično zdravljeni (operacija, obsevanje in kemoterapija), so ob ponovitvi bolezni takoj po operaciji intrakranialno (intratumorsko) dovajali THC. Njihova primarna ugotovitev je bila, da je intrakranialno dovajanje THC varno. Pri dveh bolnikih je bila na magnetnoresonančnem slikanju vidna upočasnjena tumorska rast. Vseh devet bolnikov, vključenih v študijo, pa je umrlo v prvem letu (srednje preživetje 24 tednov) po aplikaciji THC. Kontrolne skupine študija ni imela, je pa opisano preživetje povsem enako preživetju bolnikov s to boleznijo, ki so klasično zdravljeni.

V Kanadi je pred leti odmeval primer 14-letne deklice, ki je umirala za akutno limfoblastno levkemijo. V mesecih pred smrtjo je bil ob rednem uživanju ekstratov konoplje, ki so jih priskrbeli starši, viden dolgotrajni upad blastnih celic. Deklica je umrla zaradi perforacije črevesa (29).

Pred dobrim letom se je končala multicentrična klinična študija faze II, ki je vključila bolnike z možganskim rakom glioblastomom (30). Ti so že bili predhodno zdravljeni z operacijo, obsevanjem in kemoterapijo. Ko se je bolezen ponovila, so bili zdravljeni

z dozno intenzivnim temozolomidom (konvencionalna kemoterapija). V prvi preiskovani skupini so bolniki poleg tega prejeli še nabixsimol (Sativex), ki vsebuje THC in CBD; druga skupina pa je prejela placebo. V študijo je bilo vključenih 21 bolnikov. Rezultati v znanstveni reviji še niso objavljeni. Prvo internetno poročilo (brez opisanih uporabljenih statističnih metod) pa opisuje, da je bilo enoletno preživetje bolnikov v kohorti, ki je prejela nabixsimol, 83-odstotno (srednje preživetje več kot 550 dni), v primerjavi s 53-odstotnim (srednje preživetje 369 dni) v kohorti, ki je prejela placebo (31).

V ZDA je bila ravno zaključena študija faze I, kjer so bolniki z različnimi napredovalimi možganskimi tumorji ob izčrpanih terapevtskih možnostih dobivali sintetični kanabinoid deksanabinol (32). Z raziskavo so želeli opredeliti varnostni profil in morebitno protitumorsko delovanje deksanabinola. Rezultati še niso na voljo.

Trenutno potekata tudi dve klinični študiji na bolnikih z napredovalimi tumorji. V prvo so vključeni bolniki z napredovalimi karcinomi pankreasa in jeter (33). Zdravljeni so s standardno kemoterapijo, dodan pa je deksanabinol. Namen je ugotoviti varni odmerek deksanabinola, ki se lahko kombinira s kemoterapijo, in morebitno protitumorsko delovanje. V drugi študiji pa bolnikom z napredovalimi solidnimi raki, kjer ob progresu ni več možno nobeno standardno zdravljenje, dajejo čisti CBD (34). Namen študije je meriti morebitno protitumorsko delovanje.

ZAKLJUČEK

Kljub številnim podatkom, da v laboratorijskih poskusih na celičnih kulturah in živalskih modelih kanabinoidi imajo protitumorski učinek, to v kliničnih študijah doslej še ni bilo prepričljivo potrjeno. Res pa je, da so bile klinične študije v preteklosti navadno slabše zasnovane in izvajane na zelo majhnem številu bolnikov. Čeprav trdnih kliničnih dokazov za protitumorsko uporabo kanabinoidov zaenkrat ni, je ta med onkološkimi bolniki vseeno močno razširjena. Ob tem je največja nevarnost za bolnika v tem, da slednji zaradi samozdravljenja odlaša z onkološkim zdravljenjem, morebitno poslabša delovanje onkološke terapije, si s prekomernim jemanjem okvari jetrno funkcijo ali povzroči morebitne druge neželene učinke ter z dragim nakupom nereguliranih (nečistih) učinkovin (hašišovo olje, smole ...) močno obremeni svoje finančno stanje. Tudi, če se bo v kliničnih študijah izkazalo, da imajo kanabinoidi protitumorski učinek, to ne bo čarobno zdravilo, temveč bo terapevtski učinek viden zgolj pri določenih vrstah raka oz. v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili. Še prej bo s pomočjo kliničnih študij treba ugotoviti, kateri kanabinoidi ali njihove kombinacije so najučinkovitejše. Njihova uporaba pa bo nato predpisana sočasno s konvencionalnim onkološkim zdravljenjem v skrbno določenem odmerku.

LITERATURA

1. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, Cheng G-S, Baker KK, Marquis SR, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer*. 2017; 123 (22): 4488–97.
2. Červek JA. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. *Farm Vestn*. 2016; 67 (2–3): 80–6.
3. Červek JA. Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo? *Zdr Vestn*. 2015; 84 (6): 409–12.
4. Sun Y, Alexander SPH, Garle MJ, Gibson CL, Hewitt K, Murphy SP, et al. Cannabinoid activation of PPAR α ; a novel neuroprotective mechanism. *Br J Pharmacol*. 2007; 152 (5): 734–43.
5. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Cerne K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdr Vestn*. 2015; 84 (6): 456–71.
6. Mele T, Drevenšek G. Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje. *Med Razgl*. 2015; 54 (2): 191–209.
7. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Ozturk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016; 79 (2): 324–31.
8. Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Bifulco M. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (5): 273–82.
9. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8 (11): 3117–29.
10. Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, et al. Overexpression of cannabinoid receptors CBI and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2017; 171 (1): 31–8.
11. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975; 55 (3): 597–602.
12. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (10): 745–55.
13. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (6): 436–44.
14. Rocha FCM, Dos Santos Júnior JG, Stefano SC, Da Silveira DX. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol*. 2014; 116 (1): 11–24.
15. Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16 (1): 335.
16. Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. Vol. 64, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. p. 259–66.
17. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Vol. 23, *Current Oncology*. 2016. p. S23–32.

18. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017; 175: 133–50.
19. Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffman JW, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003; 111 (1): 43–50.
20. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003; 17 (12): 1771–3.
21. Blazquez C, Casanova ML, Planas A, Gomez Del Pulgar T, Villanueva C, Fernandez-Acenero MJ, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003; 17 (3): 529–31.
22. Blazquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, Gonzalez-Feria L, et al. Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Res.* 2008; 68 (6): 1945–52.
23. McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Δ -9-Tetrahydrocannabinol Enhances Breast Cancer Growth and Metastasis by Suppression of the Antitumor Immune Response. *J Immunol.* 2005; 174 (6): 3281–9.
24. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2004; 64 (6): 1943–50.
25. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1996; 30 (1): 109–17.
26. Liu WM, Fowler DW, Dalglish AG. Cannabis-derived substances in cancer therapy--an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids. *Curr Clin Pharmacol.* 2010; 5 (4): 281–7.
27. Rajer M, Muhič N, Čufer T. Rak in komplementarne oz. alternativne metode zdravljenja. *ISIS.* 2017; 26 (10): 50–4.
28. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006; 95 (2): 197–203.
29. Singh Y, Bali C. Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a Philadelphia chromosome mutation. *Case Rep Oncol.* 2013; 6 (3): 585–92.
30. A Safety Study of Sativex Compared With Placebo (Both With Dose-intense Temozolomide) in Recurrent Glioblastoma Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812616>
31. GW Pharmaceuticals Achieves Positive Results in Phase 2 Proof of Concept Study in Glioma | GW Pharmaceuticals, plc [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-achieves-positive-results-phase-2-proof-concept-study-glioma>
32. Dexanabinol in Patients With Brain Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01654497>
33. A Study of Dexanabinol in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Tumours - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02423239>
34. A Study: Pure CBD as Single-agent for Solid Tumor. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>

Radioterapija s protonskimi žarki

Proton beam therapy

Casar Božidar¹, Strojjan Primož¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Božidar Casar, univ. dipl. fiz.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: bcasar@onko-i.si

Poslano / Received: 24.04.2018

Sprejeto / Accepted: 03.05.2018

doi:10.25670/oi2018-002on

IZVLEČEK

Ob kirurškem in sistemskem zdravljenju je radioterapija eden od treh stebrov zdravljenja raka. Izjemen tehnološki razvoj na področju pospeševalnikov nabityh delcev je pripeljal do uveljavitve protonske radioterapije kot terapije izbora pri določenih skupinah bolnikov obolelih za rakom, v prvi vrsti otrok. Velika konkurenčnost med proizvajalci je botrovala postopnemu znižanju cen protonskih pospeševalnikov, ki so v zadnjih letih postali dostopni tudi državam, ki ne sodijo med najbogatейše. Kompleksnost radioterapije s protoni, velikost naprav in še vedno sorazmerno visoka cena so glavne ovire, da protonskih centrov že v tem trenutku ni več in da takšnega centra še vedno ni niti v Sloveniji niti ne drugod v jugovzhodni Evropi. Izbor bolnikov, ki bi imeli pomembno klinično korist od protonske radioterapije, je zahteven in tudi v svetu še ne docela dorečen. Prednost protonske pred konvencionalno fotonsko radioterapijo je v večji biološki učinkovitosti protonskih žarkov. Tudi fizikalno gledano so dozimetrične lastnosti protonskih žarkov bistveno ugodnejše glede sevalne obremenitve zdravih tkiv in rizičnih organov: večina njihove energije se sprosti na mestu, kjer je tumor, za razliko od fotonskih žarkov, kjer se večina energije sprosti v prvih nekaj centimetrih pod površino kože, kjer žarki vstopajo v telo. Podobno kot mnoge druge države je tudi Slovenija pred odločitvijo, kdaj in kako ustvariti pogoje za protonsko terapijo, ki pa jo bo treba sprejeti hitro in transparentno.

Ključne besede: radioterapija, protoni, Braggov vrh, protonska terapija, ciklotron

ABSTRACT

Together with surgery and systemic treatment, radiotherapy constitutes one of the three pillars of cancer treatment. Tremendous technological development of particle accelerators has led to the implementation of proton beam therapy as the treatment of choice for a specific group of patients with cancer, especially children. Competition among several manufacturers has contributed to the lowering of prices of proton accelerator, which have lately also become accessible to less wealthy countries. The complexity of proton therapy, size of accelerators, and lingering high prices are the three main reasons for a relatively low number of proton therapy centres around the world, and the fact that there are no such centres in Slovenia as of yet. While proton therapy is a valid treatment of choice for the particular patient group, it is still difficult to determine unambiguously which patients would benefit from it most. From a strictly physical point of view, the dosimetric properties of proton beams differ significantly from those of photons, and are advantageous compared to photons. Protons traverse the tissue and deposit only a small part of their energy until they reach a certain depth where nearly all of their energy is deposited, while photons deposit their energy almost entirely in the first few centimetres of the tissue exposed to the beams. Like many other countries, Slovenia is at a crossing where it has to decide on the time and mode of photon therapy implementation, which will have to be carried out in a prompt and transparent manner.

Keywords: radiotherapy, protons, Bragg peak, proton therapy, cyclotron

UVOD

Osnovni cilj radioterapije je doseči čim višjo stopnjo ozdravitve raka oziroma čim višjo lokalno kontrolo, ob tem pa znižati stopnjo tveganja za zgodnje in kasne posledice na najnižjo možno raven. Na ta način skušamo slediti osnovnemu bioetičnemu načelu »primum non nocere« (lat. »najprej poskrbi, da ne narediš škode«). Sodobno onkološko zdravljenje boleznih povečini zahteva temeljit premislek in tehtanje koristi, ki jo lahko prinese, in škodi, ki jo utegne povzročiti; radioterapija pri tem ni izjema.

Pri zdravljenju tumorjev z ionizirajočimi žarki je škoda, ki jo povzročamo zdravemu tkivu in organom, neizogibna. Vprašanje je, ali je, glede na pričakovano resnost poškodb teh tkiv in organov ter pričakovani izid zdravljenja, sprejemljiva ali ne. Vedenje o koristi in škodi ionizirajočega sevanja je bilo gonilo izjemnega razvoja radioterapije v preteklem stoletju, predvsem pa v zadnjih desetletjih. Uvedba in izpopolnitev diagnostičnih aparatov in slikovnih tehnik, kot so računalniška tomografija (CT), magnetorezonančno slikanje (MRI) in pozitronska emisijska tomografija

(PET), je omogočil bolj natančno lokalizacijo tumorja, kar je sprožilo razvoj novih obsevalnih tehnik, ki so omogočale konformnejše (tj. na samo bolezen omejeno) obsevalno zdravljenje: npr. intenzivno modulirana in slikovno vodena radioterapija (IMRT in IGRT), stereotaktična radioterapija in radiokirurgija (SRT in SRS), če omenimo samo nekatere. Po drugi strani je razvoj računalniških sistemov za načrtovanje obsevanj, v povezavi z razvojem sodobne dozimetrije, omogočil natančnejši izračun prejetih obsevalnih doz. Oboje skupaj je botrovalo vzpostavitvi visoko natančne radioterapije, kot jo poznamo danes.

V Sloveniji je radioterapija na zgledni ravni. Nenazadnje je Mednarodna agencija za atomsko energijo (IAEA) Sektor radioterapije na Onkološkem inštitutu Ljubljana prepoznala kot »Center of competence«, kar pomeni, da je radioterapija, ki jo izvaja, primerljiva s tisto v najsodobnejših centrih v Evropi in po svetu. V klinično prakso smo uvedli skorajda vse moderne radioterapevtske tehnike in zatrdimo lahko, da bolnike z rakom trenutno zdravimo geometrično in dozimetrično tako natančno, kolikor nam tehnologija in medicinsko ter fizikalno znanje v tem trenutku to dopuščajo. Ta trditev velja za konvencionalno obsevalno zdravljenje s fotonimi žarki linearnih pospeševalnikov in drugih podobnih naprav (npr. tomoterapevtske enote).

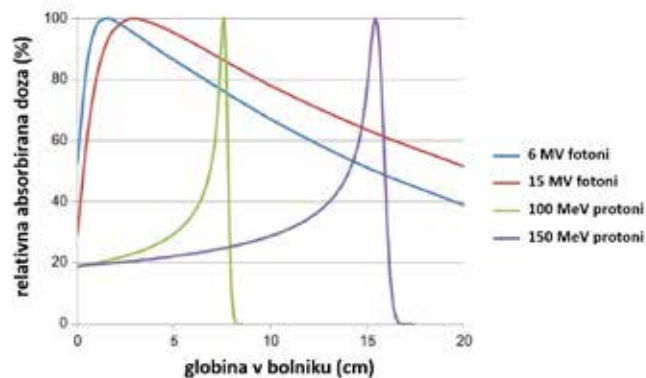
PROTONSKA TERAPIJA

Pri konvencionalni fotoniki radioterapiji pospešujemo elektrone v linearnem pospeševalniku do energij okoli 15 MeV, ki se v t.i. tarči, v katero je usmerjen elektronski curek, v procesu zavornega sevanja pretvorijo v fotone. V protonskem pospeševalniku je postopek drugačen: tu pospešujemo protone, ki po tem, ko dosežejo zeleno energijo, tudi vstopijo v bolnika. Ker imajo protoni 2000-krat večjo maso od elektronov, je njihovo pospeševanje mnogo zahtevnejše. Da bi s protoni lahko dosegli globoko ležeče tumorje, jih moramo pospešiti do približno 60% svetlobne hitrosti, kar je enako kinetični energiji 230 MeV. Za to potrebujemo posebne pospeševalnike, ciklotrone ali sinhrotrone oziroma tehnologijo, ki je v osnovi podobna tisti, s katero so fiziki v CERN-u leta 2012 odkrili Higgsov bozon. Slednje potrjuje, da je radioterapija tehnološko najkompleksnejša veja medicine in je njen razvoj neločljivo povezan z razvojem sodobne fizike.

DOZIMETRIČNE ZNAČILNOSTI PROTONSKIH ŽARKOV

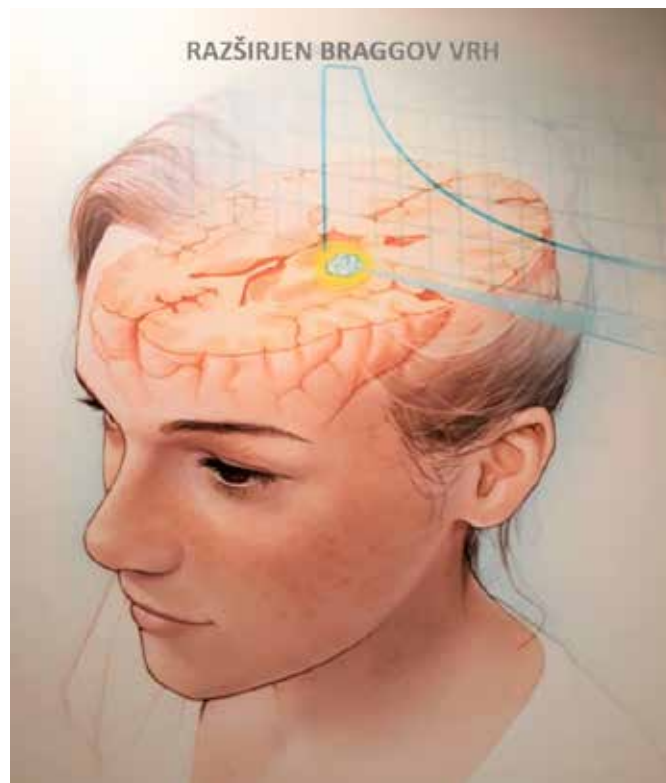
Za razliko od fotonskih žarkov, ki večino svoje energije predajo tkivu v prvih nekaj centimetrih po vstopu v telo, predajo protoni večino svoje energije v določeni globini, ki je odvisna od njihove kinetične energije. Mestu (globini v tkivu), kjer protoni predajo večino svoje energije, pravimo Braggov vrh. Pred Braggovim vrhom predajo protoni snovi oziroma tkivom sorazmerno malo svoje energije, za njim pa praktično nič več. Po tej svoji lastnosti se protoni bistveno razlikujejo od megavoltnih fotonskih žarkov, ki jih dobimo s konvencionalnimi linearnimi pospeševalniki.

Če torej obsevamo tumor (tarčni volumen ali tarča), ki je na mestu Braggovega vrha in v njegovi neposredni okolici, protonski žarki zdravih tkiv pred in za tumorjem pomembno ne poškodujejo oziroma so obsevalne poškodbe veliko manjše kot pri podobnem obsevanju s fotoni. Verjetnost neželenih stranskih učinkov in poznih zapletov (sekundarnih rakov) je zaradi manjše »razpršenosti« doze v okolici tarče zato manjša, kar je posebej pomembno pri otrocih in bolnikih z dobro prognozo [1]. Slika 1 prikazuje razlike v absorbirani dozi oz. absorbirani energiji, ki jo sevanje preda enoti mase tkiva med protoni in fotoni za štiri pogoste energije, ki se trenutno uporabljajo v radioterapiji.



Slika 1: Primerjava relativnih globinskih porazdelitev absorbirane doze ionizirajočega sevanja v bolniku za dve pogosti fotoniki in dve protonski energiji. Pri fotonih se večina energije absorbira v prvih nekaj centimetrih pod površino kože, medtem ko se pri protonih večina energije absorbira globlje v tkivu, na mestu Braggovega vrha. Zdravi organi in tkiva, ki se nahajajo na poti protonskih žarkov, so veliko manj obsevani kot v primeru fotonskih žarkov.

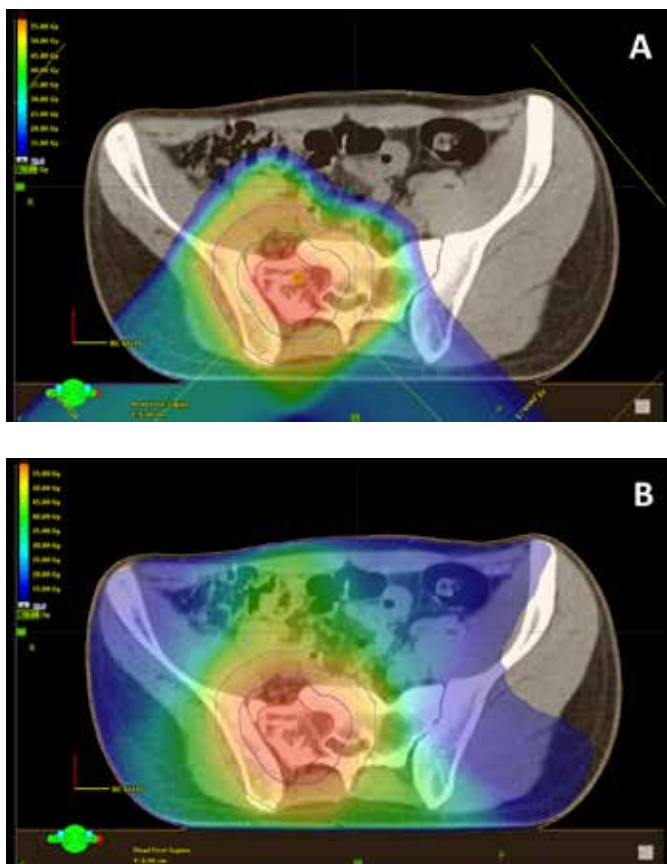
Na sliki 2 je še nazorneje prikazano, kako protonski žarki predajo energijo v bolniku: v tem primeru vidimo, da je Braggov vrh nekoliko razširjen. Razširjen Braggov vrh dobimo z ustrezno modulacijo/spreminjanjem energije protonov, s čimer dosežemo, da je tumorski volumen pokrit z večjim številom Braggovih vrhov oziroma z njihovo konvolucijo. Na ta način dobimo homogeno pokritost tumorja s predpisano dozo kljub temu da je posamezen Braggov vrh zelo oster.



Slika 2: Ilustracija relativnega deleža absorbirane doze v bolniku pri obsevanju s protonskimi žarki. Braggov vrh je nekoliko razširjen, kar pomeni da »pokrije« volumen tumorja – tarče. To je posledica obsevanja z več različnimi protonskimi energijami; postopku pravimo modulacija energije protonskih žarkov.

PRIMERJAVA OBSEVALNIH NAČRTOV IN IZBOR BOLNIKOV

V delujočih protonskih centrih, ki so povezani s centri, kjer zdravijo s fotoni, je pogost način odločanja o načinu zdravljenja pri posameznih bolnikih (tj. fotoni ali protoni), primerjava obsevalnih načrtov, izdelanih za obsevanje s fotoni in protoni. V kolikor je kakovost obsevalnih načrtov podobna tj. podobna pokritost tumorja s predpisano dozo in zgolj minimalne razlike v dozni obremenitvi zdravih tkiv ter organov, se običajno odločijo za zdravljenje s fotoni; v nasprotnem bolnike napotijo na obsevalno zdravljenje s protoni. Na sliki 3A je prikazan obsevalni načrt za obsevanje s protoni z dvema obsevalnima poljema, na sliki 3B pa obsevalni načrt za obsevanje s fotoni (tomoterapija). Obsevalna načrta sta bila izdelana za 16 let starega bolnika z Ewingovom sarkomom, ki naj bi bil obsevan z dozo 60 Gy (obsevalni režim 2 Gy x 30 frakcij). Sliki prikazujeta izodozne porazdelitve radiobioloških ekvivalentov (RBE) absorbirane doze, ki v primerih uporabe različnih vrst žarkov omogočajo ustrezno primerjavo in ocenjevanje obsevalnih načrtov. RBE nam pove, kolikšen je biološki učinek različnih vrst sevanja na celice glede na fizikalno izračunano ali izmerjeno dozo sevanja. Pri obsevanju s fotoni visokih energij (nekaj MV) je RBE = 1.0, pri obsevanju s protoni pa je RBE = 1.1 [2]. Slednje pomeni, da je biološki učinek protonov na celice 10% večji kot pri fotonih ob fizikalno enaki absorbirani dozi.



Slika 3: Dva obsevalna načrta za primer 16-letnega bolnika z Ewingovim sarkomom. A: obsevalni načrt za obsevanje s protoni z dvema obsevalnima poljema in B: obsevalni načrt za obsevanje s fotoni – tomoterapija. V obeh primerih je najnižja še prikazana doza označena z modro barvo in je enaka 10 Gy. (Klinični primer iz Skandion klinike, Uppsala, Švedska, z dovoljenjem.)

Pri obeh obsevalnih načrtih je pokritost tarčnega volumna ustrezna, je pa ključna razlika pri obsevanju zdravih organov in tkiv v okolici. Najnižja še prikazana izodoza na obeh obsevalnih načrtih (10 Gy) pokriva pri fotonskem obsevalnem načrtu znatno večje področje kot pri protonskem (podobno velja tudi za druge izodoze), kar je bil glavni razlog, da so se v tem primeru odločili za obsevalno zdravljenje s protoni. Na ta način so zmanjšali verjetnost kasnih neželenih posledic oziroma razvoja sekundarnega raka pri mladem bolniku s sorazmerno dobro prognozo.

Na opisan način se postavljajo indikacije za obsevanje s protoni pri večini bolnikov v centrih, ki niso zgolj komercialno usmerjeni oz. imajo možnost zdraviti bolnika z eno in drugo vrsto žarkov. Pri manjšem delu bolnikov pa ima obsevanje s protoni samo po sebi prednost pred obsevanjem s fotoni. Prva takšna skupina so otroci, pri katerih prednost protonom zagotavlja manjša »razpršenost« doze: otroci, ozdravljeni za rakom, imajo dolgo pričakovano življenjsko dobo, zato je pri njih potrebno v kar največji meri zmanjšati tveganje za nastanek z ionizirajočim sevanjem izzvanega raka. Druga skupina pa so bolniki s histološkimi entitetami, ki v konvencionalni radioterapiji veljajo za slabo odzivne na obsevanje (tj. radio-odporne). Pri njih izkoriščamo poleg boljše prostorske razporeditve doze tudi višji RBE protonov, ki omogoča učinkovitejše uničenje sicer radio-odpornih tumorskih celic (npr. hordom in hondrosarkom melanom, adenoidnocistični karcinom, glioblastom idr.).

TEHNIČNE REŠITVE ZA PROTONSKO TERAPIJO

Komercialno dostopni protonski pospeševalniki so v glavnem ciklotroni, sinhrociklotroni in sinhrotroni. Sinhrotroni so največji in najdražji, vendar poleg protonov omogočajo tudi pospeševanje težjih ionov (helij, ogljik, kisik), kar je velik raziskovalni izziv in pri ciklotronih ni mogoče.

Vsi obstoječi protonski pospeševalniki in spremljajoči sistemi lahko ponudijo obsevanje z neposrednim žarkom iz ene smeri (horizontalni ali vertikalni žarki), kakor tudi obsevanje iz več smeri, v kolikor je protonski pospeševalnik dodatno opremljen z gantrijem oziroma roko pospeševalnika, ki se lahko vrtili okoli bolnika. Čeprav je prednost gantrija očitna – bolnika lahko obsevamo iz več smeri in tako dosežemo nižjo sevalno obremenitev za zdrava tkiva – ima tudi slabost: gantriji so veliki (premer do 10 m) in zelo težki (100 ton), kar protonsko terapijo dodatno podraži [3].

V letu 2017 je po svetu klinično delovalo 79 centrov (od tega 27 v ZDA in 18 na Japonskem), kjer so izvajali protonsko terapijo ali pa terapijo s težjimi ioni. Med njimi so se v 61 centrih odločili za sisteme, ki imajo vsaj en gantri; v ostalih imajo sisteme brez gantrija, tj. bodisi s horizontalnimi ali vertikalnimi žarki ali pa s kombinacijo obeh [4]. V 68 centrih obsevajo s protonskimi žarki, v ostalih v glavnem tudi z ogljikovimi ioni. Po vsem svetu je v letu 2018 v izgradnji dodatnih 44 centrov za obsevanje s protoni in težjimi ioni, izmed katerih pa se je samo 5 centrov odločilo za rešitve brez gantrijev, navkljub višjim stroškom in velikosti gantrija.

Za Slovenijo, ki ne spada med najbogatejše države, se kot najprimernejša rešitev nakazuje uvedba protanske terapija s (sinhro) ciklotronom z dvema ali tremi obsevalnimi sobami, opremljenimi z gantriji. Primer obsevalne sobe za protonsko terapijo je prikazan na sliki 4.



Slika 4: Obsevalna soba za protonsko terapijo z gantrijem in robotsko mizo za bolnika.

PREMISLEKI OB PROTONSKI TERAPIJI

FIZIKALNO-BIOLOŠKI VIDIKI

Medtem, kot je RBE absorbirane doze pri fotonih dobro znan in je enak 1.0, tega pri protonih ne moremo z gotovostjo trditi. Čeprav poročilo ICRU navaja, da se pri protonih uporablja RBE = 1.1 [2], je ta utežni faktor nezanesljiv predvsem v okolici Braggovega vrha, kjer je lahko večji od 1.1 [5,6]. Ta negotovost lahko vodi do pomembno višjih doz, ki jih prejme zdravo tkivo/organ(i) v neposredni bližini tumorja: bodisi zato, ker je vključeno v tarčni volumen (načelo kliničnega varnostnega robu) ali pa zato, ker se nahaja dovolj blizu tarče, da v primeru spremembe prostorskega stanja (lege, oblike velikosti tumorja in/ali priležnih zdravih struktur) zdrkne v območje razširjenega Braggovega vrha (možnost geografske napake).

Po drugi strani je težko natančno določiti fizikalni doseg protonov v tkivu oziroma lego Braggovega vrha – nezanesljivost trenutno dosega vrednosti nekaj mm, kar prinaša določeno negotovost pri načrtovanju zdravljenja s protoni.

Kljub omenjenim pomislekom, pa velja poudariti, da je obsevanje s protoni natančnejše kot z visokoenergijskimi fotoni konvencionalnih medicinskih pospeševalnikov [7].

VELIKOST IN CENA PROTONSKIH POSPEŠEVALNIKOV

Še pred dobrim desetletjem je bila velikost protonskega centra z dvema ali tremi obsevalnimi sobama večja od nogometnega igrišča, cena pa je dosegala 150 do 200 milijonov evrov. Rezultat skokovitega tehnološkega razvoja protonskih pospeševalnikov in velike konkurence na trgu je v zadnjih letih prinesel spremembe na obeh področjih: protonski pospeševalniki so postali precej

manjši (najmanjši ciklotroni s superprevodnimi magneti imajo premer od 2 do 5 m) in so težki manj kot 20 ton (prej več kot 100 ton), po drugi strani pa precej cenejši in s tem dostopnejši tudi državam, ki ne sodijo med najbogatejše. Enostaven protonski center z dvema terapevtskima sobama je zdaj moč postaviti na prostoru nekaj 100 m² za manj kot 50 milijonov evrov.

MODELI ZA IZBIRO BOLNIKOV ZA PROTONSKO TERAPIJO

Kljub cenejšim pospeševalnikom je in bo ostala tudi v prihodnje protonska terapija dražja od terapije s fotoni. Racionalen razmislek zdravstvene politike, načelo strokovnosti in etičnosti so tu še posebej pomembni in so imeli veliko vlogo v vseh državah, kjer protonsko terapijo že izvajajo. Modelov, kako racionalno izbirati ali določiti bolnike, ki so primerni za protonsko terapijo, je več, trenutno pa izstopata dva [3]:

1. Izbira bolnikov, primernih za protonsko terapijo, poteka na podlagi ocene individualnih obsevalnih načrtov. V tem modelu izbire izdelamo za vsakega bolnika dva obsevalna načrta – s protoni in s fotoni – in se na podlagi razlik med njima odločamo, ali je bolnik primeren za terapijo s protoni. V kolikor je prognoza njegove bolezni v smislu ozdravljivosti in tveganja za nastanek okvar zdravih tkiv in organov, ki krnijo kakovost življenja, enaka ali podobna kot pri obsevanju s fotoni, bolnik ni kandidat za obsevanje s protoni.

2. Upravičenost do protonske terapije je strogo omejena in se izvaja samo pri določenih, vnaprej dogovorjenih rakih. Vodilo pri izdelavi takšnega nabora je lega tumorja (npr. baza lobanje, obnosne votline, oko/orbita, jetra) in/ali histološki tip tumorja (npr. hondrom, hondrosarkom, adenoidnocistični karcinom, melanom, glioblastom). V to skupino spadajo tudi tumorji pri otrocih zaradi že omenjenega manjšega tveganja za nastanek z

ionizirajočim sevanjem povzročena novega malignoma.

Oba sistema imata prednosti in pomanjkljivosti.

Pri prvem je individualna ocena kakovosti dveh obsevalnih načrtov, kljub vnaprej dogovorjenim kvantitativnim kriterijem, podvržena določeni meri subjektivnosti. Posledica je lahko, da zdravljenje s protonsko terapijo ni v celoti upravičeno, pri čemer se z zapolnitvijo zmogljivosti na obsevalnih napravah lahko omeji dostop do terapije s protoni bolnikom, ki bi imeli od nje večjo korist. Poleg tega je izdelava kompleksnih obsevalnih načrtov za eno in drugo vrsto žarkov izjemno zamudna.

Pri drugem sistemu je glavna pomanjkljivost njegova administrativna narava. Nabor rakov, ki bi bili primerni za protonsko terapijo, je lahko pravilen, lahko pa tudi ne. V letu 2014 je Ameriško združenje za terapevtsko radiologijo in onkologijo (ASTRO) objavilo seznam tumorjev, ki bi bili primerni za protonsko terapijo in za katere naj bi stroške krile zavarovalnice. Na tem seznamu npr. ni raka dojke, čeprav bi morda pri raku leve dojke s protoni bolj varovali srce pred sevalnimi poškodbami [8]. Zaradi visoke ozdravljivosti raka dojke, bi morebitne posledice poškodbe srca zaradi obsevanja bolnice lahko dočakale, zato se zdi obsevanje s protoni tudi pri tej vrsti raka v izbranih primerih smiselno in upravičeno.

Kot najboljša rešitev se nakazuje kombinacija obeh sistemov. Nekoliko širši, a vseeno strogo omejen in dogovorjen, seznam tipov rakov bi bil osnova za odločanje o načinu zdravljenja. Za bolnike s temi raki bi se vedno izdelala dva obsevalna načrta, s protoni in fotonih, strokovni radioterapevtski tim pa bi se odločil za eno ali drugo terapijo na podlagi predhodno opredeljenih, strokovno utemeljenih in nedvoumnih kvantitativnih meril.

ZAKLJUČEK

V zadnjih 100 letih je radioterapija prehodila dolgo in uspešno pot: od zdravljenja z rentgenskimi žarkih nizkih energij (nekaj 10 kVp) do uporabe žarkov višjih energij (nekaj 100 kVp). Z uvedbo linearnih pospeševalnikov je bilo omogočeno zdravljenje z visokoenergijskimi fotonskimi žarki (4 do 18 MV), ki se nadgrajuje s klinično uporabo protonskih žarkov z najvišjo energijo do 250 MeV, ki imajo povsem drugačno porazdelitev absorbirane doze v tkivu kot rentgenski oziroma fotonski žarki. Vzporedno je potekal razvoj opreme in tehnik, ki so omogočile natančnejšo lokalizacijo tumorjev in konformnejše obsevalno zdravljenje.

Polemike o pozitivnih in negativnih straneh protonske in fotonske terapije potekajo že skoraj dve desetletji [9]. Zato naj ob koncu omenimo zgovoren primer iz zgodovine radioterapije, ki morda lahko pripomore k boljšemu razumevanju in vrednotenju napredka v znanosti in medicini.

Direktor Ameriškega državnega inštituta za zdravljenje raka (USA National Cancer Institute), Carl Voegtlin, je ob polemikah glede zdravljenja z rentgenskimi žarki nizkih energij in z žarki, ki bi imeli višje energije, pred več kot 75 leti zapisal naslednje: »Nevertheless, it appears at present that, while supervoltage roentgen rays may perhaps prove of value in the treatment of some deep-seated tumors, no great advance can reasonably be expected from this therapy« (10).

Odgovor na takšno stališče je zapisal eminentni fizik Herbert M. Parker: »The publication of this report by so eminent an authority on cancer problems is regrettable ... If the chance of success is a little greater with supervoltage therapy this might well be classed as a great advance« (11).

Vprašanje, ali naj v Sloveniji stopimo na pot protonske terapije, bi moralo biti v luči zgodovinskih dejstev in izkušenj, preteklega

in sedanjega razvoja radioterapije ter predvsem potreb bolnikov, bolj ali manj retorično. Z vidika stroke to zagotovo drži, podobno kot drži, da določeni bolniki v Sloveniji potrebujejo in zato tudi dobijo draga onkološka zdravila. V kolikor naših bolnikov ne bomo mogli zdraviti s protonsko terapijo doma, jih bomo v vedno večjem številu morali pošiljati na drago zdravljenje v tujino. Brez dvoma so tovrstne storitve v tujini dražje kot bi bile doma in tudi presoja o upravičenosti napotitve posameznih bolnikov v tujino na zdravljenje s protoni bo ob pomanjkanju domačih izkušenj in možnosti preverjanja indikacij (tj. primerjave obsevalnih načrtov) nedvomno manj strokovna. Tega pa si zagotovo nihče ne želi.

LITERATURA

1. Moteabbed M, Yock TI, Paganetti H. The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. *Phys Med Biol* 2014; 59(12): 2883-99.
2. ICRU report 78 "Prescribing, Recording and Reporting Proton Beam Therapy" Oxford U. Press, *Journal of the ICRU* 2007; 7(2)
3. Bortfeld T, Loeffler JS. Three ways to make proton therapy affordable. *Nature* 2017; 549: 451-3.
4. PTCOG – Particle Therapy Cooperative Group; <https://www.ptcog.ch/>
5. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 2014; 59(22): 419-72.
6. Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clin Transl Radiat Oncol* 2016; 9: 35-41.
7. Baumann M et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Rev Cancer* 2016; 16: 234-49.
8. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14: 483-495.
9. Paganetti H, Yu CD, Orton CG. Point/Counterpoint: Photon radiotherapy has reached its limit in terms of catching up dosimetrically with proton therapy. *Med Phys* 2016; 43 (8): 4470-2.
10. Voegtlin C. Possibilities of Improved Therapy for cancer Patients. *Journal of the American Medical Association* 1941
11. Parker H. M. In response to Dr. Voegtlin's article. *Radiation Therapy – A Supplement to the Staff Journal of the Swedish Hospital, Seattle, WA.* 1941.

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA DRUŽBE AMGEN

V LETU 2018 ZNOVA PRESTAVLJAMO MEJNIKE

Smo vodilni na področju biotehnologije in med prvimi, ki raziskujemo inovativna biološka zdravila. Naša podobna biološka zdravila označujejo za nas začetek novega obdobja, saj širimo naš nabor zdravil in omogočamo več bolnikom dostop do novih možnosti zdravljenja, ki rešujejo življenja. Za več informacij obiščite: www.amgenbiosimilars.eu

Pomembne izkušnje

Družba Amgen je že skoraj štiri desetletja vodilna na področju bioloških in drugih inovativnih zdravil.

Potencial podobnih bioloških zdravil

Podobna biološka zdravila družbe Amgen nudijo bolnikom in zdravnikom dodatne možnosti zdravljenja, kot tudi večjo vzdržnost zdravstvenega sistema.

Predanost

Predani smo dolgoročnemu zagotavljanju širokega nabora podobnih bioloških in inovativnih zdravil.

Dokazano strokovno znanje

Naše dolgoletne izkušnje vlivajo zaupanje bolnikom kot tudi zdravstvenim delavcem pri izbiri zdravljenja.

Imunoterapija: Nova zdravila, drugačni sopojavi

Immunotherapy: New drugs, different adverse events

Ovčariček Tanja

Korespondenca: Tanja Ovčariček, dr.med
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: tovcaricek@onko-i.si
Poslano / Received: 04.04.2018
Sprejeto / Accepted: 18.04.2018
doi:10.25670/oi2018-003on

IZVLEČEK

Imunoterapija je v zadnjih letih postala eden izmed pomembnih načinov sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom. Priča smo bili različnim imunskim strategijam, med temi je tudi inhibicija kontrolnih točk. Zdravila proti CTLA-4, PD-1 in PD-L1 so protitelesa proti zaviralcem kontrolnih točk, ki lahko povišajo imunsko aktivnost proti rakavim celicam in tako ojačajo imunski odgovor proti raku. Večja uporaba teh zdravil pa je privedla do pojave posebne vrste imunske pogojenih neželenih učinkov. Ti se najpogosteje izrazijo na koži, črevesju, žlezah z notranjim izločanjem, pljučih in mišično-skeletnem sistemu, lahko pa je prizadet kateri koli organ. Večina imunske pogojenih neželenih učinkov je blagih do zmernih, v literaturi pa obstajajo poročila o hudih in življenje ogrožajočih. Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kakor tudi multidisciplinaren pristop, da preprečimo resne zaplete.

Gljučne besede: imunoterapija, zaviralci kontrolnih točk, imunske pogojeni neželeni učinki

ABSTRACT

Over the past years, immunotherapy has become an important systemic treatment strategy for cancer patients. We have seen multiple different strategies, and checkpoint blockade is one them. Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1), and programmed death-ligand 1 (PD-L1) are antibodies against checkpoint inhibitors that can increase immune activity against cancer, thus making the immune system stronger against cancer cells. However, the increasing use of these agents has exposed a discrete group of immune-related adverse events (irAEs). Skin, gut, endocrine, lung, and musculo-skeletal irAEs are the most common, although every organ can be affected. The majority of irAEs are mild to moderate in severity, however, serious and life-threatening irAEs are reported in literature. Early detection and treatment of irAEs is important, and a multidisciplinary approach is sometimes needed to prevent serious consequences.

Keywords: immunotherapy, checkpoint inhibitors, immune-related adverse events

UVOD

Do preboja v imunoterapiji raka je prišlo z razvojem imunoterapevtikov iz skupine zaviralcev kontrolnih točk (ZKT). Druge vrste imunoterapevtikov (interlevkini, interferon, vaccine) so pokazale nizko stopnjo učinkovitosti in se z izjemo interferona v klinični praksi niso uveljavile. Zaviralci kontrolnih točk so zdravila z nizko stopnjo toksičnosti, vendar pa lahko pride ob poznem prepoznavanju in zdravljenju imunske pogojenih neželenih učinkov do resnih zapletov. Zato je izjemnega pomena, da bolnike o teh poučimo, prepoznati pa jih morajo tudi zdravniki, ki lahko s takšnim bolnikom pridejo v stik.

ZAVIRALCI IMUNSKIH STIKAL

Tumorske celice imajo sposobnost utišanja našega imunskega sistema prek različnih mehanizmov. Kontrolne točke imunskega sistema skrbijo za pravilno aktivacijo oziroma inaktivacijo

imunskega sistema. Usklajenost teh procesov je ključnega pomena za ustrezno funkcijo imunskega sistema, torej uničenje tujih in prepoznavanje lastnih celic. Kontrolne točke na T-limfocitih, protein PD-1 (programmed cell death protein) in CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) so negativni regulatorji T-limfocitov. Po vezavi ligandov PD-L1 in B7.1 in 2, izraženih na tumorskih ali antigen predstavitevni celicah, ostajajo T-limfociti neaktivni. Tumorske celice tako z delovanjem na kontrolne točke »zaklenejo« imunski sistem in protitumorsko delovanje T-limfocitov.

Zaviralci kontrolnih točk (ZKT) so monoklonska protitelesa, ki na mestu kontrolnih točk zasedejo receptorje bodisi na limfocitih T (PD-1 ali CTLA4) ali se vežejo na ligande tumorskih celic (PD-L1) ter »odklenejo« zavrt imunski sistem.

Paleta ZKT se povečuje, tisti, ki so odobreni in se uporabljajo v rutinski klinični praksi v Sloveniji, so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1: V Sloveniji odobreni zaviralci kontrolnih točk (ZKT) in področja uporabe mMM (metastatski maligni melanom), mRCC (metastatski karcinom ledvičnih celic), mNSCLC (metastatski nedrobnocelični rak pljuč), PD-L1 ekspersija v odstotkih

Zdravilo (ime)	Indikacija
ipilimumab (Yervoy®)	mMM
nivolumab (Opdivo®)	mMM mRCC po predhodnem zdravljenju
	mNSCLC po predhodni KT
pembrolizumab (Keytruda®)	mMM
	1. linija mNSCLC (≥ 50 % PD-L1, brez EGFR/ALK) m + lokalno napredovali NSCLC (≥ 1 % PD-L1, po KT)
	klasični Hodgkinov limfom po standardnem zdravljenju

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Inhibitorna funkcija CTLA-4 in PD-1 ima v fizioloških pogojih pomembno vlogo za vzdrževanje selektivnosti imunskega sistema, saj mora prepoznati telesu lastne celice. Zaviralci kontrolnih točk pa ravnotežje nagnejo v smeri nespecifične aktivacije imunskega odgovora. Tako pride ob zdravljenju z ZKT do imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so pravzaprav posledica njihovega želenega terapevtskega učinka.

Zaviralec CTLA-4 (ipilimumab) je povezan z več neželenimi učinki v primerjavi s PD-1 in PD-L1 ZKT, saj ima prijemališče bolj zgodaj v imunskem ciklusu, tj. na nivoju aktivacije T-limfocitov v bezgavkah, medtem ko PD-1/PD-L1 ZKT delujejo kasneje v ciklusu, na nivoju efektorske funkcije T-limfocitov v tumorju. Imunsko pogojeni neželeni učinki katere koli stopnje se pri ipilimumabu pojavijo pri manj kot 75 % zdravljenih bolnikov (1, 2), medtem ko se pri anti-PD-1/PD-L1 pojavijo pri manj kot 30 % (1). Hujši neželeni učinki (gradus 3 in več) so opisani pri okoli 20 do 30 % bolnikov, zdravljenih z ipilimumabom (1, 2) in manj kot 10 % zdravljenih z anti-PD-1/PD-L1 (5).

Neželeni učinki se lahko izrazijo na katerem koli organu, najpogosteje pa so prizadeti koža, črevo in jetra, pljuča, žleze z notranjim izločanjem in mišično-skeletni sistem. Po drugi strani so kardiovaskularni, hematološki, ledvični in oftalmološki zapleti redki (1).

Glede na stopnjo so večinoma blagi do zmerni, vendar so možni tudi hudi in pojav smrtno ogrožajočih imunskih neželenih učinkov (hud kolitis, pnevmonitis, encefalitis, toksična epidermalna nekroliza, miokarditis in avtoimuni diabetes melitus z diabetično ketoacidozo). V literaturi poročajo o teh pri 1 do 2 % bolnikov, zdravljenih z ipilimumabom in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s PD-1/L-1 ZKT (1, 2, 5).

V primerjavi s kemoterapijo, kjer so neželeni učinki izraženi hitro

po prejemu terapije, imunsko pogojeni neželeni učinki nastopijo kasneje, običajno v nekaj tednih do mesecih po začetku zdravljenja z ZKT in trajajo dlje časa. Opisani so tudi primeri nastopa le teh po letu dni po zaključenem zdravljenju z imunoterapijo (3).

Učinkovito zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov temelji na zgodnjem prepoznavanju, kar omogoča zgodnje zdravljenje z imunosupresivi (kortikosteroidi) ali imunomodulatorji (infiximab, mikofenolna kislina, takrolimus), ko je to potrebno. Zdravljenje z imunosupresivi/imunomodulatorji je običajno podaljšano (6 tednov), potrebno je previdno in postopno zniževanje kortikosteroidov. Po presoji lečečega onkologa se glede na stopnjo neželenih učinkov zdravljenje z ZKT lahko nadaljuje ali začasno ali trajno prekine.

Bolnike moramo pred uvedbo zdravljenja natančno poučiti o možnih neželenih učinkih in ukrepih v primeru le teh. Pomembno vlogo pa imajo tudi bolnikov izbrani zdravnik, kot tudi vsi zdravniki, ki lahko pridejo s takšnim bolnikom v stik.

Pri zdravljenju imunsko pogojenih neželenih učinkov je izrednega pomena tudi multidisciplinarna obravnava in vključitev zdravnikov specialistov različnih specialnosti interne medicine (gastroenterolog, revmatolog, nefrolog, revmatolog idr.) in po potrebi tudi drugih specialnosti (oftalmolog, dermatolog, nevrolog).

POGOSTEJŠI IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

1. Dermatološki neželeni učinki

Koža je najpogosteje prizadeti organ pri zdravljenju z ZKT (ipilimumab okoli 40 %, anti-PD-1/PD-L1 34 %) (3). Najpogostejši neželeni učinki na koži so makulopapulozni izpuščaji in srbečica, ekcematozni in bulozni dermatitis ter psoriaza so redkejši, vitiligo pa je pogostejši pri bolnikih z melanomom (1, 2, 3). Pojav je običajno v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, lahko pa nastopi tudi kasneje. Večina dermatoloških neželenih učinkov je blagih do zmernih, seveda pa je treba prepoznati tudi morebitne življenjske ogrožajoče zaplete, kot so Stevens-Johnsonov sindrom in DRESS (akutna generalizirana pustulozna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi), ki zahtevata tudi vključitev dermatologa.

Večino blažjih do zmernih dermatoloških neželenih učinkov zdravimo s peroralnimi antihistaminiki in kortikosteroidnimi mazili. V primeru hujših kožnih zapletov (makulopapulozni izpuščaji, ki prizadene več kot 30 % telesne površine - gradus 3) pa so potrebni sistemski kortikosteroidi v visokih odmerkih (metilprednizolon 0,5 do 1 mg/kg). Nujna napotitev k dermatologu je potrebna v primeru pojava mehurjev ali buloznih sprememb, ob pridruženih prizadetostih sluznic, ko izpuščaji prizadene več kot 30 % kože, in v primeru bolečih izpuščajev, potrebna je tudi uvedba visokih odmerkov kortikosteroidov (metilprednizolon 1 do 2 mg/kg) (1, 3).

2. Gastrointestinalni neželeni učinki: diareja, kolitis, avtoimuni hepatitis, pankreatitis

Diareja in kolitis so relativno pogosti neželeni učinek, pogosteje se pojavijo pri zdravljenju z ipilimumabom (27 do 54 % vseh stopenj) v primerjavi z anti-PD-1/PD-L1 protitelesi (20 %), kolitis pa pri 8 do 22 % (3).

O driski govorimo takrat, ko je število odvajanj tekočega blata povečano glede na bolnikovo normalno stanje. Ko se driski pridružijo simptomi, kot so krčevite bolečine v trebuhu, krvavitev ali sluz na blatu, pa je treba pomisliti na kolitis, vnetje črevesne sluznice.

Zelo pomembna je natančna anamneza, vključno s podatki o morebitni okužbi (vročina, potovalna anamneza). Sledita pregled krvne slike in blata na okultno krvavitev ter koprokultura. Radiološke in endoskopske preiskave so potrebne pri bolj izrazitih simptomih in takrat, ko vzrok simptomov ni jasen. CT-preiskava trebuha lahko pokaže zadebelitev črevesne sluznice ali hujše zaplete (npr. perforacija), z endoskopskimi preiskavami si lahko prikažemo morebitne ulceracije in opravimo biopsijo prizadete sluznice. Zdravljenje je odvisno od stopnje simptomov in je shematsko prikazano na sliki 1.

Imunsko pogojen hepatitis (pri okoli 5 do 10 % zdravljenih z ZKT) se pogosto kaže le z odstopanji v laboratorijskih izvidih (transaminaze in bilirubin). Če gre za neželene učinke hujše stopnje je pomembno sodelovanje gastroenterologa, uvedba kortikosteroidov ali mikofenolne kisline. Infliximab je v primeru hepatitisa kontraindiciran (1, 3, 4).

3. Endokrinopatije

Najpogostejši endokrini imunski neželeni učinki so akutni hipofizitis s hipopituitarizmom ter tiroiditis in hipotiroidizem, manj pogosti pa so primarna adrenalna insuficienca, hipoparatiroidizem in tip 1 diabetes melitus (1, 3).

Pred uvedbo zdravljenja z imunoterapijo je zato priporočena laboratorijska ocena ščitničnih hormonov (TSH, T3/4), včasih tudi adrenalne funkcije (jutranji ACTH in kortizol), določimo pa tudi vrednost glukoze in po potrebi Hb1Ac. Ščitnično funkcijo in vrednosti krvnega sladkorja je treba redno spremljati (1).

Hipofizitis

Hipofizitis je bolj pogost ob zdravljenju z ipilimumabom (1 do 16

%) kot anti-PD-1/PD-L1. Pozorni moramo biti na simptome, kot sta glavobol in utrujenost, manj pogoste so motnje vida. Potrebna je določitev hormonov (centralni hipotiroidizem, centralna insuficienca adrenalne žleze, hipogonadotropni hipogonadizem) in MRI glave (1, 3, 6).

V obravnavo vključimo endokrinologa, če so navzoči simptomi, zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi, običajno je potrebno nadomeščanje hormonov doživljenjsko.

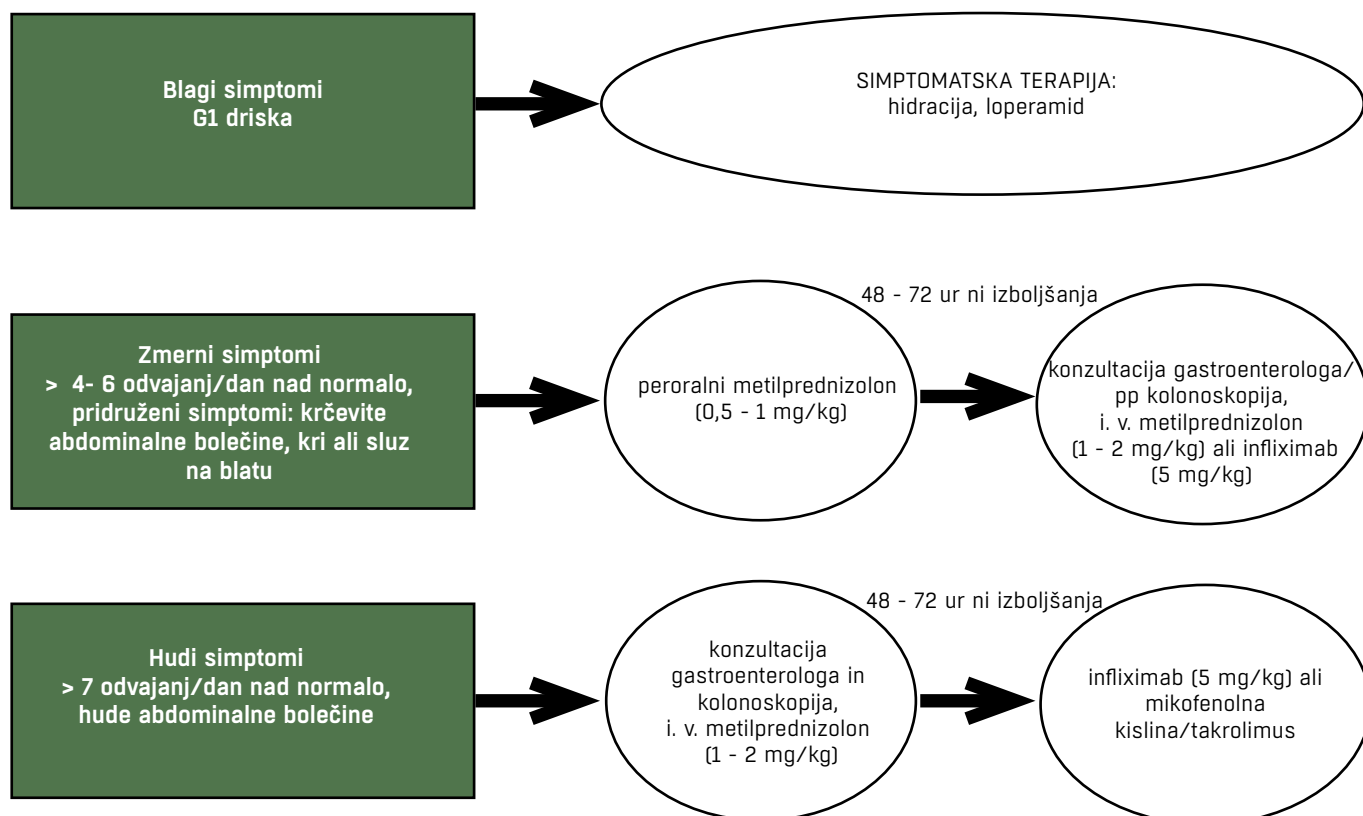
Hipotiroidizem

Hipotiroidizem je pogostejši pri zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 kot ipilimumabom, nenormalno delovanje ščitnice je opisano pri 5 do 20 % bolnikov, zdravljenih z ZKT (1, 3, 6). Na hipotiroidizem pomislimo ob značilnih simptomih in tipičnih laboratorijskih preiskavah. Običajno zadostuje nadomeščanje hormonov, zdravljenje z imunosupresivi pa ni potrebno.

4. Pnevmonitis

Pnevmonitis pogosteje nastopi ob zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 kot ipilimumabom (3). Pnevmonitis ni pogost zaplet, nastopi pri okrog 5 % bolnikov, zdravljenih z ZKT, pri 1 do 2 % se razvije pnevmonitis težje stopnje (1, 3, 7). Kljub temu pa je prepoznavanje pomembno, saj predstavlja najpogostejši vzrok smrti zaradi neželenih učinkov ZKT. Običajno se pojavi nekoliko kasneje, nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja z ZKT (3).

Na pnevmonitis pomislimo pri bolnikih z nenadno nastalo dispnejo, kašljem, vročino in respiratorno insuficienco. Takšen bolnik potrebuje hitro zdravniško obravnavo. Opraviti je treba RTG oziroma CT prsnega koša, laboratorijske preiskave in izključiti morebitno okužbo ali napredovanje osnovne bolezni. Včasih



Slika 1: Obravnavo bolnika z drisko/kolitizom, povzročeno z zaviralci kontrolnih točk. G (gradus); stopnja neželenega učinka po CTCAE različica 4.03 (common terminology criteria for adverse events).

je potrebna bronhoskopija za biopsijo in BAL, tudi za izključitev morebitne okužbe, zato ob sumu na pnevmonitis v obravnavo včasih vključimo tudi pulmologa (1, 3, 7) (Slika 2).

Najpomembnejše v zdravljenju pnevmonitisa je prekinitev zdravljenja z imunoterapevtiki in uvedba kortikosteroida ali po potrebi drugega imunomodulatorja (infliximab ali mikofenolna kislina), razmisliti je treba o empirični uvedbi antibiotika, zlasti, če morebitne okužbe ni mogoče zanesljivo izključiti. Razmisliti je treba tudi o profilaksi za pneumocystis j. s sulfametoksazol/trimetoprimom. Drugi možni zapleti na pljučih so redkejši, opisani so pojavi sarkoidoze in druge granulomatoze, plevralni izlivi in drugo (1, 3, 7) (Slika 2).

5. Mišično-skeletni/revmatološki neželeni učinki

Prepoznavna teh je zapletena, saj so simptomi, ki nakazujejo prizadetost mišično-skeletnega sistema, nespecifični in navzoči v splošni populaciji, lahko pa so tudi posledica bolezni same. Zato tudi ni poznana natančna incidenca pojavljanja le teh v povezavi z ZKT, blaga do zmerna mialgija ali artralgijska pa nastopi pri približno 2 do 12 % bolnikov. Zakasnelo prepoznavanje in zdravljenje lahko vodi do kroničnih okvar, ki zahtevajo dolgotrajno imunosupresivno oziroma imunomodulatorno zdravljenje.

Najpogosteje se pojavi inflamatorni oligo- ali poliartritis. Ta se lahko kaže kot: reaktivni artritis velikih sklepov s pogosto pridruženim konjunktivitisom in uveitisom, revmatoidnemu artritisu podoben poliartritis malih sklepov rok, oligo/poliartritis večjih sklepov s prizadetostjo tetiv in njihovih narastišč.

Zdravljenje blagih oblik je simptomatsko z analgetiki, v diagnostično obdelavo zlasti pri močneje izraženih simptomih vključimo revmatologa, v zdravljenju pa uporabljamo kortikosteroide ali druge imunomodulatorje. V pomoč so tudi slikovne preiskave, kot so RTG, UZ ali MRI prizadetega sklepa.

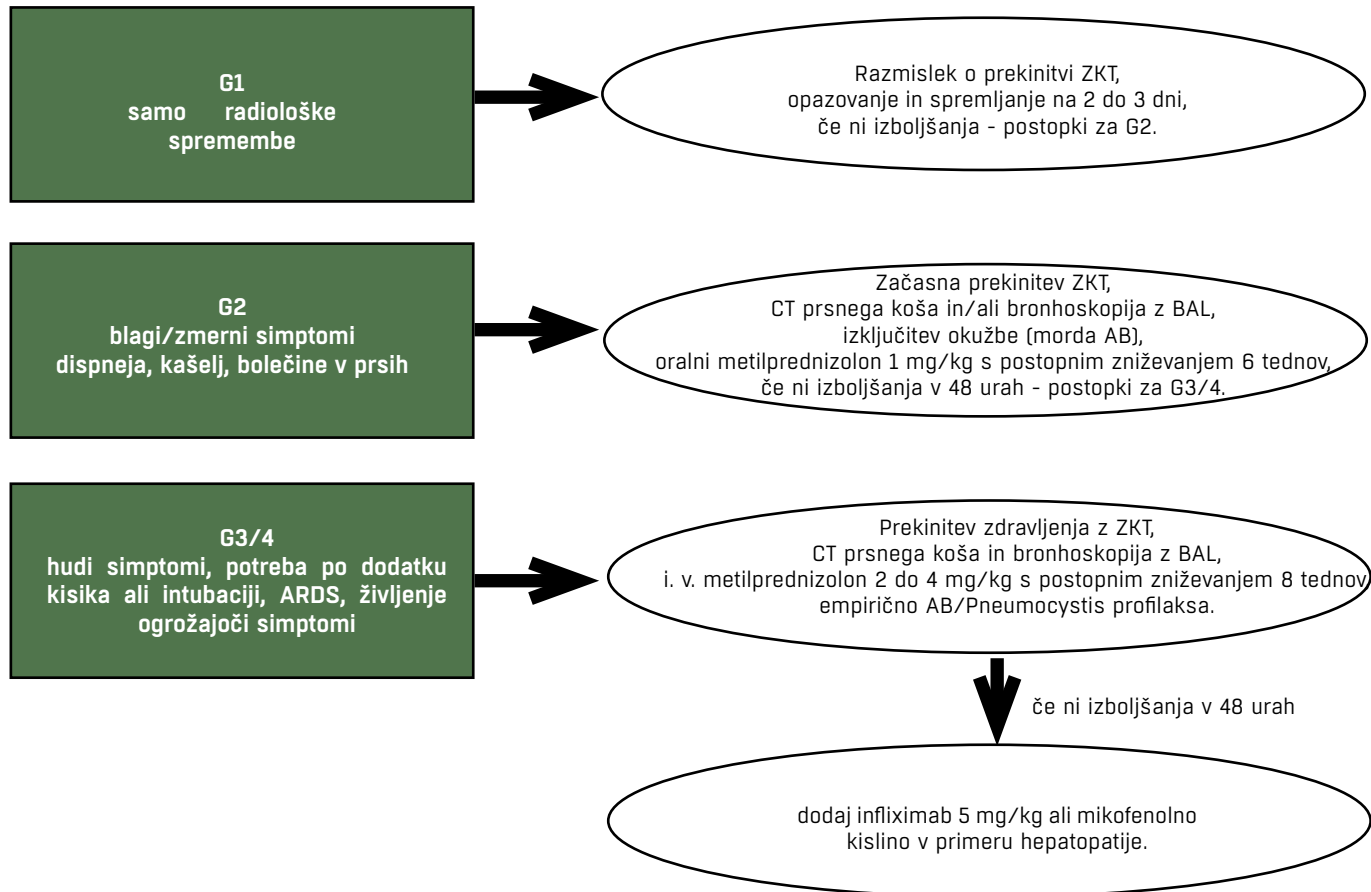
Ostali redkejši zapleti v tej kategoriji so inflamatorni miozitis, sindrom sicca, vaskulitis insistentni lupus eritematozus (1, 3).

REDKI NEŽELENI UČINKI

Pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z ZKT, lahko pride do kardiovaskularnih zapletov, kot sta perikarditis/miokarditis, prav tako redki so nevrološki (polinevropatija, Guillan-Barrejev sindrom, encefalitis idr.) in renalni ter oftalmološki zapleti. Pri teh je izrednega pomena, da v obravnavo vključimo zdravnika specialista ustrezne stroke.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z ZKT je povezano z nizko stopnjo toksičnosti, vendar pa je možna široka paleta avtoimunih neželenih učinkov na katerem koli organskem sistemu in katere koli stopnje. Bolniki in zdravniki morajo biti o možnem pojavu imunsko pogojenih neželenih učinkov poučeni, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavna in zdravljenje ter s tem preprečitev hujših zapletov.



Slika 2: Obravnava bolnika s pnevmonitisom, povzročeni z zaviralci kontrolnih točk. G (gradus); stopnja neželenega učinka po CTCAE različica 4.03 (common terminology criteria for adverse events), ZKT: zaviralci kontrolnih točk, AB: antibiotik.

LITERATURA

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham III CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from Society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95. doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
2. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13: 211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.
3. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142.
4. Kumar V, et al. Current diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.
5. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 730. doi:10.3389/fphar.2017.00730.
6. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol* 2016; 85(33): 331–339.
7. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35: 7, 709–717.

➤ PRVA REGISTRIRANA TERAPIJA
V 2. LINIJI ZA ZDRAVLJENJE
ADENOKARCINOMA ŽELODCA ALI
GASTRO-EZOFAGEALNEGA PREHODA¹


CYRAMZA[®]
(ramucirumab)

UKREPAJTE ZDAJ

**USPOSOBLJENI
ZA SPREMEMBE,
ZA NEPRIMERLJIVE
IZKUŠNJE**

Skrajsan 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 domnevem neželenem učinku zdravila.

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg ramucirumaba. Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg ramucirumaba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-efoagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji, ki je vključevala platino in fluoropirimidin. Monoterapija z zdravilom Cyramza je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-efoagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji s platino ali fluoropirimidinom, za katere zdravljenje v kombinaciji s paklitakselom ni primerno. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s shemo FOLFIRI indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC), z napredovanjem bolezni ob ali po predhodnem zdravljenju z bevacizumabom, oksaliplatinom in fluoropirimidinom. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z ramucirumabom morajo uvesti in nadzirati zdravniki z izkušnjami v onkologiji. **Odmerjanje Rak želodca in adenokarcinom gastro-efoagealnega prehoda** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg 1. in 15. dan 28-dnevnega cikla, pred infuzijo paklitakselu. Priporočeni odmerek paklitakselu je 80 mg/m² in se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja približno 60 minut, 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla. Pred vsakim infundiranjem paklitakselu je treba pri bolnikih pregledati celotno krvno sliko in izvide kemičnih preiskav krvi, da se oceni delovanje jeter. Priporočeni odmerek ramucirumaba kot monoterapije je 8 mg/kg vsaka 2 tedna. **Kolorektalni rak** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg vsaka 2 tedna, dan z intravensko infuzijo pred dajanjem sheme FOLFIRI. Pred kemoterapijo je treba bolnikom odvzeti kri za popolno krvno sliko. **Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 10 mg/kg na 1. dan 21-dnevnega cikla, pred infuzijo docetakselu. Priporočeni odmerek docetakselu je 75 mg/m², dan z intravensko infuzijo v približno 60 minutah na 1. dan 21-dnevnega cikla. **Premedikacija** Pred infundiranjem ramucirumaba je priporočljiva premedikacija z antagonistom histaminskih receptorjev H1. **Način uporabe** Po redčenju se zdravilo Cyramza daje kot intravenska infuzija v približno 60 minutah. Zdravila ne dajajte v obliki intravenskega bolusa ali hitre intravenske injekcije. Da boste dosegli zahtevano trajanje infundiranja približno 60 minut, največja hitrost infundiranja ne sme preseči 25 mg/minuto, saj morate sicer podaljšati trajanje infundiranja. Bolnika je med infundiranjem treba spremljati glede znakov reakcij, povezanih z infuzijo, zagotoviti pa je treba tudi razpoložljivost ustrezne opreme za oživiljanje. **Kontraindikacije** Pri bolnikih z NSCLC je ramucirumab kontraindiciran, kjer gre za kavitacijo tumorja ali prepletenost tumorja z glavnimi žilami. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resni arterijski tromboembolični dogodki, gastrointestinalne perforacije, krvavitev stopnje 3 ali 4, če zdravstveno pomembne hipertenzije ni mogoče nadzirati z antihipertenzivnim zdravljenjem ali če se pojavi fistula, raven beljakovin v urinu > 3 g/24 ur ali v primeru nefrotskega sindroma. Pri bolnikih z neuravnanjo hipertenzijo zdravljenja z ramucirumabom ne smete uvesti, dokler oziroma v kolikor obstoječa hipertenzija ni uravnavana. Pri bolnikih s ploščatocelično histologijo obstaja večje tveganje za razvoj resnih pljučnih krvavitev. Če se pri bolniku med zdravljenjem razvijejo zapleti v zvezi s celjenjem rane, prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler rana ni povsem zaceljena. V primeru pojava stomatitisu je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje. Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab in docetaksel za zdravljenje napredovelega NSCLC z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine, so opazili trend manjše učinkovitosti z naraščajočo starostjo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Med ramucirumabom in paklitakselom niso opazili medsebojnega delovanja. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izognejo zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Cyramza in jih je treba seznaniti z možnim tveganjem za nosečnost in plod. Ni znano, ali se ramucirumab izloča v materino mleko. **Neželeni učinki** *Zelo pogosti (> 1/10)* neutropenija, levkopenija, trombocitopenija, hipalbuminemija, hipertenzija, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, stomatitis, driska, proteinurija, utrujenost/astenija, periferni edem, bolečina v trebuhu. *Pogosti (> 1/100 do < 1/10)* hipokaliemija, hiponatriemija, glavobol. **Rok uporabnosti** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo. **Pakiranje** 2 viali z 10 ml **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA** 25.01.2016

Režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Pomembno obvestilo:

Pričujoče gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Zdravilo Cyramza se izdaja le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem zdravila Cyramza vas vljudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cyramza. Podrobnejše informacije o zdravilu Cyramza in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu. in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705

Referenca: 1. <https://pharmaphorum.com/news/lilly-s-cyramza-approved-in-eu-for-stomach-cancer/?epoch=1505121044344>

PP-RB-SI-0002, 17.11.2017.

Lilly

Stranski učinki ob zdravljenju rakavih bolezni z zaviralci tirozinskih kinaz

Side effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment

Mencinger Marina

Korespondenca: Marina Mencinger, dr.med
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: mmencinger@onko-i.si
Poslano / Received: 04.04.2018
Sprejeto / Accepted: 24.04.2018
doi:10.25670/oi2018-004on

IZVLEČEK

Zaviralci tirozin-kinaz so multitarčna zdravila, ki prek zaviranja različnih celičnih procesov učinkujejo pri več vrstah rakavih boleznih. Čeprav so stranski učinki ob zaviralcih tirozinskih kinaz v splošnem prenosljivi, pa so lahko tudi resni in povzročajo nemalo preglavic bolnikom, ki prejemajo zdravila dolgotrajno. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna ukinitve, redkeje pa se odločimo za trajno prekinitve zdravljenja. Značilni so kožna toksičnost, kardiovaskularni zapleti, težave gastrointestinalnega trakta - predvsem diareja, nepravilno delovanje ščitnice in utrujenost ob zdravljenju rakave bolezni.

V pričujočem prispevku so predstavljeni najpogostejši stranski učinki ob zdravljenju z zaviralci tirozinskih kinaz.

Ključne besede: zaviralci tirozinski kinaz, tarčna zdravila, stranski učinki, rak, toksičnost

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors are multientric drugs that inhibit different cellular processes and are effective in the treatment of many types of cancer. Although the side effects of tyrosine kinase inhibitors are generally tolerable, they may also be serious and cause numerous problems in patients receiving long-term medication. Dosage reductions or transient withdrawal are often required, but only rarely is the treatment permanently discontinued. Typical complications include skin toxicity, cardiovascular complications, problems in the gastrointestinal tract, in particular diarrhoea, thyroid malfunction, and treatment-specific fatigue.

The present article lays out the most common side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, targeted drugs, side effects, cancer, toxic

UVOD

Tirozin-kinaze so encimi, ki z dodajanjem fosfatnih skupin aktivirajo številne proteine, ki so vpleteni v kaskadne signalne celične poti. Zaviralci tirozin-kinaz (ZTK) so multitarčna zdravila, ki prek zaviranja različnih celičnih procesov učinkujejo pri več vrstah rakavih bolezni, med drugim pri kronični mieloični levkemiji, akutni limfocitni levkemiji, nedrobnoceličnem pljučnem raku, gastrointestinalnem stromalnem tumorju, raku dojke, raku ledvic, hepatocelularnem raku in raku pankreasa. Vsi ZTK se prejemajo peroralno. Njihovo ime je prepoznavno po končnici -tinib, kot npr. sunitinib, erlotinib, lapatinib ...

ZTK, ki so dostopna v Sloveniji za zdravljenje bolnikov z malignimi boleznimi, so zbrana v tabeli 1 (Tabela 1). Podane so indikacije za posamezno zdravilo, ne pa tudi omejitve glede linije zdravljenja, saj to presega namen tega članka.

Čeprav govorimo na splošno o ZTK, pa znotraj te večje skupine razlikujemo posamezne manjše podskupine, ki z delovanjem na določene receptorje povzročajo svojevrstno toksičnost.

ZTK, ki delujejo na EGFR (epidermal growth factor receptor), kamor sodita erlotinib in gefitinib, povzročajo predvsem kožno

toksičnost, diarejo ter vnetje ustne sluznice ali mukozitis.

Zaviralci VEGFR (vascular endothelial growth factor receptors), kamor sodijo pazopanib, sunitinib, cabozantinib, sorafenib in lenvatinib, pa povzročajo visok krvni pritisk, proteinurijo, sindrom roke - noge, tromboembolizme in disfunkcijo levega ventrikla.

Zaviralec receptorja HER2 (human epidermal growth factor receptor), kot je lapatinib, povzroča izpuščaj in diarejo ter levostransko srčno popuščanje.

Zaviralca ALK (anaplastic lymphoma kinase), kot sta alectinib in krizotinib, sta povezana z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, redkeje s pnevmonitisom.

Zaviralec kinaze BCR-ABL, kot je imatinib, pa je povezan s citopenijami, srčnim popuščanjem in hipotiroidizmom.

Pomembno se je zavedati, gre za multitarčna zdravila in je zato spekter neželenih učinkov širok, odvisen deloma od posameznega zdravila, deloma pa pogojen z lastnostmi prejemnika zdravljenja.

Čeprav so stranski učinki ob ZTK v splošnem prenosljivi, pa so lahko tudi resni in povzročajo nemalo preglavic bolnikom, ki

prejemajo zdravila dolgotrajno. Kakovost življenja bolnikov je posledično slabša. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna ukinitve, redkeje pa se odločimo za trajno prekinitve zdravljenja. Obvladovanje stranskih učinkov zdravljenja je nujno z vidika, da bolnikom omogočimo čim bolj optimalno zdravljenje brez prekinitve ali zmanjšanj odmerkov. Stopnje težavnosti posameznega simptoma opredelimo upoštevaje skupna terminološka merila za stranske učinke (angl. – CTCAE). Toksičnost se ocenjuje kot blaga (1. stopnje), zmerna (2. stopnje), huda (3. stopnje) ali smrtno nevarna (4. stopnja), s posebnimi parametri glede na vpleteni organski sistem (1). Ukrepamo glede na stopnjo izraženosti neželenih učinkov. Stranski učinki stopnje 3 in 4 zahtevajo prekinitve zdravljenja. Zdravilo običajno ponovno uvedemo, če stranski učinek izzveni oz. se stopnja težavnosti zniža na stopnjo 1.

Potrebno je izobraževanje tako za zdravnike kot paciente, da ti prepoznajo z zdravili povzročeno toksičnost v zgodnji fazi. Bolniki imajo na Onkološkem inštitutu na voljo več publikacij o zdravljenju, kot so ZTK, kjer si lahko preberejo o tem, kako ravnati ob pojavu posameznih stranskih učinkov. Smiselno je preveriti možne interakcije med zdravili, ki jih bolnik jemlje, saj lahko nekatera zdravila zaradi mehanizma presnove ojačajo ali zmanjšajo učinek ZTK.

STRANSKI UČINKI NA KOŽI

Kožna toksičnost je pogosta. Koža bolnikov se lahko rumenkasto obarva, ugotavljamo hipopigmentacijo in lažjo do zmerno alopecijo, koža je tudi bolj občutljiva na sončne žarke, zato se priporočajo sredstva za zaščito pred soncem. Koža na dlaneh in podplatih lahko postane pordela, suha, zadebeljena, pogosto se pojavijo mehurji ali razpoke na jagodicah prstov in podplatih stopal. V tem primeru govorimo o sindromu izpuščaja rok in nog. Podskupina TKZ (erlotinib in gefitinib), ki zavira neposredno Epidermal growth factor receptor (EGFR), povzroča tipično vnetno reakcijo ob lasnih mešičkih ti folliculitis. Poročali so o redkih primerih pioderme gangrenosum, eritema multiforme, Stevens-Johnsonovega sindroma in toksični epidermalni nekroli. V slednjih primerih, kot tudi sicer v primerih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4, ZTK trajno ukinito.

Preventivno predpišemo kreme, kot so hidroxiurea (5 do 10 %), in vazelinske kreme z vitaminom K1. Če gre za palmoplantar dizestezijsko stopnje II–IV, priporočajo tudi vlažilne kreme z lokalnim steroidom (npr. hidrokortizon 1 %).

STRANSKI UČINKI NA USTNI SLUZNICI

Mukozitis, povezan z ZTK, je le redko dovolj resen, da bi zahteval prekinitve zdravljenja ali zmanjšanje odmerka. Ob pregledu ustne votline ugotavljamo običajno le pordelo sluznico. Gre bolj za funkcionalno prizadetost sluznic kot anatomsko (3). Zdravljenje je simptomatsko, z vzdrževanjem dobre higiene ust in zobovja ter s prehranskimi spremembami. Občasno pa predpišemo raztopine s kortikosteroidi in analgetiki.

STRANSKI UČINKI NA KARDIOVASKULARNEM SISTEMU

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN SRČNO POPUŠČANJE

ZTK povzročajo hipertenzijo in srčno popuščanje (4). Pogostost pojavnosti visokega krvnega tlaka pri različnih ZTK je med 32 do 51 % bolnikov (5). Receptorji VEGF, ki so pomembni pri angiogenezi in jih ZTK zavirajo, imajo pomembno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka v telesu. Hipertenzijo obvladujemo z antihipertenzivi. Najprimernejša antihipertenzivna zdravila pri bolnikih, ki imajo

tveganje za srčno popuščanje, so zaviralci ACE in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Pri diuretikih se svetuje previdnost zaradi možnega neravnovesja elektrolitov ob pogosti driski in posledično podaljšanja QT-dobe. Bolnike z odporno hipertenzijo je treba napotiti h kardiologu oz. specialistu za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Pri bolnikih z odporno hipertenzijo je treba ZTK prehodno prekiniti do ponovnega normalnega krvnega tlaka, nato pa običajno uvedemo specifično zdravljenje z nižjim odmerkom (6).

Hipertenzija je lahko tudi zaželen učinek teh zdravil, ki ciljajo na receptor VEGF (vascular endothelial growth factor). Porast krvnega tlaka so povezali z učinkovitostjo npr. sunitiniba! (7). Zato težimo k temu, da odmerka ZTK ne spreminjamo oz. ne menjamo vrste zdravila.

Bolnike z več dejavniki za srčno-žilna obolenja je treba skrbno spremljati za znaki in simptomi srčnega popuščanja. Po potrebi ocenimo iztisno frakcijo levega prekata pred uvedbo zdravljenja oz. med njim. Ob kliničnem poslabšanju srčnega popuščanja se priporoča prekinitve ZTK. Prav tako je priporočljivo prekiniti in/ali zmanjšati odmerek pri bolnikih brez kliničnih znakov srčnega popuščanja, vendar z iztisno frakcijo < 50 % in zmanjšanjem > 20 % pod izhodiščno vrednostjo (8).

PODALJŠANJE INTERVALA QT

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili izpostavljeni ZTK, so opazili podaljšanje intervala QT.

Podaljšanje intervala QT lahko privede do povečanega tveganja za ventrikularne aritmije, vključno s Torsade de pointes. V primeru podaljšanja nad 500 ms se priporoča ukinitve zdravljenja.

ŽILNI ZAPLETI

Povečano je tveganje za razvoj vensko-arterijskih trombov. Ob ugotovitvi trombov ukrepamo kot sicer z uvedbo nizko molekularnega heparina. Zdravljenje z ZTK v primerih arterijskih tromboembolizmov trajno ukinito.

KRVAVITVE

ZTK povečajo tveganje za krvavitve. Tveganje je še večje, če bolniki prejemajo sočasno antikoagulate (npr. varfarin, acenokumarol), zato je bolnike treba opozoriti na povečano tveganje za krvavitve.

STRANSKI UČINKI NA GASTROINTESTINALNEM TRAKTU

ZTK povzročajo gastrointestinalno toksičnost. Bolniki pogosto navajajo slabost/bruhanje, bolečine v trebuhu in dispepsijo. Pri sunitinibu, pazopanibu in aksitinibu so poročali o pogostnosti diareje stopnje 3 in več pri 5 do 13 % bolnikov (5). Blaga driska je pogosta in se pojavlja pri približno polovici bolnikov. Obvladujemo jo lahko z dajanjem antiperistaltikov, kot je loperamid, in oralno hidracijo. Znano je, da je lahko vzrok driske tudi eksokrina insuficienca trebušne slinavke ali malabsorpcija žolčnih kislin. Priporočljivo je, da aktivno pregledamo bolnike zaradi simptomov, kot sta nočna driska in steatoreja, kar lahko kaže na te mehanizme. Pri hudi driski, stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje z ZTK prehodno ukiniti, dokler se simptomi ne razrešijo ali se vrnejo v stopnjo težavnosti 1. Po tem običajno nadaljujemo z zmanjšanim odmerkom zdravila. Podporna zdravila so antacidi, inhibitorji protonske črpalke, antiemetiki, prebiotiki, probiotiki in prehranski napitki, bogati z beljakovinami. Pomembno je vedeti, da inhibitorji protonske črpalke lahko znižajo učinkovitost ZTK.

Perforacija gastrointestinalnega trakta je sicer redek stranski učinek, a je lahko usoden. Nanj pomislimo ob znakih akutnega abdomna in povišani telesni temperaturi.

STRANSKI UČINKI NA KOSTNEM MOZGU

Večina ZTK povzroči mielosupresijo do neke mere (5). Zmanjšata se lahko absolutno število nevtrofilcev in število trombocitov. Lahko pa se pojavi tudi anemija. Zdravljenje je treba le redko prekiniti. Pri stopnji težavnosti 2 se zdravljenje lahko nadaljuje.

NEPRAVILNOSTI DELOVANJA ŠČITNICE

Pri skoraj vseh ZTK so poročali o nepravilnosti delovanja ščitnice, a so te motnje najpogostejše pri sunitinibu, kjer se pojavljajo pri 70 % bolnikov, pri čemer je pri 15 % potrebno zdravljenje (5). Pri vseh bolnikih, ki jim uvedemo ZTK, kontroliramo osnovne teste delovanja ščitnice in te sledimo ob nadaljnjih kontrolah predvsem, če zvišamo ali znižamo odmerke ZTK. Bolniki, ki razvijejo očiten hipotiroidizem (zvišani TSH skupaj z nizkimi T4 in/ali simptomi hipotiroidizma ali oboje), potrebujejo zdravljenje z levothyroxinom.

STRANSKI UČINKI NA DELOVANJE LEDVIC

ZTK lahko poslabšajo delovanje ledvic. Blago znižanje očistka kreatinina je opisano pri polovici bolnikov, zdravljenih s sunitinibom in vemurafenibom. Znižanje očistka kreatinina hude stopnje (3 ali 4) pa je redko, opisano je pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom (9).

Zaviranje VEGF vpliva na integriteto glomerularne bazalne membrane in vodi do proteinurije. Pri zdravljenju z ZTK so poročali o proteinuriji vseh stopenj. Opisani so primeri trombotične mikroangiopatije in akutnega intersticijskega nefritisa z npr. sorafenibom in sunitinibom (10). Pri bolnikih na lenvatinibu so poročali o proteinuriji do pri tretjini bolnikov, od teh je bilo 10 % hudih primerov (9).

Priporočeno je kotrolirati urin izhodiščno in med zdravljenjem zaradi možnega poslabšanja proteinurije. Pri proteinuriji nad 2 g na 24 ur v zbranem urinu je priporočljivo prehodno ukiniti specifično zdravljenje in ga ponovno uvesti v zmanjšanem odmerku ob proteinuriji pod 2 gr/24 ur (lenvatinib smpc). Ob razvoju nefrotskega sindroma je treba ZTK trajno ukiniti.

STRANSKI UČINKI NA JETRIH

Hepatotoksičnost se pojavlja pogosteje pri določenih ZTK, npr. pazopanibu. V smpc zdravila pazopanib najdemo natančna navodila za prilagajanje odmerkov ob že predhodni okvari jeter. Ob že izhodiščno zvišani vrednosti bilirubina od 1,5- do 3-krat nad zgornjo mejo normale - ZMN (ne glede na koncentracijo ALT) uvedemo pazopanib v znižanem odmerku 200 mg dnevno. V kolikor je vrednost bilirubina več kot 3-krat nad ZMN, se zdravljenje s pazopanibom odsvetuje. Pred in po uvedbi zdravljenja svetujejo laboratorijske kontrole jetrnih encimov in bilirubina na približno 14 dni, prve tri mesece. Če ob kontrolah beležimo porast vrednosti transaminaz od 3- do 8-krat nad ZMN, nadaljujemo z enakim odmerkom ob tedenskih kontrolah jetrnih encimov. Ob porastu vrednosti transaminaz nad 8-krat ZMN zdravilo ukinejo, dokler se vrednosti jetrnih encimov ne znižajo na stopnjo težavnosti 1 (pod 3-krat nad ZMN). Zdravilo ponovno uvedemo v znižanem odmerku. V primeru porasta vrednosti transaminaz nad 3-kratnik ZMN sočasno s porastom vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN zdravilo trajno ukinejo.

PNEVMONITIS

Neinfekcijski vzrok pnevmonitisa je opisan predvsem pri ALK inhibitorjih, kot npr. krizotinibu. Opozorilni simptomi so kašelj in kratka sapa. Izključiti je treba infektivne vzroke vnetnih infiltratov, ki so vidni na rentgenogramu in CT-ju. Diagnostika je zapletena in največkrat vključuje meritev pljučnih funkcij, CT visoke resolucije in bronhoskopijo z bronhoalveolarno drenažo. Pnevmonitis zdravimo s kortikosteroidi v visokih odmerkih in z drugimi podpornimi zdravili, kot so bronhodilatatorji, ter kisikom. Ponovna uvedba specifičnega sistemskega zdravljenja se ne priporoča.

CELJENJE RAN

Ob zdravljenju z ZTK se rane celijo počasneje. ZTK namreč zavirajo angiogenezo in rastne vnetne dejavnike. Pri bolnikih se zato priporoča začasna prekinitve zdravljenja z ZTK pred večjimi kirurškimi posegi. V splošnem se priporoča ukinitve specifičnega zdravljenja 2 tedna pred operacijo in ponovno uvedbo 2 do 4 tedne po operativnem posegu. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja po večjem kirurškem posegu temelji povsem na klinični presoji pacientovega lečečega kirurga in onkologa.

UTRUJENOST ZARADI ZDRAVLJENJA

Utrujenost, opredeljena tudi kot astenija ali slabo počutje, je skupen spremljevalec zdravljenja z različnimi ZTK. Nanjo vplivajo tako fizični kot psihološki dejavniki. V povprečju se pojavlja pri 56 % (razpon 24 do 88 %) bolnikov, zdravljenih z ZTK. Preden opredelimo utrujenost za tesno povezano z rakom in specifičnim zdravljenjem je potrebna natančna anamneza glede sočasnih zdravil, bolečine, čustvene stiske, motenj spanja, izgube telesne teže in ostalih spremljajočih obolenj. Z osnovnimi laboratorijskimi testi je treba opredeliti tudi druge možne povzročitelje utrujenosti, kot so slabokrvnost in elektrolitsko neravnotežje (npr. nizka vrednost kalcija).

LITERATURA

1. National Cancer Institute. CTC v4.0 and Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2009. www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009.
2. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2016; 175(6): 1166–74.
3. Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, Pilotte AP, Wagner AJ, Treister NS. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR - directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral oncology*. 2015; 51(11): 1026–33.
4. Henning RJ, Harbison RD. Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy. *Future cardiology*. 2017; 13(4): 379–96.
5. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2017; 31(3): 349–61.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed

Naziv TKI	Indiciran za bolnike s/z
imatinib	kronično mieloično levkemijo (KML), s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+),
	akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL),
	mielodisplastičnimi/ mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD) v povezavi s preureditvijo genov za receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR – platelet derived growth factor receptor),
	napredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) ali s kronično eozinofilno levkemijo (CEL) s premestitvijo FIP1L1-PDGFR α ali z obojim,
	neresektabilnimi in/ali metastatskimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pozitivnimi na Kit (CD 117),
	neresektabilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP),
gefitinib	napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK
erlotinib	napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK
sunitinib	razsutim rakom ledvic,
	GIST, kadar zdravljenje z imatinibom ni uspešno
	neizrekljivim ali metastatskim, dobro diferenciranim neuroendokrinim tumorjem trebušne slinavke
sorafenib	razsutim rakom ledvic,
	karcinomom jetrnih celic,
	lokalno napredovalim ali metastatskim, diferenciranim karcinomom ščitnice, odpornim na radioaktivni jod.

under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016; 37(36): 2768–801.

7. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib.

Naziv TKI	Indiciran za bolnike s/z
dasatinib	kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi.
lapatinib	napredovalim rakom dojke.
nilotinib	kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia
pazopanib	razsutim rakom ledvic.
afatinib	napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK
bosutinib	kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi.
vemurafenib	neresektabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 v kombinaciji s kobimetinibom ali samostojno.
krizotinib	ALK pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnem pljučnem rakom.
ruksolitinib	primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji.
regorafenib	metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno že zdravljeni z zdravili proti VEGF in, v primeru KRR z divjim tipom KRAS, z zdravili proti EGFR,
	neoperabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pri katerih je bolezen napredovala ali niso prenašali predhodnega zdravljenja z imatinibom in sunitinibom.
dabrafenib	neresektabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 v kombinaciji s trametinibom ali samostojno

Tabela 1: ZTK, ki so dostopna v Sloveniji ter indikacije za zdravljenje

Journal of the National Cancer Institute. 2011; 103(9): 763–73.

8. Das M. Tyrosine kinase-inhibitors and heart failure risk. *The Lancet oncology*. 18(6): e302.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(7): 621–30.
10. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *Journal of thyroid research*. 2011; 2011: 985780.

Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša

Acute side effects of radiation therapy in the head, neck and thoracic region

¹Kokalj Marko, ¹Strojan Primož

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenčni avtor: Marko Kokalj, dr.med

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mkokalj@onko-i.si

Poslano / Received: 02.04.2018

Sprejeto / Accepted: 23.04.2018

doi:10.25670/oi2018-005on

IZVLEČEK

Stranski učinki so kljub napredku radioterapije v zadnjih desetletjih še vedno pomemben in neizogiben sopojav tovrstnega zdravljenja, ki pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov z rakom. Akutni stranski učinki se razvijejo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja. Pri zdravljenju raka v področju glave in vratu ter prsnega koša se najpogosteje srečujemo z radiodermatitisom in radiomukozitisom, ki se pojavljata pri več kot 90% obsevanih bolnikov, pogosto pa se jima pridružujejo tudi pomanjkanje sline (kserostomija), motnje okusa (disgeuzija) in težave pri požiranju (disfagija). V pričujočem članku so omenjeni stranski učinki na kratko predstavljeni, navedeni pa so tudi ukrepi za preprečevanje in zdravljenje le-teh.

Ključne besede: radiodermatitis, radiomukozitis, kserostomija, disgeuzija, disfagija

ABSTRACT

In spite of the advances in radiation therapy in the last decades, radiation side effects still remain an important and unavoidable issue, with a great impact on cancer patients' quality of life. Acute side effects develop up to 90 days from the beginning of therapy. In patients receiving treatment in the head, neck and thoracic region, radiodermatitis and radiomucositis are the most common acute side effects, followed by lack of saliva (xerostomia), altered taste (dysgeusia) and difficulties in swallowing (dysphagia). This article offers a short description of aforementioned side effects and presents the preventive and therapeutic measures.

Keywords: radiodermatitis, radiomucositis, xerostomia, dysgeusia, dysphagia

UVOD

Stranske učinke zdravljenja z ionizirajočim sevanjem oz. radioterapijo delimo na akutne, ki se pojavijo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja, in pozne ali kronične, ki se razvijajo mesece in leta po zaključenem zdravljenju. Akutni stranski učinki se pojavljajo v tkivih z visoko proliferativno aktivnostjo (npr. koža, sluznice ...) in so posledica z obsevanjem povzročene poškodbe matičnih celic v bazalnih slojih teh tkiv ter pridruženega vnetnega odgovora. Celjenje, ki je v večini primerov popolno, temelji na obnovi tkiva s pomočjo preživelih matičnih celic na mestu obsevanja ali matičnih celic, ki migrirajo iz okolnega neobsevanega tkiva (1).

Najpogostejša akutna stranska učinka obsevanja glave in vratu ter prsnega koša sta radiodermatitis in radiomukozitis, ki se

pojavljata pri več kot 90 % obsevanih bolnikov, med pogostejšimi so še pomanjkanje sline (kserostomija), motnje okusa (disgeuzija) in težave pri požiranju (disfagija) (2, 3).

Radiodermatitis

Radiodermatitis se razvija postopoma in je odvisen od časa trajanja obsevanja, prejete celokupne doze in bioloških posebnosti kožnega tkiva posameznika (Tabela 1).

Tabela 1: Znaki akutnega radiodermatitisa

Kožna reakcija	Čas od pričetka obsevanja	Dozni prag
Pordelost	7 - 10 dni	6 - 10 Gy
Suho luščenje	3 - 4 tedne	20 - 25 Gy
Vlažno luščenje	> 4 tedne	30 - 40 Gy
Razjede	> 5 tednov	> 40 Gy

Že nekaj ur po pričetku obsevanja se na koži lahko pojavi prehodna blaga rdečina, ki je posledica dilatacije kapilar ob začetni izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Tipična pordelost kože oz. eritem v sklopu radiodermatitisa se običajno pojavi po 1 do 2 tednih obsevanja. Razvije se sončni opeklini podobna reakcija z edemom, povečano občutljivostjo kože in s pekočim občutkom. V tem obdobju se začne tudi izpadanje las oz. dlak. Po 3 do 4 tednih od začetka obsevanja oz. prejeti dozi > 20 Gy pride do pojava srbenja in suhega luščenja kože. Ob naraščanju celokupne doze nad 30 oz. 40 Gy se lahko razvije vlažno luščenje s seroznim eksudatom in razjedami na koži. Zaradi porušene zaščitne funkcije kože ta stopnja radiodermatitisa ni samo boleča, temveč je koža tudi zelo občutljiva za mehanske poškodbe in nagnjena k okužbam. V skrajnih primerih je potrebna začasna

prekinitev obsevanja (4). Po zaključenem zdravljenju se začne proces regeneracije, vendar se lahko kožna reakcija stopnjuje še teden ali dva po koncu obsevanja. Pri blagih oblikah radiodermatitisa večina znakov in simptomov izzveni v 2 tednih, pri hujših pa lahko simptomatika vztraja 4 do 6 tednov po zaključenem obsevanju (5).

Za ocenjevanje resnosti radiodermatitisa se v raziskavah in klinični praksi najpogosteje uporabljata lestvici RTOG/EORTC (The Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) in NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events), ki se med seboj nepomembno razlikujeta (Tabela 2) (6, 7). Po stopnjah je radiodermatitis prikazan na slikah 1-3.

Tabela 2: Ocenjevanje resnosti akutnega radiodermatitisa

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
NCI CTCAE	Blagi eritem, suho luščenje	Zmeren eritem ali edem, področja vlažnega luščenja v kožnih gubah	Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub, krvavitve ob manjših travmah	Globoka nekroza oz. ulceracije, spontane krvavitve	Smrt
RTOG/EORTC	Blagi eritem, suho luščenje, epilacija, zmanjšano potenje	Eritem, zmeren edem, omejena področja vlažnega luščenja	Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub	Ulceracije, krvavitve, nekroza	Smrt



Radiodermatitis 1. stopnje



Radiodermatitis 2. stopnje



Radiodermatitis 3. stopnje

V področju glave in vratu ter prsnega koša je radiodermatitis najbolj izražen pri obsevanju raka glave in vratu ter raka dojke, predvsem zaradi bližine tarčnih volumnov površini telesa in posledični nezmožnosti varovanja kože pred visokimi obsevalnimi dozami (2). Poleg mesta bolezni obstajajo še drugi, z bolnikom (intrinzični) in z zdravljenjem (ekstrinzični) povezani dejavniki tveganja za razvoj hujših oblik radiodermatitisa. Med intrinzičnimi dejavniki se najpogosteje omenjajo kajenje, visok indeks telesne mase (ITM), genetske značilnosti posameznika na splošno in še posebej genetske bolezni z okvarjenimi DNA popravilnimi mehanizmi (Fanconijeva anemija, ataksija - telangiektazija), podhranjenost idr. Med ekstrinzičnimi dejavniki so najpomembnejši celokupna doza, režim obsevanja, volumen in površina obsevanega področja ter sočasna aplikacija kemoterapevtikov in/ali tarčnih zdravil z obsevanjem (2, 4).

Z modernimi obsevalnimi tehnikami, kot je npr. intenzitetno modulirano obsevanje ali IMRT (angl. Intensity Modulated Radiotherapy), lahko izraženost radiodermatitisa pri nekaterih bolnikih (s tumorji globlje v telesu) nekoliko zmanjšamo (8), povsem pa se mu pri obsevanju z visokimi dozami ni mogoče izogniti. Da se vnetje kože ne bi po nepotrebnem še dodatno poslabšalo, bolnikom svetujemo:

- nošenje lahkih oz. ohlapnih oblačil, ki ne povzročajo trenja v obsevanem področju;
- izogibanje soncu in ekstremnim vremenskim razmeram;
- odsvetuje se britje oz. je to dovoljeno le v primeru uporabe električnega brivnika;
- - odsvetujeta se kopanje v morju, jezerih ali v bazenu ter uporaba savne;
- bistvena je skrb za redno higieno (umivanje z blagimi pH-nevtralnimi mili in uporaba deodorantov sta dokazano varna) (9, 10).

Obstajajo tudi številna poročila o sredstvih za nego kože v obsevanem področju, ki naj bi delovala preventivno, vendar za večino ni jasnih dokazov o učinkovitosti. V prospektivnih randomiziranih študijah je bila nedvoumno dokazana le učinkovitost mazil s srebrom sulfadiazinom (11) in kortikosteroidi (12), ki pa se v praksi redko uporabljajo. Slovenska priporočila za obravnavo radiodermatitisa, ki so dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana (<https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Radiodermatitis-priporocila.pdf>), priporočajo uporabo vlažilnih krem brez lanolina in brez dišav, pred obsevanjem pa mora biti koža suha in čista.

Radiodermatitis stopnje 2 in 3 zahteva dodatno oskrbo. Vneti predel je treba redno čistiti in vzpostaviti vlažno okolje, ki vzpodbuja selitev keratinocitov v prizadeto področje in pospešuje celjenje. Priporočata se uporaba obkladkov oz. oblog s fiziološko raztopino, hidrogeli ali hidrokoloide in antimikrobne obloge (z medom, s srebrom), ki vzdržujejo vlažno okolje, vzpodbujajo celjenje in zmanjšujejo možnost okužbe, obenem pa področje obvarujejo pred dodatnimi mehanskimi poškodbami. Če pride do sekundarne okužbe je potrebna uvedba antibiotične terapije. Pomembna je tudi skrb za ustrezno protibolečinsko terapijo. Pri radiodermatitisu stopnje 4 se obsevanje lahko (začasno) prekine in bolnika hospitalizira, saj je nujna intenzivna in strokovna oskrba rane (3, 4).

RADIOMUKOZITIS

Podobno kot radiodermatitis je tudi akutni radiomukozitis neizogiben stranski učinek obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. V zadnjih letih so se rezultati zdravljenja tumorjev v tem področju izboljšali predvsem zaradi kombiniranja obsevanja s sočasnimi sistemskimi zdravljenjem, vendar je ob tem prišlo do porasta incidence in resnosti vnetja obsevanih sluznic (13).

Prvi znak radiomukozitisa je običajno eritem sluznice, ki se pojavi ob celokupni dozi > 10 Gy. V tej fazi bolniki pogosto navajajo pekoč občutek in nezmožnost uživanja pekoče oz. začinjene hrane. Z zviševanjem celokupne doze, ki jo prejme sluznica, se začne razvijati edem, ki mu sledijo površinske razjede. Pri dozi > 30 Gy lahko pride do razvoja bolečih ulceracij, ki zahtevajo terapijo z opioidnimi analgetiki. Klinična slika vztraja običajno še 2 tedna po zaključenem obsevanju, večina sprememb pa izzveni v 6 do 8 tednih (14).

Sluznica zgornjih prebavil je vedno prizadeta med zdravljenjem raka glave in vratu ter karcinoma požiralnika, požiralnik pa je zaradi svoje lege v prsnem košu pogosto prizadet tudi med zdravljenjem karcinomov velikih dihalnih poti in pljuč, ščitnice ter mediastinalnih limfomov (15).

Lestvici RTOG/EORTC in NCI CTCAE, ki se uporabljata za ocenjevanje radiomukozitisa v področju ustne votline in požiralnika, sta prikazani v tabelah 3 in 4 (6, 7). Slika 4 prikazuje radiomukozitis 3. stopnje.

Tabela 3: Ocenjevanje resnosti akutnega radiomukozitisa v področju ustne votline

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
NCI CTCAE	Blaga simptomatika; intervencija ni potrebna.	Zmerna bolečina, ki ne vpliva na hranjenje; potrebna je le modificirana prehrana.	Huda bolečina, ki vpliva na hranjenje.	Življenjsko ogrožajoči zapleti; potrebna je urgentna intervencija.	Smrt
RTOG/EORTC	Blag edem; blaga bolečina, ki ne potrebuje terapije.	Omejena področja mukozitisa; zmerna bolečina, ki zahteva analg. terapijo.	Konfluentni mukozitis; huda bolečina, ki zahteva opioidno terapijo.	Ulceracije, krvavitve, nekroza.	Smrt

Tabela 4: Ocenjevanje resnosti akutnega radiomukozitisa v področju žrela in požiralnika

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
NCI CTCAE	Brez simptomatike; intervencija ni potrebna, le opazovanje.	Spremenjeno hranjenje oz. požiranje; potrebni so prehranski dodatki.	Močno spremenjeno hranjenje; potreba po NGS/parenteralni prehrani; indicirana hospitalizacija.	Življenjsko ogrožajoči zapleti; potrebna je kirurška intervencija.	Smrt
RTOG/EORTC	Blaga disfagija ali odinofagija; potrebni sta analgetična terapija in prilagoditev prehrane.	Zmerna disfagija ali odinofagija; potrebni sta opioidna terapija in tekoča prehrana.	Huda disfagija ali odinofagija; dehidracija/ izguba > 15 % teže; potreba po NGS/parenteralni prehrani.	Popolna obstrukcija, perforacija ali fistula.	Smrt



Slika 4: Radiomukozitis 3. stopnje

Med intrinzične dejavnike, ki vplivajo na pojav radiomukozitisa oz. zvišujejo tveganje za razvoj višjih stopenj le tega, štejemo škodljive razvade (uživanje alkohola in kajenje), slabo ustno higieno, peridontalne bolezni, nizek ITM oz. > 5 % izgube telesne teže v mesecu dni pred začetkom zdravljenja, sladkorno bolezen in ženski spol. Med ekstrinzičnimi dejavniki imajo podobno kot pri radiodermatitisu največji pomen celokupna obsevalna doza, režim obsevanja, volumen obsevanega področja in dopolnilno sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčno zdravljenje) (16, 17).

Bolniki lahko z nekaterimi preventivnimi ukrepi sami pripomorejo k nižji stopnji izraženosti radiomukozitisa. Svetuje se:

- temeljita sanacija zobovja pred začetkom zdravljenja (ev.

ruvanje zob vsaj 10 dni pred pričetkom obsevanja), med zdravljenjem pa skrbna ustna higiena (uporaba mehkih zobnih ščetk in otroških zobnih past);

- redno izpiranje ustne votline (grgranje) z blagim čajem, z dodatkom sode bikarbone;
- izogibanje ustnim vodicam ali drugim preparatom, ki vsebujejo alkohol;
- redno čiščenje zobnih protez in minimalna uporaba le teh (npr. le med hranjenjem);
- skrb za ustrezno hidracijo in izogibanje alkoholnim pijačam ter kajenju (17).

Obstajajo številne študije o sredstvih za zdravljenje ali lajšanje simptomov radiomukozitisa (npr. amifostin, glutamin, sukralfat, GelClair®, alopurinol, klorheksidin, aloe vera, naravni med, prostaglandini idr.), ki so se izkazala za neučinkovita (16). Edina učinkovina z dokazano uspešnim delovanjem je benzidamin (18).

Z navedenimi ukrepi je treba nadaljevati tudi takrat, ko se radiomukozitis že razvije. Predvsem pa je takrat treba poskrbeti za ustrezno analgetično terapijo (v začetnih stopnjah zadostujejo lokalni anestetiki in šibki analgetiki, ob napredovalnem vnetju sluznice pa je pogosto potrebna tudi uvedba opioidnih analgetikov), vnos zadostne količine hranil in tekočin (od prilagojene običajne prehrane in prehranskih dodatkov, bodisi per os ali po nazogastični sondi/gastrostomi, do parenteralne prehrane) in zdravljenje morebitnih sekundarnih okužb (19). Med okužbami je zlasti pogosta oralna in orofaringealna mikoza, povzročena s *Candido albicans*, ki dodatno poslabša simptomatiko radiomukozitisa. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje s flukonazolom (20).

POMANJKANJE SLINE - KSEROSTOMIJA

Kserostomija se pojavi pri večini bolnikov, ki so obsevani zaradi raka glave in vratu. Gre za akutni stranski učinek (prvi znaki pomanjkanja sline se lahko pojavijo že po nekaj prejetih Gy obsevanja), ki se pogosto prevesi v kroničnega, zlasti, ko celokupna doza, ki jo prejmejo velike žleze slinavke (predvsem parotidni žlezi), preseže 30 Gy (21). Simptome lahko do določene mere omilimo z uporabo sodobnih tehnik obsevanja, kot je IMRT, ki omogočajo učinkovitejšo zamejitev visokih doz na tarčne volumne in s tem ščitenje sicer z rakavimi celicami

neinfiltriranih žlez slinavk (22). Kot preventiva med obsevanjem se svetujejo podobni ukrepi kot pri radiomukozitisu, s poudarkom na skrbni ustni higieni, rednem izpiranju ust in zadostnem vnosu tekočin. Ob že razvitem pomanjkanju slin se za lajšanje občutka izsušenih ust uporabljajo sintetični nadomestki slin na osnovi metilceluloze, pri še ohranjeni funkciji slinavk pa je možno vzpodbujanje izločanja slin s holinergičnimi analogi (npr. pilokarpin), ki pa se v praksi zaradi številnih stranskih učinkov redko uporabljajo (23).

MOTNJE OKUSA – DISGEVZIJA

Sprememba oz. izguba okusa se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, običajno še preden se pojavijo prvi znaki radiomukozitisa. Prizadene približno 75 % bolnikov, ki se obsevajo zaradi raka glave in vratu, njena pojavnost pa je odvisna predvsem od doze, ki jo prejme področje korena jezika in zgornjega dela grla ter sluznica ustne votline (24). Simptomi so najbolj izraženi 4 do 8 tednov po zaključenem obsevanju, ko se prične postopna regeneracija, ki lahko traja do 2 leti. Pri nekaterih bolnikih se okus nikoli v celoti ne povrne (25). Gre za stranski učinek, na katerega v smislu preventive ali zdravljenja ne moremo vplivati, zato je še toliko bolj pomembno, da bolnika z njim seznanimo in ga vzpodbujamo k vnosu hranil, navkljub okrnjenemu ali celo izgubljenemu občutku za okus.

TEŽAVE PRI POŽIRANJU - DISFAGIJA

Bolečine, ki jih povzročata radiomukozitis, v kombinaciji s kserostomijo in disgevzijo, pogosto privedejo do motenj požiranja, ki jih lahko še dodatno poslabša lega tumorja, ki z infiltracijo anatomskih struktur, sodelujočih pri požiranju, krni njihovo funkcionalnost ali pa preprosto predstavlja oviro za prehod hrane. Z obsevanjem povzročen edem okolnih mehkih tkiv lahko stanje še dodatno poslabša. Posledica disfagije je zmanjšani vnos hranil in hujšanje ter splošna oslabelost, kar lahko vodi do prekinitve zdravljenja, hospitalizacije in potrebe po uvedbi alternativnih poti hranjenja (vstavitev nazogastrične sonde ali gastrostome oz. uvedba parenteralne prehrane) (26). Dodatna nevarnost disfagije je aspiracija, ki je pogost vzrok ponavljajočih se pljučnic. Tudi v takšnih primerih je zaradi zmanjšanja tveganja potrebna vstavitev nazogastrične sonde ali izdelava gastrostome (3).

LITERATURA

- Dörr W. Basic Clinical Radiobiology. *Basic Clin Radiobiol.* 2009; (January): 169–90.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Jun 28; 17(3): 277–92.
- Siddiqui F, Movsas B. Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Oct; 27(4): 340–9.
- Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park).* 2017; 31(12): 885–7, 894–9.
- Pignol J-P, Vu TTT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective Evaluation of Severe Skin Toxicity and Pain During Postmastectomy Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2015 Jan; 91(1): 157–64.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol.* 1995 Mar 30; 31(5): 1341–6.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
- Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008 May 1; 26(13): 2085–92.
- Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 2001 Mar; 58(3): 333–9.
- Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of Axillary Deodorant and Effect on Acute Skin Toxicity During Radiotherapy for Breast Cancer: A Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Int J Radiat Oncol.* 2009 Nov 15; 75(4): 1048–52.
- Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2012 Aug 19; 20(8): 1613–8.
- Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone Furoate Effect on Acute Skin Toxicity in Breast Cancer Patients Receiving Radiotherapy: A Phase III Double-Blind, Randomized Trial From the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Apr 1; 79(5): 1460–6.
- Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15; 68(4): 1110–20.
- Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006 May; 12(3): 229–41.
- Adebahr S, Schimek-Jasch T, Nestle U, Brunner TB. Oesophagus side effects related to the treatment of oesophageal cancer or radiotherapy of other thoracic malignancies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Aug; 30(4): 565–80.

16. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Apr; 100: 147–66.
17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol*. 2016 Jul 1; 120(1): 13–20.
18. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001 Aug 15; 92(4): 875–85.
19. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F, ESMO Guidelines Working Group O behalf of the EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Sep; 22 Suppl 6 (Suppl 6): vi78–84.
20. Busetto M, Fusco V, Corbella F, Bolzan M, Pavanato G, Bonetti B, et al. Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): a prospective longitudinal study. *Radiother Oncol*. 2013 Nov 1; 109(2): 303–10.
21. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck*. 2004 Sep; 26(9): 796–807.
22. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb; 12(2): 127–36.
23. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep; 59: 79–92.
24. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Oct 1; 96(2): 354–61.
25. Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2002 May; 63(2): 195–201.
26. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients Treated With Radiation: Assessment, Sequelae, and Rehabilitation. *Semin Radiat Oncol*. 2009 Jan; 19(1): 35–42.

Akutni stranski učinki obsevanja trebuha in medenice

Acute side effects of pelvic and abdominal irradiation

Jeromen Peressutti Ana

Korespondenca: Ana Jeromen Peressutti, dr.med.
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: ajeromen@onko-i.si
Poslano / Received: 01.04.2018
Sprejeto / Accepted: 23.04.2018
doi:10.25670/oi2018-006on

IZVLEČEK

Obsevanje v področju trebuha in medenice je povezano s pojavom akutnih stranskih učinkov organov, ki se nahajajo v bližini obsevalnega tarčnega volumna. Prizadeto je predvsem tkivo z visoko proliferativno aktivnostjo celic - sluznice sečnega mehurja in gastrointestinalnega trakta, kostni mozeg in koža. Osnovni mehanizem nastanka je poškodba zarodnih celic, ki poruši ravnotežje med odmiranjem zrelih celic in nastajanjem novih. Temu se pridruži še vnetni odziv. Simptomi se običajno pojavijo 2 do 3 tedne po začetku obsevanja in trajajo še nekaj tednov po zaključku zdravljenja. Izrednega pomena je spodbujanje bolnikov k ustreznim preventivnim ukrepom. Zdravljenje je konzervativno in odvisno od stopnje izraženosti težav.

Ključne besede: obsevanje, akutni stranski učinki, trebuh, medenica

ABSTRACT

Irradiation of the abdominal and pelvic cavities can result in acute side effects that are seen in the organs situated near the radiation target volume. The effect of radiotherapy is most potent against tissues with a high cell turnover – mucosa of the bladder and gastrointestinal tract, bone marrow, and skin. The acute symptoms are based on the radiation-induced damage to stem cells, resulting in an imbalance between ongoing cell loss and new cell production. This process is accompanied by inflammatory changes. Acute side effects usually present within 2-3 weeks after the onset of radiation and resolve in a couple of weeks after the completion of treatment. Encouraging patients to take appropriate preventive measures is of utmost importance. Treatment is conservative and depends on the severity of side effects.

Keywords: irradiation, acute side effects, abdomen, pelvis

UVOD

Obsevanje predstavlja pomemben del multimodalnega zdravljenja gastrointestinalnih, uroloških in ginekoloških rakov, pa tudi drugih malignih obolenj v področju trebuha in medenice. Kljub sodobnim konformnim tehnikam obsevanja so v območju obsevalnega volumna poleg tumorja zajeti tudi bližnji zdravi organi, ki so občutljivi na ionizirajoče sevanje in od katerih lahko pričakujemo stranske učinke. V kolikor se ti pojavijo med obsevanjem ali v roku treh mesecev po zaključenem zdravljenju, jih opredelimo kot akutne stranske učinke obsevanja. Ti lahko vodijo v slabše sodelovanje bolnikov, v spremembo načrtovane sheme zdravljenja ali v podaljšanje celokupnega časa obsevanja, kar lahko poslabša uspeh zdravljenja. Stopnja izraženosti akutnih stranskih učinkov je odvisna od lokacije obsevanja, volumna zdravih tkiv, zajetih v obsevanem področju, in režima obsevanja (celokupna doza in čas obsevanja, predpisana doza na posamezno frakcijo, obsevalna tehnika). Pogosteje se pojavijo pri bolnikih s predhodnimi kirurškimi posegi v obsevanem področju, pri

sočasni kemoterapiji in nekaterih spremljajočih stanjih (kronična vnetna črevesna bolezen, divertikuloza, diabetes, vaskularne bolezni, kajenje, genetska predispozicija) (1–3). Bolnike med obsevanji redno kontroliramo in s tem omogočimo pravočasno ter primerno ukrepanje ob pojavu težav. V članku so predstavljeni najpogostejši akutni stranski učinki, ki jih lahko pričakujemo med obsevanjem trebuha ali medenice.

SEČNI MEHUR

Akutni radiacijski cistitis je pogost stranski učinek obsevanja medenice. Po podatkih iz literature se simptomi pojavijo pri 20 do 25 % bolnic med obsevanjem raka materničnega vratu, pri 35 do 50 % bolnikov med obsevanjem raka danke, pri več kot 40 % bolnikov med obsevanjem raka prostate in pri 70 do 90 % bolnikov med obsevanjem raka sečnega mehurja (4). Mikroskopsko so vidne postradiacijske spremembe v celicah bazalne in intermedialne plasti urotelijskega epitelijskega celice. Prekinejo

se tesni stiki med celicami. Polisaharidna plast na površini se stanjša. Substance seča zaradi okrnjene bariere infiltrirajo steno mehurja. Pojavijo se akutni vnetni odziv, proliferacija in aktivacija mastocitov, sproščanje histamina, vazodilatacija in edem. Urin, histamin in drugi vnetni dejavniki stimulirajo živčne končiče (5).

Klinično se pojavi povečana frekvenca mikcij, dizurija, nokturija, zapovedovalnost, mikrohematurija in spazmi mehurja. Zdravljenje je konzervativno. Izključiti je treba sočasno bakterijsko okužbo, ki zahteva antibiotično zdravljenje. Nujna je zadostna hidracija. Ob izrazitejši simptomatiki uporabljamo nesteroidne antirevmatike, antagonist adrenergičnih receptorjev alfa in spazmolitike. Težave večinoma minejo v 2 do 4 tednih po zaključenem obsevanju.

ŽELODEC

Radiacijski gastritis se pojavi pri 30 do 50 % bolnikov, ki obsevajo področje trebuha. Značilna histološka sprememba je redukcija števila mukoznih celic in posledično oslABLJENA mukozna bariera. Poveča se sproščanje histamina, ki stimulira sekrecijo iz žleznih celic, in prehodni porast izločanja kisline. V naslednji fazi (4 do 6 tednov po zaključenem obsevanju) sledita nekroza glandularnih celic in zmanjšana sekrecija kisline ter pepsina (4).

Klinična slika gastritisa se pojavi 2 do 3 tedne po začetku obsevanja. V akutni fazi zelo redko pride do nastanka želodčnega ulkusa. Bolnikom glede na vrsto težav predpišemo ustrezno terapijo - antiemetike, inhibitorje protonskih črpalk oziroma antacide. Odsvetujemo uživanje začinjene hrane in gaziranih pijač.

TANKO IN DEBELO ČREVO

Celice črevesnega epitelija se hitro obnovljajo in so zato zelo občutljive na obsevanje. Ionizirajoče sevanje poškoduje zarodne celice v Lieberkühnovih kriptah, kar onemogoča zadostno obnavljanje sicer normalno odmrlih diferenciranih celic v intestinalnih vilusih. V črevesni steni se razvije vnetje, črevesni vilusi atrofirajo, kar zmanjša površino, kjer poteka absorpcija. Zaščitna bariera sluznice okrne. Pojavijo se nepravilnosti v absorpciji in sekreciji tekočine ter elektrolitov. Poveča se tveganje za prodor črevesnih bakterij v krvni obtok in razvoj sepse (6). Po zaenkrat še ne povsem znanem mehanizmu se spremeni tudi motiliteta črevesja, ki se sprva poveča, kasneje sledi atonična faza (4, 7). Stranski učinki so pogostejši pri bolnikih s predhodnimi abdominalnimi operacijami, saj adhezije zmanjšajo mobilnost črevesnih vijug, ki se zato lahko v vsaki frakciji obsevanja nahajajo znotraj obsevalnega polja.

Simptomi zgodnje intestinalne toksičnosti (radiacijskega enteritisa, kolitisa in proktitisa) se v različni stopnji izraženosti pojavijo pri 60 do 80 % bolnikov, ki so obsevani na področju trebuha ali medenice (3). Praviloma se začnejo v drugem ali tretjem tednu obsevanja in se v času nadaljnjih obsevanj stopnjujejo. Slabost in bruhanje pa se lahko pojavita že v 30 minutah po prvi frakciji obsevanja. Nastaneta zaradi poškodb enterokromafinskih celic v črevesni sluznici, pri čemer se sprosti serotonin, ki sproži emetogen odziv. Ostali simptomi so napihnjenost, tenezmi, abdominalni krči, urgenca defekacij, pojav sluzi ali sledov krvi v blatu in diareja (8, 9). Z uporabo konformnejših obsevalnih tehnik (intenzitetno modulirajoča radioterapija - IMRT ali volumetrična ločna radioterapija - VMAT) zmanjšamo dozo na črevo za do 40 % in posledično pojavnost stranskih učinkov (10). Izrednega pomena je preventivno ukrepanje. Odsvetujemo uživanje svežega sadja (razen banan) in zelenjave (tudi svežih sokov), ker vsebujejo težje prebavljive netopne vlaknine. Bolnikom pri obsevanju

medenice naročimo, da se obsevajo s polnim sečnim mehurjem. Na takšen način izrinemo črevesne vijuge iz male medenice in jih oddaljimo od visokodoznih področij. Potrebna sta skrb za zadostno hidracijo in kaloričen ter proteinski vnos. Zdravljenje je konzervativno. Glede na simptome se odločimo za predpis anti-diaroikov (loperamid), antiemetikov in spazmolitikov. Mnenja o uporabi probiotikov, tako v preventivne kot terapevtske namene, so deljena (11, 12). V dveh do osmih tednih po zaključenem zdravljenju akutne težave praviloma izvenijo.

KOSTNI MOZEG

Obsevanje ne povzroča akutnih stranskih učinkov na kosti, lahko pa v akutni fazi povzroča hematološko toksičnost. V medeničnih kosteh je namreč pri odraslih lociranega 25 % kostnega mozga. Hematopoetske zarodne celice so zelo občutljive že na nizke doze sevanja, medtem ko zrele celice prenesejo višje doze (13). Najpogosteje se pojavi levkopenija - po podatkih iz literature pri 50 % bolnikov, ki so obsevani na medenico brez sočasne kemo-terapije. Nekoliko redkeje se razvijeta anemija in trombopenija. Kostni mozeg se hitro obnovi iz zarodnih celic, ki preidejo iz neobsevanega kostnega mozga. Čeprav se v 90 % primerov krvna slika popravi v nekaj mesecih po obsevanju, dokončna regeneracija kostnega mozga traja dalj časa (4).

KOŽA

Spremembe, ki jih na koži povzročijo obsevanje, imenujemo radiodermatitis. Nastanejo zaradi poškodbe bazalnih keratinocitov, kar povzroči neravnotežje med produkcijo novih celic v bazalni plasti in odmiranjem celic na površini kože, temu sledi vnetni odziv (14, 15).

Klinično ločimo 4 stopnje radiodermatitisa. Blaga rdečina ali suho luščenje sta značilni za 1. stopnjo radiodermatitisa. Ko se pojavijo posamezna manjša območja vlažnega luščenja, govorimo o radiodermatitisu 2. stopnje, pri pojavu obsežnih področij vlažnega luščenja pa o 3. stopnji. Četrto stopnjo opredeljuje pojav ulceracij, spontanih krvavitev in nekroze kože. Običajno se težave začnejo dva tedna po začetku obsevanja in trajajo še nekaj tednov po zaključku. Pogosteje je prizadeta koža na mestih, ki so izpostavljena mehničnim silam ali vlagi (na mestih tiščanja oblačil, kožnih gubah). Izrednega pomena je preventivno ukrepanje že od prve frakcije obsevanja dalje. Potrebna je skrb za ustrezno higieno (tuširanje, izogibanje agresivnejši kozmetiki, nežno brisanje kože). Bolniki naj se izogibajo sončenju. Oblačila naj ne drgnejo kože v obsevanem predelu. Med obsevanjem mora biti koža suha, brez nanosa kakršnih koli mazil, saj ta lahko delujejo kot bolus in še povečajo prejeta dozo na kožo. Zdravljenje je odvisno od stopnje izraženosti težav. Pri blažjih oblikah spodbujamo k vestni higieni. Področja vlažnega luščenja čistimo s fiziološko ali elektrolitsko raztopino ali raztopino z antiseptikom, nanesemo hidrogel in morda še silikonske obloge. Izjemoma se odločimo za metilrozanolinijev klorid (Gentiana violet). Pred obsevanjem je treba obloge odstraniti in kožo očistiti! Poskrbimo tudi za ustrezno analgetično terapijo (15, 16).



Slika 1: Radiodermatitis 2. stopnje med obsevanjem obsežnega ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala

ZAKLJUČEK

Obsevanje malignih boleznih v trebuhu ali medenici lahko povzroča akutne stranske učinke od zdravih organov, ki se nahajajo v bližini obsevanega volumna. Kljub novostim v obsevalnih tehnikah se jim ne moremo popolnoma izogniti. S primernimi preventivnimi ukrepi in zdravljenjem pa jih ublažimo in s tem vplivamo tudi na uspešno dokončanje zdravljenja.

LITERATURA

1. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristic with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3651–7.
2. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE, Podolsky DK. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 9995.
3. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN. Radiation enteropathy – pathogenesis, treatment, and prevention *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 470–479.
4. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. *Acute Side Effects of Radiation Therapy*. New York: Springer International Publishing, 2017.
5. Browne C, Davis NF, Mac Craith E, Lennon GM, Mulvin DW, Quinlan DM, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis *Adv Urol*. 2015; 346812.
6. Yavuz MN, Yavuz A, Aydin F, Can G, Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002; 54: 195–202.
7. Joiner M, van der Kogel A. *Basic clinical radiobiology*. London: Hodder Arnold, 2009.
8. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 15–29.
9. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg*. 2015; 7: 279–288.
10. Portelance L, Chao K, Grigsby P, Bennet H, Low D. Intensity - modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 261–266.
11. Giralt J, Regadera J, Verges R, Romero J, Fuente I, Bieta A, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1213–1219.
12. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Zharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31.
13. Peters WA, Liu PY, Barret RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–13.
14. Seité S, Bensadoun RJ, Mazerkar JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer* 2017; 9: 551–557.
15. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther* 2016; 6: 185–206.
16. Oblak I, Tomc D, Pangerc M, Petrijevčanin B, Vrečko M, Tavčar P, et al. *Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa*, Ljubljana 2016. Pridobljeno 30. 3. 2018 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Radiodermatitis-priporocila.pdf>

Klinične raziskave v onkologiji

Clinical trials in oncology

Matos Erika

Korespondenca: doc. dr. Erika Matos, dr. med.
 Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
 E-mail: ematos@onko-i.si
 Poslano / Received: 26.03.2018
 Sprejeto / Accepted: 23.04.2018
 doi:10.25670/oi2018-011on

IZVLEČEK

Klinične raziskave ali klinična preskušanja so raziskave, ki vključujejo ljudi. Na njihovih izsledkih temelji vsakodnevna obravnava bolnikov, zdravljenje, ki temelji na dokazih. Klinična preskušanja razvrščamo v več faz. V fazi I ugotavljamo predvsem toksičnost, v fazi II aktivnost zdravila pri določeni bolezni in v fazi III primerjamo učinkovitost nove oblike zdravljenja s trenutno priporočenim zdravljenjem določene bolezni. V želji po hitrejši informaciji o učinkovitosti številnih novih, predvsem tarčnih zdravil, se je razvil novi tip kliničnih raziskav, klinične raziskave tipa »košara«, »dežnik« in »prilagoditev«. Vse klinične raziskave morajo izpolnjevati stroga merila, ki zagotavljajo, da so bolniki v raziskavah zaščiteni in so rezultati pravilno ovrednoteni. Dostopnost do raziskav je pomembna za razvoj stroke, pa tudi za bolnike, saj v okviru teh lahko dobijo dodatne možnosti zdravljenja. Zato je pomembno, da zdravniki bolnike spodbujamo k sodelovanju v kliničnih raziskavah.

Ključne besede: klinična raziskava, na dokazih temelječe zdravljenje, faze kliničnih raziskav, raziskava tipa košara, raziskava tipa dežnik, raziskava tipa prilagoditev

ABSTRACT

Clinical trials or clinical studies refer to research that is done in people. Their results are the backbone of daily clinical practice, namely evidence-based medicine. Clinical trials involve several phases. The main purpose of a phase I trial is to determine the safety of treatment, a phase II trial aims to determine if the new treatment is effective in treating a certain cancer, and a phase III trial compares the new treatment to the current standard treatment for a certain type of cancer. Aimed at providing prompt information on the effectiveness of many new agents, especially targeted drugs, new types of clinical study designs have been developed, namely basket trials, umbrella trials, and adaptive trials. All clinical trials have to meet strict criteria to ensure that patient rights are protected and that the results are properly evaluated. Accessibility to clinical trials is important for the development of oncology and for patients as well, as clinical trials may provide them with additional treatment. It is, therefore, important that doctors encourage patients to participate in clinical trials.

Keywords: clinical trial, evidence-based medicine, clinical trial phases, basket trial, umbrella trial, adaptive trial

UVOD

Klinične raziskave ali klinična preskušanja so raziskave, ki vključujejo bolnike ali zdrave prostovoljce. Na njihovih rezultatih temelji vsakodnevna obravnava bolnikov. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih, angleško »evidence-based medicine«. V okviru kliničnih raziskav se načrtovano zbirajo podatki o učinkovitosti in varnosti novih zdravil, novih kombinacij zdravil ali novih postopkov zdravljenja (1, 2).

OSNOVE KLINIČNIH RAZISKAV

Klinična preskušanja proučujejo delovanje novih zdravil oziroma metod zdravljenja na človeško telo, preverjajo njihovo učinkovitost in varnost, preden jih regulatorni organi odobrijo za vsakodnevno uporabo. V ZDA je to Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration – FDA), v Evropi pa Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency – EMA) (3). Če se novo zdravljenje izkaže za boljše od tistega, ki je bilo do tedaj uveljavljeno, je treba spremeniti smernice obravnave te bolezni in novo zdravljenje vključiti v vsakodnevno klinično delo. Pot do takšne spremembe je

dolga. Večina raziskav z zdravili se začne v laboratoriju, najprej na in vitro testiranjih na celičnih linijah, čemur sledijo testiranja na živalih. Postopek lahko traja več let. Če se neka učinkovina izkaže v predkliničnem testiranju za potencialno učinkovito in sprejemljivo glede toksičnosti, sledijo klinične raziskave, za izvajanje katerih pa mora na podlagi zbranih rezultatov strokovno oceno dati pristojen nadzorni odbor (angl. Institutional Review Board) in glede etičnosti etična komisija (1, 2).

Podrobnosti vsake raziskave so opredeljene v protokolu raziskave, ki ga izdelajo raziskovalci ali raziskovalne skupine in predlagajo sponzorju raziskave. Sponzor je lahko akademska raziskovalna skupina, farmacevtsko podjetje ali pa je zasnovana v partnerstvu enih in drugih. Raziskave se razlikujejo po cilju, številu vključenih bolnikov, načrtu raziskave in drugih značilnostih (1, 2).

Primarni cilj (angl. aim) raziskave je običajno eden in je najpomembnejše vprašanje raziskave (npr. ali določeno zdravljenje izboljša izhod bolezni in kakovost življenja bolnikov). Sekundarnih ciljev je običajno več, so tudi v naprej opredeljeni in so običajno povezani s primarnim ciljem. Najpogosteje uporabljeni

izidi (angl. endpoints), s pomočjo katerih želimo ugotoviti, ali določeno novo zdravljenje izboljša izhod bolezni, so: celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, čas do napredovanja bolezni, objektivni delež odgovorov, delež klinične koristi, patološki popolni odgovor in delež bolnikov z izboljšano kakovostjo življenja. Izid je v statističnem načrtu raziskave opredeljen vnaprej in je običajno osnova za izračun velikosti vzorca. Opredeljevanje odgovora temelji na meritvah velikosti tumorja, klinično ali z določeno slikovno metodo. Z zdravljenjem lahko dosežemo popolni odgovor, delni odgovor, stabilizacijo bolezni ali pa bolezen ob zdravljenju napreduje (1, 2, 4). Kriteriji za opredelitev odziva na zdravljenje so v kliničnem preskušanju jasno opredeljeni v protokolu raziskave. V onkologiji se najpogosteje uporabljajo mednarodno uveljavljeni kriteriji: RECIST (angl. Response Evaluation In Solid Tumors) (5), iRECIST (različica RECIST kriterijev za oceno učinka zdravljenja z imunoterapijo) (6) in RECIL (angl. Response Evaluation Criteria In Lymphoma) (7). Kljub temu, da ti kriteriji pomagajo pri standardizirani in čim bolj nepristranski oceni odgovora na zdravljenje, je končna ocena vedno subjektivna. Edino, povsem objektivno merilo dobrobiti nove oblike zdravljenja je celokupno preživetje, ki temelji na dogodku: smrt da ali ne. Ocena kakovosti življenja je običajno med sekundarnimi cilji kliničnih raziskav. Vendar je zelo pomembna, zlasti pri preskušanju bolj toksičnih zdravil. V želji, da bi neko zdravilo izpolnilo kriterije za odobritev v vsakodnevni uporabi, se nekateri sponzorji takšnim analizam želijo izogniti. Pomislek glede tega je utemeljen z dejstvom, da zelo redko naletimo na objavo, v kateri bi dokazali, da je novo zdravljenje poslabšalo kakovost življenja. Zelo pomembno je, kako bolniki sami ocenijo vpliv zdravljenja na počutje in sposobnosti za vsakodnevne aktivnosti. Za merjenje se običajno uporabljajo validirani vprašalniki, ki so mednarodno priznani. Eden takšnih je EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (8).

Raziskava je po strukturi lahko randomizirana ali ne-randomizirana, odprta, slepa ali dvojno slepa, placebo kontrolirana, unicentrična ali multicentrična. Randomizacija je postopek, ki bolnika naključno razporedi v eno od možnosti zdravljenja, ki so na voljo v okviru raziskave. Ta postopek zagotavlja, da ima bolnik enako možnost, da dobi katero koli od oblik zdravljenja, pri čemer niti bolnik niti zdravnik vnaprej ne veda, katero zdravljenje bo dobil. Gre za naključni izbor, ki zagotavlja popolno nepristranskost pri izboru zdravljenja in hkrati omogoča, da se v skupinah enakomerno porazdelijo znani in neznan dejavniki, ki vplivajo na izhod zdravljenja. O odprti raziskavi govorimo, ko tako bolnik kot zdravnik veda, katero zdravilo je dobil. Pri slepi raziskavi bolnik ne ve, ve pa zdravnik, ali dobiva novo zdravilo ali tisto, ki je trenutno priporočeno za zdravljenje določene bolezni. Pri dvojno slepi raziskavi niti bolnik niti zdravnik ne veda, v katero skupino oziroma za katero obliko zdravljenja je bolnik uvrščen. Slednje je najboljši način, da se pri preskušanju zagotovi nepristranskost, bolnik pa ne dobi občutka, da je slabo oziroma neustrezno zdravjen, če ne dobi nove oblike zdravljenja. To omogoča, da se v kar največji meri izognemo predčasnim prekinitvam sodelovanja, za kar bi se lahko odločil pomemben delež bolnikov, ki ne bi bili uvrščeni v skupino za zdravljenje z novim zdravilom ali novo metodo zdravljenja, kar je predpogoj, da lahko uspešno zaključimo raziskavo. Vendar je zlasti v primeru nekaterih tarčnih zdravil zakrivanje vrste zdravljenja, ki je bolniku dodeljeno, nesmiselno, saj imajo nekatera zdravila zelo tipične pojave. S placebo kontrolirane raziskave so v onkologiji redke, saj bi bilo neetično eno skupino bolnikov zdraviti, drugi pa dati neaktivno snov. Običajno je v teh primerih novo zdravljenje primerjano z obstoječim zdravljenjem. Če bolnik prejema placebo, ga prejema skupaj s trenutnim standardnim zdravljenjem te bolezni. Podobno, kot z uporabo placeba, je na področju onkologije tudi z vključevanjem prostovoljcev. Pri preskušanju protitumornih zdravil praviloma ne sodelujejo zdravi prostovoljci, ampak bolniki, kar je

posebnost kliničnih raziskav v onkologiji v primerjavi z nekaterimi drugimi področji medicine (1, 2, 9).

Zahteva vsake klinične raziskave je natančno beleženje in opredeljevanje moči neželenih učinkov. To so neugodni simptomi, znaki, najdbe ali bolezni, ki so potencialno povezane z uporabo zdravila oziroma metode zdravljenja v preskušanju kot tudi same maligne bolezni. Dejstvo je, da so tudi zdravila oziroma metode zdravljenja, ki so opredeljene kot varne, povezane z določenimi tveganji. Predpogoj, da se klinična raziskava sploh lahko začne izvajati, je, da je ocenjena korist večja od možnega tveganja. Neželene učinke razvrščamo glede na njihovo težo. Uporabljamo standardizirane kriterije, ki so opredeljeni v protokolu raziskave. Najbolj razširjen je sistem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (10). Zelo pomembno je poročanje o resnih neželenih učinkih (angl. Serious Adverse Event - SAE). To so zapleti, ki se končajo s smrtjo, življenjsko ogroženostjo, puščajo trajno invalidnost, zahtevajo hospitalizacijo oziroma podaljšanje hospitalizacije ali povzročajo kongenitalne nepravilnosti. Vse takšne zaplete je treba sporočiti sponzorju raziskave v najkrajšem možnem času, praviloma v roku 24 ur od prepoznave (10, 11).

Vse klinične raziskave morajo izpolnjevati stroga merila, ki zagotavljajo, da so bolniki v raziskavah zaščiteni in so rezultati pravilno ovrednoteni. Potekati morajo v skladu s Helsinško deklaracijo Svetovne zdravstvene organizacije in po principih dobre klinične prakse (11, 12). Vsaka raziskava, ki poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), mora pred pričetkom pridobiti pozitivno oceno več strokovnih komisij: Strokovnega sveta OIL, Komisije za oceno protokolov, Etične komisije OIL in Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. O možnem vstopu v raziskavo bolnika seznanj zdravniki, seznam raziskav, ki potekajo na OIL, pa je tudi javno objavljen ter dostopen ne spletni strani OIL (https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/).

Za bolnike, ki so vključeni v klinične raziskave na OIL, ne skrbijo le zdravniki, ampak tudi skupina raziskovalnih medicinskih sester, ki delujejo v okviru Enote za klinične raziskave in s posebnimi znanji pomagajo pri vodenju v raziskavah sodelujočih bolnikov.

Sodelovanje v raziskavi je prostovoljno, bolnik pred vstopom v raziskavo podpiše informirano soglasje, ki ga lahko kadar koli in brez navedbe razloga umakne. Zdravnik, ki sodelovanje v raziskavi ponudi, je bolnika dolžan seznaniti z možnimi, pričakovanimi neželenimi učinki in posledicami ter mu pojasniti potek zdravljenja, kot je zapisan v protokolu raziskave. Ves čas ga je tudi dolžan obveščati o morebitnih novih izsledkih, ki so povezani s to raziskavo (2, 9, 11).

FAZE KLINIČNIH RAZISKAV

Klinična preskušanja razvrščamo v več faz. Faza raziskave kaže, kako daleč na razvojni poti je zdravilo ali metoda zdravljenja.

Faza I kliničnega preskušanja je prvo proučevanje potencialnega novega zdravila oziroma metode zdravljenja pri človeku. Primarni cilj je ugotoviti, kako zdravilo v človeškem telesu deluje (farmakodinamika) in kakšen je odziv telesa, kako se zdravilo absorbira, porazdeli, presnavlja in izloča iz telesa (farmakokinetika). Število vključenih oseb je običajno majhno, 15 do 30, vendar v zadnjem času tudi raziskave faze I postajajo večje. To velja zlasti za tiste, ki preskušajo novejša, tarčna zdravila in imunoterapijo ter imajo na podlagi izsledkov predhodno opravljenih raziskav dobro opredeljene tarče. Če gre za preskušanje novega zdravila, se v tej fazi odmerik postopoma dviguje z namenom določitve najvišjega prenosljivega odmerka, skrbno se spremlja toksičnost. V raziskave faze I so običajno vključeni zdravi prostovoljci, kar pa ne velja za preskušanje specifičnih protitumornih zdravil. Ta se že v fazi I preskušajo na

bolnikih, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti standardnega, preverjeno učinkovitega zdravljenja, so pa še v zadovoljivem stanju zmogljivosti in imajo ohranjeno delovanje vitalnih organov. Vključitev v raziskavo jim tako nudi še eno možnost zdravljenja. To so zelo zahtevna preskušanja, ki se izvajajo le v izbranih onkoloških centrih. Če se novo zdravljenje v klinični raziskavi faze I izkaže za varno, gre zdravilo lahko v naslednjo fazo preskušanja (1, 2).

Faza II kliničnega preskušanja je osredotočena na klinično uspešnost zdravila oziroma metode zdravljenja. Običajno niso randomizirane, če pa so randomizirane, proučujejo različne odmerke ali režime zdravljenja. V raziskavo so vključeni bolniki z boleznijo, za katero menimo, da je zdravilo v preskušanju učinkovito. Za dokaz učinkovitosti je potrebno večje število bolnikov, 30 do 300. Še naprej se skrbno spremlja varnost. Raziskave faze II trajajo lahko od nekaj mesecev do dveh let. Če novo zdravilo ali metoda zdravljenja pokaže zadostno varnost in učinkovitost, sledi načrt izdelave obsežnejše klinične raziskave faze III. Le približno tretjina zdravil v preskušanju uspešno zaključi fazi I in II (1, 2).

Faza III kliničnega preskušanja poteka na velikem številu bolnikov. Primerja novo zdravilo oziroma postopek zdravljenja proti standardnemu zdravljenju določene bolezni, to je proti trenutno najboljšemu obstoječemu zdravljenju. Praviloma so te raziskave randomizirane, slepe ali dvojno slepe. Vanje je vključenih od nekaj 100 do več 1000 bolnikov, so zamudne, drage in strogo nadzorovane z obdobjimi nadzori, ki jih izvajajo od sponzorja raziskave neodvisni ocenjevalci. Ker so to raziskave, s katerimi pridobimo ključne informacije, preden je zdravilo predstavljen regulatornim organom za odobritev v redno klinično uporabo, jim rečemo tudi »registracijske raziskave«. Če se novo zdravilo ali nov režim zdravljenja izkaže za boljše od obstoječega, vsaj enako učinkovito, a stroškovno bolj ugodno oziroma bolj varno, ga bodo regulatorni organi najverjetneje predlagali za novo standardno zdravljenje te oblike bolezni (1, 2). Večina kliničnih raziskav, ki potekajo na OIL, je faz II ali III.

Fazi IV kliničnega preskušanja rečemo tudi »post-marketingške raziskave«. Na vrsto pridejo, ko regulatorni organi neko zdravilo oziroma metodo zdravljenja že odobrijo in je že v redni klinični uporabi. Po obsegu so te raziskave običajno manjše, vendar lahko zajamejo tudi več tisoč bolnikov. Njihov namen je proučevanje dolgoročne varnosti, spremljanje neželenih učinkov in učinkovitosti v »resničnem svetu«, to je v dejanski vsakodnevni klinični uporabi. Tudi rezultati teh raziskav so zelo pomembni. Vemo namreč, da se populacija bolnikov, ki je vključena v klinične raziskave, zaradi strogih vključitvenih pogojev pogosto razlikuje od vsakodnevnih. Le malo je kliničnih raziskav, ki omogočajo vključevanje starostnikov, bolnikov z ledvično ali jetrno okvaro ali drugimi spremljajočimi obolenji.

Poleg tega takšno sledenje in zbiranje podatkov omogoča, da se v primeru pogostejšega pojavljanja nekega pomembnega kasnega neželenega učinka korist in varnost zdravila ponovno oceni ter morda celo umakne s trga ali pa priporoči sprememba odmerka. Pomen te faze kliničnega preskušanja postaja vse bolj pomemben tudi zato, ker v dobi hitrega razvoja novih zdravil vse več zdravil dobi odobritev po hitrem postopku, to je na osnovi izsledkov zgodnejših faz, na primer faze II (1, 2).

SODOBNE ZASNOVE KLINIČNIH RAZISKAV

Novi diagnostične metode, predvsem sekvencioniranje genoma, so omogočile razkritje genoma tumorske celice in podrobnejši vpogled v biologijo tumorske celice. Razumevanje posledic genetskih sprememb, to je različnih mutacij v tumorski celici, so raziskovalci začeli uporabljati za razvoj novih, tako imenovanih tarčnih zdravil. Na področju onkologije v zadnjih letih skorajda ni več raziskave, ki ne bi vključevala tudi translacijskih raziskav,

to je proučevanje molekularnih značilnosti tumorja, iskanje genetskih nepravilnosti v tumorskih celicah, ki so odgovorne za maligno transformacijo celice, ki celici dajejo agresivnost, možnost tvorbe oddaljenih zasevkov in so hkrati lahko tudi tarča za potencialna nova zdravila (1, 2, 13).

Ogromno število potencialno učinkovitih zdravil v razvoju na eni strani in dolgotrajni ter dragi postopki njihovega preskušanja je bilo ključno vodilo, ki je zahtevalo spremembe v konceptu tradicionalnih kliničnih raziskav, to je vključevanje glede na histološko strukturo in anatomske obsege bolezni. Še eno pomembno spoznanje je pomembno vplivalo k spremembi te paradigme. Dejstvo, da je tarčno zdravljenje lahko učinkovito, če je v tumorski celici prisotna dominantna tarča. Zato je v sodobnih kliničnih raziskavah ključno mesto prevzelo iskanje potencialnih tarč in molekularnih označevalcev, ki napovedujejo prognozo bolezni, in še bolj pomembno, napovedujejo odgovor na določeno zdravljenje. Tako, na primer, mutacija v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) pri bolniku z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč napoveduje visoko občutljivost (delež odgovorov okoli 70 %) na zdravljenje z zaviralcem tirozin kinaze (gefitinib, erlotinib, afatinib), usmerjenim proti EGFR mutiranemu proteinu. Nasprotno je zdravljenje s temi zdravili pri bolniku, ki take mutacije nima, ne le neučinkovito, lahko celo škodljivo. Podobno pri razsejanem malignem melanomu mutacija v BRAF genu (BRAF v600) napoveduje dober odgovor (delež odgovorov do 70 %) na zdravljenje s kombinacijo vemurafeniba in kobimetiniba, ki zavirata znotrajcelično signalno pot, ki jo posreduje mutiran B-Raf protein, produkt mutiranega gena. V celicah malignega melanoma, ki takšne mutacije nimajo, zdravilo ni učinkovito. Določanje pomnoženosti gena za HER2 protein ali prekomerne izraženosti tega proteina v tumorju raka dojke je že več kot desetletje standardna obravnava. Monoklonalno protitelno trastuzumab je zaviralec membranskega HER2 receptorja, ki zavira patološko signalno pot v takšnih celicah. Enoletno dopolnilno zdravljenje približno 15 % bolnic, ki so opredeljene kot HER2 pozitivne, za približno 50 % zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in za približno tretjino tveganje za smrt zaradi raka dojke. Pri bolnicah s HER2 negativnimi tumorji zdravilo nima učinka.

Razvile so se nove, inovativne strategije kliničnih raziskav. Pomembna prednost novih pristopov je, da omogočajo hitrejši in cenejši odgovor na vprašanje, ali in za kakšen tip tumorja je pričakovati večjo verjetnost odgovora na določeno zdravljenje. Preskušanje tarčnih zdravil brez poznavanja tarče ali molekularnega označevalca, ki napoveduje odgovor na zdravljenje, za dokaz učinkovitosti zahteva vključitev ogromnega števila bolnikov, pa še v tem primeru se lahko zgodi, da zdravilo ostane neprepoznano kot učinkovito, če je delovanje omejeno le na manjšo podskupino bolnikov z redko pojavnostjo tarče. Za primer navajam trastuzumab. Njegova učinkovitost bi bila neprepoznana, če ne bi že v začetna klinična preskušanja vključevali samo bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojke. Danes vemo, da je to eno najbolj učinkovitih zdravil za zdravljenje bolnic s HER2 pozitivnimi tumorji, a njegov učinek bi se zaradi prevlade bolnic s HER2 negativnimi tumorji (85 %) izgubil (2, 13).

Med novejšje oblike kliničnih raziskav v onkologiji štejemo raziskave tipa »košara« (angl. basket), »dežnik« (angl. umbrella) in »prilagoditev« (angl. adaptive) (14, 15).

Klinična raziskava tipa »košara« ugotavlja učinkovitost določenega tarčnega zdravila glede na prisotnost določene mutacije v tumorski celici, neodvisno od histološkega tipa tumorja. Osnovno vprašanje raziskav tega tipa je: Ali je izbrano tarčno zdravilo učinkovito pri tumorjih, v katerih je prisotna točno določena mutacija? Primer raziskave takšnega tipa je raziskava MATCH (National Cancer Trial (NCT) 02465060). Raziskava, ki je v teku, vključuje bolnike z različnimi solidnimi tumorji in

limfomi, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano. S katerim zdravilom bo bolnik zdravljen, je odvisno od molekularnih nepravilnosti v tumorski celici. V raziskavi določajo preko 20 različnih nepravilnosti, ki imajo vlogo t. i. bioloških označevalcev. Za nekatere od njih že imamo nekaj znanstveno utemeljenih podatkov, da napovedujejo odgovor na določeno zdravilo, vendar je to treba potrditi v prospektivno načrtovani raziskavi.

V raziskave tipa »dežnik« pa so vključeni bolniki z eno histološko strukturo maligne bolezni. Glede na molekularne značilnosti tumorske celice so nato uvrščeni v eno od podraziskav, v kateri se ugotavlja učinkovitost določenega zdravila pri določeni mutaciji (13). Primer klinične raziskave tipa »dežnik« je raziskava LUNG-MAP (NCT 02154490). V to raziskavo so vključeni bolniki s ploščatoceličnim rakom pljuč, ki so nato glede na prisotne mutacije v genomu tumorske celice uvrščeni v podraziskave, v okviru katerih so zdravljeni z zdravili v preskušanjju.

Pri raziskavah tipa »prilagoditev« gre za sprotno prilagajanje vključitvenih kriterijev glede na pozitiven rezultat povezave med odgovorom na zdravljenje in izraženostjo možnega biološkega označevalca odgovora na zdravljenje. Novi bolniki, ki vstopajo v raziskavo, izpolnjujejo kriterije, ki na podlagi trenutnih izsledkov napovedujejo večjo verjetnost odgovora na zdravljenje v preskušanjju. Primer klinične raziskave tipa »prilagoditev« je raziskava I-SPY2 (NCT01042379). Raziskava vključuje bolnice z lokalno napredovalim rakom dojke. Poleg standardnega neoadjuvantnega zdravljenja bolnice po randomizaciji lahko prejmejo še eno od zdravil v preskušanjju. Učinek zdravljenja je opredeljen slikovno in histološko po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju in je primerjan z navzočnostjo več različnih molekularnih označevalcev, to je različnih genetskih nepravilnosti v tumorskih celicah. Ugotovljena pozitivna povezava je kriterij za vključevanje nadaljnjih bolnic. Gre torej za protokol, ki se sprti prilagaja. Takšen režim je najbolj primeren, kadar je slabo opredeljena razmejitvena točka pozitivnosti nekega označevalca odgovora na zdravljenje in se išče optimalna vrednost ali kadar je verjetnih označevalcev odgovora na zdravljenje več (13, 15).

ZAKLJUČEK

Po nekaterih podatkih je v razvitem svetu v klinične raziskave vključenih manj kot 5 % bolnikov. V slabše razvitih deželah je ta odstotek verjetno še nižji. Statistični podatki o preživetju bolnikov z rakom kažejo, da se ta izboljšuje, kar je posredni dokaz, da je takšen pristop k uvedbi novih zdraviljenj dober. Vključitev v klinično raziskavo predstavlja prednost za bolnika in zdravnika. V okviru raziskave bolnik lahko dobi novo, učinkovito zdravljenje še preden je to sprejeto kot standardno zdravljenje. Zdravniku pa omogoča, da se že v obdobju preskušanja seznanj z najverjetnejšim novim načinom zdravljenja. Vsekakor pa ima sodelovanje tudi manj ugodno stran. Bolnik je običajno bolj nadzorovan, opravlja pogostejše preglede in več preiskav, kar je lahko zanj naporno. Za zdravnika je vodenje bolnika v klinični raziskavi veliko bolj zamudno kot v vsakodnevni klinični obravnavi, saj zahteva natančnejše beleženje vseh opažanj in izvidov opravljenih preiskav.

Osnovni namen vsakega kliničnega preskušanja je prenos rezultatov predkliničnih dognanj v vsakodnevno klinično uporabo. Raziskave so najbolj učinkovite, če potekajo v partnerstvu med akademsko ustanovo, kliniko, industrijo in regulatornimi organi. Ključno je, da imajo od tega korist bolniki. Bolniki, ki imajo korist od danes uveljavljenih zdraviljenj, dolgujejo zahvalo tistim bolnikom, ki so bili vključeni v predhodne raziskave.

Za učinkovit boj proti raku moramo delati skupaj, spodbujati moramo bolnike in njihove svojce k vstopu v klinične raziskave, saj so te nujne za razvoj novih protitumornih zdravil in postopkov zdravljenja.

ZAHVALA

Za tehtne pripombe pri pripravi prispevka se najlepše zahvaljujem izr. prof. dr. Branku Zakotniku in doc. dr. Boštjanu Šerugi.

LITERATURA

1. ClinicalTrials.gov Background. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>
2. Stoney C, Johnson LL. Design of clinical studies and trials. V: Gallin JI, Ognibene FP, urednika. Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Boston: Elsevier, 2012: 225–42.
3. European Medicines Agency. Human regulatory. Clinical trials in human medicine. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WCOb01ac058060676f
4. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. Lancet Oncol 2015; 1: e32–e42.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al on behalf of the RECIST Working Group. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.
6. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S et al on behalf of the RECIST Working Group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trial testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143–e152.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol 2017; 28: 1436–1447.
8. EORTC QLQ-C30. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
9. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Klinična preskušanja. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/klinicna-preskusanja-in-socutna-uporaba-zdravil/klinicna-preskusanja/>
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
11. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf
12. WMA declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
13. Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving Clinical Trial Efficiency: Thinking outside the Box. Am Soc Clin Oncol 2015; e141–e147.
14. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med 2017; 377: 62–70.
15. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. N Engl J Med 2016; 375: 65–74.

Depresija – stres, maligna bolezen in zdravljenje

Depression – stress, cancer, and therapy

Terzič Dragan

Korespondenca: prim. Dragan Terzič, dr. med., višji zdravnik, spec. psih.
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana – Polje
E-mail: dragan.terzic@psih-klinika.si; terzic.dragan5@gmail-com
Poslano / Received: 07.04.2018
Sprejeto / Accepted: 15.04.2018
doi:10.25670/oi2018-007on

IZVLEČEK

V pričujočem članku je prikazan pomen depresije s poudarkom na genetskih in stresnih dejavnikih, ki vplivajo na njen izbruh. Težje kronične telesne bolezni, kot so maligne, so dolgotrajni stresni dejavniki, ki pomembno prispevajo k razvoju depresije. Najučinkovitejši način zdravljenja velike depresije so zdravila iz skupine antidepresivov, ki se razlikujejo po načinu učinkovanja in jih izbiramo glede na vodilno simptomatiko depresije. Zato je pomembno, kateri antidepresiv izbrati glede na klinično sliko depresije, ker to vpliva na uspeh pri njenem zdravljenju. Na takšen način se pomembno vpliva na prognozo, ne samo depresije, temveč tudi prisotnih telesnih bolezni, kot so maligne bolezni.

Ključne besede: depresija, stres in depresija, diagnoza depresije, anidepresivi, način učinkovanja antidepresivov, depresija in maligna bolezen

ABSTRACT

This article shows the significance of depression with the emphasis on genetic and stress factors that influence its outburst. Severe chronic physical diseases like cancer are long-term stress factors that significantly contribute to the development of depression. Major depression is most efficiently treated with medications from the group of antidepressants that differ in the effect and are chosen based on the leading symptoms of depression. So, it is important that the antidepressant is chosen in respect of the clinical presentation of depression, as it influences the success of treatment. This significantly affects not only the prognosis of depression itself, but also the prognosis of the already present physical diseases such as cancer.

Keywords: depression, stress and depression, diagnosis of depression, antidepressants, mode of action of antidepressants, depression and cancer

UVOD

Depresija, ki je v različnih klasifikacijah bolezni opredeljena kot motnja, kljub temu, da gre po vseh njenih značilnostih za bolezen, je danes še vedno slabo prepoznana in v veliki meri podcenjena, kljub vsem posledicam, ki jih povzroča. Pogosto je spregledana tudi pri malignih boleznih, na prognozo katerih ima veliki vpliv (1). V Mednarodni klasifikaciji bolezni 10-R je diagnoza depresija navedena več kot dvajsetkrat (2). Depresija zmanjša pričakovano življenjsko dobo pri moškem spolu za štirinajst let in pri ženskem spolu za deset let (3). Po 60. letu starosti imajo moški, ki so zboleli za depresijo, v povprečju za 6,1 leta in ženske za 5,8 leta krajšo življenjsko dobo. K temu prispevajo, ne samo avtoagresivna dejanja (samomor), temveč tudi komorbidne psihične in telesne bolezni. Le 38 % depresivnih bolnikov nima komorbidnih motenj ali bolezni, 25,6 % ima eno, 16,1 % dve in 20,2 % tri ali več komorbidnih motenj. Med temi je najpogostejša socialno anksiozna motnja, ki je navzoča pri 29,3 % depresivnih bolnikov, medtem ko je generalizirana anksiozna motnja navzoča pri 20,8 % bolnikov, pri 12 % bolnikov pa je to alkoholizem (4). Depresija med drugim zmanjša odpornost organizma za različne telesne bolezni, poveča verjetnost zapletov že navzočih telesnih bolezni, do trikrat poslabša sodelovanje bolnikov v zdravljenju telesnih bolezni (5) in precej poveča nevarnost samomora. Približno 15 % depresivnih bolnikov bo končalo življenje s samomorom. Več kot

60 % samomorov je storjenih v depresiji (6). Depresija se pogosto razvije ob že navzočih težjih telesnih boleznih, kot so maligne bolezni, CVI in ishemične koronarne bolezni. Poslabša prognozo telesnih bolezni in kakovost življenja, zniža vsakodnevno učinkovitost, poveča verjetnost zapletov in smrtnost. Zato je pri teh bolnikih treba čim prej začeti z zdravljenjem depresije. Antidepresivi so danes v razvitem svetu med najpogostejše predpisanimi skupinami zdravil in njihova poraba vztrajno narašča, kar kaže na pomen depresivne motnje.

VZROKI DEPRESIJE IN STRES

Vzroki depresije so različni, k njenemu razvoju prispevajo psihogeni dejavniki, kot so osebnostna struktura (depresivna, anankastična, anksiozna), temperament, zgodnje življenjske izkušnje, energetska opremljenost, osebnostne vrednote itd. Zgodnje neugodne izkušnje v otroštvu (pomanjkanje, nasilje, odsotnost staršev, zloraba itd.) delujejo kot nenehni stresorji, učinki katerih se postopoma stopnjujejo in v določenem trenutku privedejo do izbruha depresije. Pomemben vpliv imajo tudi socialni dejavniki, kot so stan (pogostejša je pri ločenih ali samskih osebah), socialni status, ekonomska situacija, zaposlenost (pogostejša je pri nezaposlenih osebah) itd. Bistvenega pomena pa so biološki, predvsem genetski dejavniki. V ozadju

vsake velike depresije je hujši stres ali kopica manjših stresnih dogodkov v relativno kratkem časovnem obdobju, katerih učinki se seštevajo. Stres vpliva na povečano sproščanje kortikotropin «releasing» hormona (CRH), ki stimulira sproščanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) iz sprednje hipofize in ta potem stimulira izločanje kortizola iz nadledvičnice (7). Kortizol po negativni povratni zanki zniža sproščanje ACTH in CRH. V veliki depresiji in pod vplivom stresa je hiperaktivna hipotalamo-hipofizno-adrenalna os (H-H-A) in se prilagoditveno, kot odgovor na povečano izločanje CRH, zniža število receptorjev CRH1 in CRH2. Področja možganov, bogatih s temi receptorji, kažejo na zmanjšano število neronskih povezav, nevroni imajo v teh področjih manjše število dendritov. Antidepresivi normalizirajo aktivnost osi H-H-A in vazopresina. Pri tem so učinkoviti antidepresivi iz različnih skupin – selektivni inhibitorji privzema serotonina (SSRI), heterociklični antidepresivi (HCA), serotonergično-noradrenergični inhibitorji privzema (SNRI) itd. (8). Stresno središče v možganih je paraventricularno jedro hipotalamusa, v katerem se nahaja CRH. Paraventricularno jedro hipotalamusa je povezano z locus coeruleusom in noradrenergičnimi (NA) nevroni in ventralno tegmentalno arejo ter dopaminergičnimi (DA) nevroni. Ko stresni signal doseže paraventricularno jedro se poveča sproščanje CRH ter posredno NA in DA. V depresiji je ugotovljena povišana aktivnost ne samo CRH, temveč tudi ACTH in kortizola, število nevronov, ki vsebujejo CRH in vazopresin, pa je povečano. Citalopram, antidepresiv iz skupine SSRI, normalizira aktivnost kortizola z učinkovanjem prek receptorjev 5-HT_{1A} (7). V depresiji je med drugim znižana aktivnost serotonina (5-HT), kar povzroča povišano anksioznost, nemir in agresivnost. Omenjena simptomatika se pojavi tudi v hujših stresnih stanjih. Enako kot antidepresivi iz skupine SSRI (citalopram) učinkujejo tudi antidepresivi iz skupine SNRI in HCA. Dalj časa trajajoči stres prek omenjenih mehanizmov povzroča psihične in telesne težave ter med drugim povzroča motnje s strani CŽS, depresivno razpoloženje, nespečnost, anksioznost, čezmereni apetit s posledično debelostjo, povišan krvni pritisk, motnje srčnega ritma, mišične bolečine, hiperlipidemijo, zlorabo in odvisnost od različnih psihoaktivnih substanc itd. Zastavlja se vprašanje, zakaj nekatere osebe pod vplivom stresnih dogodkov razvijejo depresijo in druge ne. V veliki meri na to vplivajo genetski dejavniki, osebnostna struktura, razvojne bolezni in socialno okolje (9). Osebe, ki so nosilci S (short) ali kratkega allelela, ki je odgovoren za prenos 5-HT v presinaptični nevron, imajo manj proteinov za razliko od oseb, ki so nosilci L (long) ali dolgega allelela, ki imajo več proteinov za prenos 5-HT v presinaptični nevron.

Zato je pri nosilcih S allelela po sprostitvi 5-HT manj učinkovita odstranitev 5-HT iz sinaptične špranje. Nosilci S/S allelela, podedovano po starših (očetu in materi), imajo precej večjo možnost, da bodo zboleli za depresijo po stresnih dogodkih kot tisti, ki so nosilci S/L allelela, zlasti pa v primerjavi z osebami, ki so nosilci L/L allelela. Osebe s S/S allelelom ali S/L allelelom kažejo večjo aktivnost amigdale, kot odgovor na hujši stresni dogodek, kot tisti z L/L allelelom (9). V ozadju velike depresije so torej genetski dejavniki in stresni dogodki učinki, ki se v življenju kopičijo, ali zelo hud stresni dogodek, zlasti tisti s podaljšanim učinkovanjem, kot so maligne bolezni, hujše poškodbe, izpostavljenost kontinuiranemu trpinčenju in podobno.

DIAGNOZA DEPRESIJE IN NJENE ZNAČILNOSTI

Depresivne motnje ali bolezni so podobne številnim drugim kroničnim boleznim. Te so ponavljajoče in progresivne (10). Z vsako novo epizodo bolezni so intervali med epizodami krajši in je večja verjetnost ponovitve nove epizode ter razvoja rezistence

na terapijo. Zato je treba depresijo zdraviti dovolj dolgo časa in z ustreznimi ter učinkovitimi antidepresivi, ki se izbirajo glede na vodilno simptomatiko depresije. S tem se zmanjša nevarnost ponovitve bolezni z vsemi posledicami. Tudi med laiki se krepi spoznanje, da je depresija bolezen možganov in predstavlja pomemben zdravstveni problem. Pozitiven odnos do zdravljenja z antidepresivi se kaže z njihovo vse večjo porabo (11). Z dolgotrajnim zdravljenjem se preprečuje ponovitev bolezni, izboljša se njena prognoza in se v pomembni meri zmanjša nevarnost zapletov (razvoj komorbidnih psihiatričnih in telesnih bolezni, samomomor). Depresija torej ne povzroča samo razvoja psihiatričnih komorbidnih motenj, temveč lahko sproža tudi razvoj telesnih bolezni, kot so sladkorna bolezen tipa II, motnje srčnega ritma, hiperlipidemija, debelost, povišan krvni pritisk, motnje funkcije ščitnične žleze itd. Te so rezultat metaboličnih, avtonomnih, imunoinfekcijskih in H-H-A disregulacij. Depresija je lahko vzrok dislipidemije in (12) za 81 % poveča nevarnost razvoja srčnožilnih bolezni. Zelo poveča verjetnost zlorabe alkohola, drog in drugih substanc ter s tem razvoj odvisnosti. Depresivni bolniki postanejo tudi telesno in psihično pasivni in se pogosto nepravilno prehranjujejo, kar povzroča številne posledice. To predstavlja velik zdravstveni problem, zlasti glede na to, da je velika depresija med najpogostejšimi boleznimi človeštva in je njena letna prevalenca med 6 in 7 %. Poveča obolevnost in smrtnost pri bolnikih s težjimi telesnimi boleznimi. Večja je nevarnost razvoja Alzheimerjeve demence pri osebah, starejših od 65 let (12). Zato je treba depresijo čim prej diagnosticirati in začeti z ustreznim zdravljenjem. Diagnozo depresija postavimo na osnovi časovnih in simptomatskih kriterijev (13). Časovni kriterij pomeni, da mora pri prvi epizodi depresije ta trajati vsaj štirinajst dni in več, v primeru druge in nadaljnjih epizod pa takoj po izbruhu simptomov depresije vemo, da gre za ponovitev bolezni. Jedrno simptomatiko depresije predstavljata depresivno razpoloženje in anhedonija. Če sta navzoča oba simptoma, gre za veliko depresijo, če pa je navzoč le eden od simptomov, morajo biti navzoči še vsaj štirje drugi, in sicer motnje apetita (povečan ali zmanjšan apetit), motnje spanja (nespečnost ali čezmerna zaspanost), psihomotorične motnje (agitacija ali retardacija), kognitivne motnje, brezvoljnost, občutki krivde in nizko samospoštovanje ter avtoagresivne, samomorilne misli ali želja po smrti. Omenjena simptomatika spada med glavno simptomatiko depresije, na osnovi katere se postavi diagnoza (13). Enako pomembna je tudi druga simptomatika depresivne motnje, ki jo lahko poimenujemo osnovna simptomatika in med katero spadajo telesna bolečinska simptomatika, neodločnost, sla po substancah, pesimizem, anksioznost, endokrine motnje itd. Dejansko ni depresivnega bolnika brez anksioznosti in telesne, predvsem bolečinske simptomatike. Ti simptomi so tudi najpogostejši rezidualni simptomi depresije. Približno dve tretjini depresivnih bolnikov ima kot prevladujočo simptomatiko telesno (somatsko) simptomatiko, kot so utrujenost, občutki nemoči, hipobulija, nespečnost, bolečinska simptomatika, izguba apetita in hujšanje ali pridobivanje na telesni teži itd. (14). Na telesno simptomatiko, na katero so depresivni bolniki najbolj pozorni, zdravniki potem usmerijo vso pozornost in opravljajo preiskave v smeri izključitve telesnih bolezni, s tem pa se spregleda, da gre za depresijo (15).

V primeru blagih oblik depresije, kot je distimija, pa je treba za postavitev diagnoze ugotoviti navzočnost vsaj dveh simptomov, ki trajajo najmanj dve leti in pomembno vplivajo na vsakodnevno delovanje te osebe. Obstaja veliko oblik tako imenovanih malih depresij.

KLINIČNA SLIKA DEPRESIJE

Depresija je simptomatsko raznovrstna bolezen in zajema psihično, telesno in kognitivno simptomatiko. Psihično simptomatiko predstavljajo anhedonija, anksioznost, depresivno razpoloženje, občutki krivde, samomorilne misli, znižana frustracijska toleranca itd. Telesna simptomatika se kaže z motnjami apetita in hujšanjem ali s pridobivanjem na telesni teži, motnjami spanja z nespečnostjo ali čezmerno zaspanostjo, utrudljivostjo, občutki nemoči, raznovrstno bolečinsko simptomatiko (glavoboli, mišične bolečine, sklepnne bolečine, prekordialne bolečine) brez ugotovljenega organskega vzroka, endokrinimi motnjami, spolnimi motnjami, mravljinčenjem, omotičami, vrtoglavicami, zaprtjem ali diarejo, dispepsijo itd. (16, 17). Čim večje je število telesnih simptomov, tem slabša je prognoza depresije in večja je verjetnost razvoja kronične oblike bolezni.

Pomembna je kognitivna simptomatika depresije, v katero sodijo neinicativnost, neodločnost, pesimizem, nemotiviranost, miselna upočasnjenost, spominske motnje, dekoncentriranost, nezmožnost reševanja problemov itd. Povzročata težave na področju verbalnega in neverbalnega učenja, optične ter slušne obdelave podatkov, hitrosti obdelave podatkov in povzročata funkcionalno poslabšanje depresije, kar še dodatno stopnjuje neodločnost, pesimizem, dekoncentriranost in spominske motnje. Kognitivne motnje depresije se opazijo tudi v obdobju simptomatske remisije. V akutni fazi depresije so kognitivne motnje navzoče 94 % časa, v obdobju remisije, ko je prišlo do umika depresivne simptomatike, pa vztrajajo 44 % časa, kar v pomembni meri poslabša psihosocialno delovanje in sodelovanje v zdravljenju (18).

ANTIDEPRESIVI IN NJIHOV NAČIN UČINKOVANJA

Sodobno zdravljenje depresije z antidepressivi se je začelo leta 1957, ko sta bila v klinični praksi prvič uporabljena antidepressiva iz skupine tricikličnih antidepressivov imipramin in inhibitorjev encima monoaminooksidaze iproniazid. Od takrat so sintetizirani številni antidepressivi in je danes v klinični uporabi več kot štirideset antidepressivov, ki so učinkovita zdravila. Večinoma učinkujejo tako, da normalizirajo aktivnost 5-HT, NA, in DA ter prek teh neurotransmiterjev še nekaterih drugih. Nekateri antidepressivi imajo bolj široko ali kombinirano učinkovanje na navedene neurotransmiterje, nekateri pa delujejo bolj selektivno (19).

Kljub temu, da je sintetiziranih veliko različnih substanc, ki naj bi z učinkovanjem na druge sisteme, razen omenjenih, delovale antidepressivno, se v klinični praksi nobena ni pokazala za dovolj učinkovito. Vsi antidepressivi, ki so danes v uporabi v klinični praksi, učinkujejo tako, da bodisi normalizirajo aktivnost enega ali več od navedenih neurotransmiterskih sistemov z inhibicijo privzema neurotransmiterjev iz sinaptične špranje v presinaptične nevrone, bodisi delujejo agonistično ali antagonistično na nevroreceptorje teh neurotransmiterjev ali inhibirajo aktivnost encima monoaminooksidaze. Učinkujejo tudi na nekatere druge neurotransmiterje in nevroreceptorje, prek katerih večinoma povzročajo neželene učinke, redkeje pa tudi pozitivne – npr. učinkovanje sertralina na sigma nevroreceptorje. Anestetik ketamin, ki bo morda v kratkem prišel v širšo klinično uporabo, ima drugačen način učinkovanja. Deluje antagonistično na glutamatne nevroreceptorje NMDA, prek teh pa posredno učinkuje na aktivnost neurotransmiterjev DA. Vse antidepressive, glede na način učinkovanja, delimo na enajst skupin, ki se med seboj glede na to precej razlikujejo. V klinični praksi je pomembno, kateri antidepressiv predpišemo glede na klinično sliko depresije.

Če so pri depresivnemu bolniku v ospredju motnje apetita z

izgubo telesne teže in hujšanjem, motnje spanja, anksioznost, premlevanje, psihomotorični nemir, samomorilne misli, depresivno razpoloženje in občutki krivde gre predvsem za motnje na nivoju 5-HT. V tem primeru začnemo zdravljenje z antidepressivi iz skupine SSRI (sertralin, escitalopram, citalopram, paroksetin) ali iz skupine SNRI (venlafaksin, duloksetin) oz. skupine NASSA (mirtazapin). V primeru depresivnih bolnikov, pri katerih prevladujejo utrudljivost, brezvoljnost, pomanjkanje energije, psihomotorična upočasnjenost, telesna, predvsem bolečinska simptomatika, asocialnost in spominske motnje, pa so v ospredju predvsem motnje na nivoju NA. V teh primerih izberemo antidepressive iz skupine SNRI in to v višjih ali visokih odmerkih, skupine NARI (reboksetin), RIMA (moklobemid) ali NDRI (bupropion) (20).

V primeru izrazitejših kognitivnih motenj, kot so ambivalenčnost, pesimizem, nemotiviranost, nezmožnost načrtovanja in reševanja problemov, motnje koncentracije, spominske motnje in tudi anergija in anhedonija, uporabimo antidepressive, ki vplivajo na DA-neurotransmiterski sistem (iz skupine NDRI bupropion, iz skupine RIMA moklobemid, visoki odmerki antidepressivov iz skupine SNRI venlafaksin, duloksetin). Antidepressivi s kompleksnejšim načinom učinkovanja so učinkovitejši v zdravljenju depresij z izrazitejšo telesno in kognitivno simptomatiko (21, 22, 23).

DEPRESIJE IN MALIGNNE BOLEZNI

Depresija se pogosto razvije pri bolnikih z malignimi boleznimi in jo je v teh primerih treba čim prej ustrezno in učinkovito zdraviti, ker v veliki meri vpliva na prognozo onkološke bolezni. Prevalenca velike depresije pri bolnikih z malignimi boleznimi je okrog 22 % (24) oziroma je trikrat pogostejša kot v splošni populaciji.

Na razvoj depresije vplivajo oblika maligne bolezni, njena lokalizacija in podpora drugih oseb, predvsem pa najbližjih svojcev. Depresija poslabša prognozo maligne bolezni, vpliva na njeno večjo smrtnost in zmanjša učinkovitost onkološke terapije. Povečana smrtnost in obolevnost je sprožena prek različnih mehanizmov (25). Čim prej je treba ugotoviti, ali gre za anksioznost in žalost, kot za začasen odziv ob postavljeni diagnozi, ali pa gre že za depresijo, ki se lahko učinkovito zdravi z antidepressivi in psihoterapevtskimi metodami. Zdravljenje z antidepressivi je učinkovito in to vpliva na bolnikovo sodelovanje v zdravljenju onkološke bolezni. Antidepressivi lahko ublažijo neželene učinke onkološkega zdravljenja, kot so nauzea, utrujenost, bolečine po terapiji, in vplivajo na pozitiven odnos do zdravljenja. Depresija pri onkoloških bolnikih zniža kakovost življenja, poveča občutljivost za bolečino, ki jo lahko tudi stopnjuje, in povzročata težave v komunikaciji z družinskimi člani ter medicinskim osebjem (26). Prav tako v precejšnji meri poveča nevarnost samomora (27). Diagnoza maligne bolezni pomeni za obolelo osebo dolgotrajnejši hujši stres. Izrazitejša žalost, zaskrbljenost, potrtnost in anksioznost je normalen odgovor na postavljeno diagnozo, toda če to stanje traja čezmerno dolgo, to pomeni, da je že prišlo do razvoja velike depresije. Ko se čim prej postavi diagnoza in se začne zdravljenje z antidepressivi, se izboljša kakovost življenja ter zmanjšata smrtnost in obolevnost za drugimi boleznimi. Antidepressive izbiramo glede na klinično sliko depresije, telesno stanje (npr. sladkorna bolezen, povišan krvni pritisk, motnje srčnega ritma, jetrne bolezni itd.), neželene učinke in morebitno součinkovanje z drugimi zdravili. Velika depresija in celo blaga oblika depresije (distimija) povečata stopnjo smrtnosti pri onkoloških bolnikih za 39 %, ko so navzoči le posamezni simptomi depresije, pa je to povečanje za 25 % (28). Depresija se najpogosteje razvije v primeru karcinoma trebušne slinavke, karcinoma želodca, karcinoma ustne votline in pljuč, najredkeje pa v primeru maligne

kožne bolezni. Lokacija malignoma je na takšen način povezana z verjetnostjo razvoja depresije (24). Ob tem je treba pripomniti, da je lokacija maligne bolezni povezana z nevarnostjo samomora in je ta najpogostejši v primerih malignoma trebušne slinavke, vratu in glave.

Ženske, ki so zbolele zaradi maligne bolezni, imajo dva- do trikrat večjo možnost, da bodo zbolele tudi za depresijo. Verjetnost njenega razvoja se povečuje tudi s starostjo (29). Življenje s psihološkim in somatskim bremenom onkološke bolezni predstavlja kontinuiran stres, kjer je ves čas stimuliran simpatični živčni sistem in je aktivirana os H-H-A. To povzroča vrsto sprememb in zmanjšanje 5-HT in NA-koncentracije (30). Prav tako nekatera onkološka zdravila povečajo možnost razvoja depresije, kot npr. INF- α , ki povzroča depresijo pri okrog 50 % bolnikov. Kljub pomenu, ki ga ima depresija, le manjše število onkoloških bolnikov dobiva ustrezno antidepresivno terapijo. Pogost problem pri onkoloških bolnikih je tudi nespečnost. V primeru, ko je ta izrazitejša narave, se lahko uporabijo nekateri antidepresivi, ki v nižjih odmerkih uredijo spanje, hkrati pa izboljšajo razpoloženje, kot so mirtazapin, trazodon ali agomelatin, v poštevek pa pridejo tudi kratko delujoči hipnotiki, kot so oksazepam, klometiazol ali zolpidem, ki ne povzročajo dnevne sedacije.

Pri izbiri antidepresivov je treba paziti na sočasne interakcije med njimi in onkološkimi zdravili, kot npr. sočasna uporaba tamoksifena in nekaterih SSRI (paroksiten, fluoksetin) ali bupropiona, ker zmanjšujejo njegov učinek z inhibicijo encima CYP 2D6.

Kronični stres postane del vsakodnevnega življenja z občutki žalosti, strahu, napetosti, premlevanja, jeze, izgube itd. Večina oseb se bo uspešno prilagodila na to stanje s podporo in pomočjo drugih oseb v nekaj dneh ali tednih, skoraj tretjina bolnikov pa bo razvila simptomatiko depresivne bolezni. Zlasti bolečina, ki se pojavi pri onkološki bolezni, je v ozki povezavi z depresijo in samomorom. Bolniki bolečino povezujejo z napredovanjem in stopnjevanjem bolezni, zato jo je treba čim prej zdraviti (32). Depresija, ki je navzoča pred razvojem maligne bolezni, je povezana z večjo pogostostjo le te in je pri depresivnih bolnikih večja verjetnost razvoja onkoloških bolezni, zlasti pri kadicah (33).

ZAKLJUČEK

Depresija je pogosta spremljevalka malignih bolezni. Vpliva na višjo stopnjo smrtnosti in obolevnosti ter na slabšo učinkovitost onkološke terapije, predvsem zaradi slabšega sodelovanja bolnikov v zdravljenju. Z ustrezno uporabo antidepresivov in psihoterapevtsko obravnavo, s čimer dosežemo odpravo ali izboljšanje depresije, se pozitivno vpliva tudi na potek onkološke bolezni in se posredno izboljša učinkovitost onkološke terapije. Izbrati je treba ustrezen antidepresiv, ki učinkuje na vodilno simptomatiko depresije in celo na nekatere simptome maligne bolezni (bolečina, občutki slabosti). V teh primerih so učinkovitejši antidepresivi s kompleksnejšim načinom učinkovanja (iz skupin SNRI, NASSA), če pa so prevladujoči simptomi anksioznost, premlevanja, obup in avtoagresivne misli, pa antidepresivi iz skupine SSRI.

LITERATURA

1. Dauchy S, Dobeault S. Depression in cancer patients. *EJC* 2013; 11 (2): 205–215.
2. Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije. Mednarodna klasifikacija bolezni 10. Revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije 1995: 317–380.
3. Laursen M, Musliner KL, Benzons ME et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016; 193: 203–207.
4. Rush AJ, Zimmerman M, Wisinewski SR et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *J Affect Disord* 2005; 87 (1): 43–55.
5. Di Matteo RM, Lepper SH, Croughon TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Int Med* 2000; 160 (14): 2101–2107.
6. Breitbart W. Cancer, pain and suicide. In: *Advances in Pain Research and Therapy*. Eds. Foley KM ed. New York: Raven Press 1990: 399–412.
7. Van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psych* 2004; 28 (5): 891–907.
8. Hammen C. Stress and depression. *Am Rev Clin Psychol* 2005; 1: 293–319.
9. Wurtman J. Genes, stress and depression. *Psychol Med* 2005; 35 (5): 16–19.
10. Stahl SM. Are mood disorder progressive? In: *Stahl SM. Essential Psychopharmacology 2008*. Cambridge-New York-Melbourne-Madrid-Cape Town-Singapore-Delhi-Sao Paulo: Cambridge University Press: 470–473.
11. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (11): 989–991.
12. Penninx BWH, Milaneschi J, Lomers F, Vogelzangs N. *BMC Medicine* 2013; 11: 129.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Association, 2013: 155–164.
14. Mattillo S, Filion KB, Genert J et al. The metabolic syndroms and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132.
15. Simon GE, Von Korff M, Pucinelli M et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 1329–35.
16. Kleiber B, Jain S, Trivedi MH. Depression and pain. *Psychiatry* 2005; 2 (5): 12–18.
17. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. Physical symptoms in primary care: predictor of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3 (9): 774–779.
18. Lam WR, Kennedy SH, Mc Intyre RS et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects of psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014; 59 (12): 649–654.
19. Leonard B. Clinical implications of mechanisms of actions of antidepressants. *Adv Psych Treatment* 2000; 6 (3): 178–186.
20. Nutt D. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (suppl E1): 4–7.

21. Thase ME. Are SNRI more effective than SSRI? A review of the current state of controversy. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41 (2): 58–85.
22. Papakostas GI, Thase ME, Fava M et al. Are antidepressant drugs combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than selective serotonin reuptake inhibitors in therapy major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 11: 1217–1227.
23. Terzič D. Antidepresivi in zdravljenje depresij z antidepresivi. *Pharmaswiss, d. o. o.* 2007; 7–23.
24. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncology* 2012; 30: 1187–1190.
25. Hopko DR, Bell JL. The phenomenology and screening of clinical depression in cancer patients. *J Clin Oncology* 2008; 26: 31–51.
26. Galiese L, Gauthia LR. Cancer pain and depression: a systematic review of age related patterns. *Pain Res Manage* 2007; 12: 205–211.
27. Misono S, Weiss NS, Ganss GR et al. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncology* 2008; 26: 4705–4707.
28. Satin JR, Linden W, Philips MJ. Depression as a predictor of disease, progression and mortality in cancer patients; a meta analysis. *Cancer* 2009; 115: 5349–5361.
29. Linden W, Vidermeier A, Mackenzie , R Greig D. Anxiety and depression after diagnosis: prevalence rates by cancer types, gender and age. *J Affect Disord* 2012; 141: 343–351.
30. Raison CR, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
31. Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC. Change in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period. *Cancer* 1990; 65 (4): 1048–1053.
32. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J et al. The prevalence psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751–757.
33. Linkus RW, Comstock GW. Depressed mood and development of cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (5): 962–72.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA **80** let
years

Jubilejno leto Onkološkega inštituta Ljubljana

Onkološki inštitut Ljubljana praznuje letos 80 let delovanja. V vseh teh letih je postal vodilna državna ustanova za celostno obravnavo rakavih bolnikov v Sloveniji. Kot edini celovit onkološki center s sodobnim, multidisciplinarnim in visoko strokovnim pristopom izpolnjuje svoje poslanstvo pri izvajanju, vodenju in nadzoru zdravljenja raka v državi. Z mnogimi povezavami se vključuje tudi v mednarodne mreže onkoloških centrov, poleg tega pa predstavlja učno bazo za številne fakultete. Izvaja stalno izobraževanje zdravnikov, organizira strokovne in znanstvene posvete ter je tudi osrednja institucija za predklinične in klinične raziskave.

Ob praznovanju jubileja napovedujemo

Znanstveni simpozij

Onkološki inštitut danes in jutri

23. novembra 2018 ob 10.00 uri

z udeležbo vrhunskih

domačih in tujih strokovnjakov

s področja onkologije.

Psihoonkološka obravnava bolnika z rakom

Psycho-oncology care in cancer patients

Škufca Smrdel Andreja Cirila¹, Rojec Mirjam¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: mag. Andreja C. Škufca Smrdel, univ.dipl.psih., spec. klin. psih.
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: askufca@onko-i.si
Poslano / Received: 18.04.2018
Sprejeto / Accepted: 06.05.2018
doi:10.25670/oi2018-008on

IZVLEČEK

Ob porastu števila onkoloških bolnikov, vse daljšem preživetju in vse večji ozaveščenosti o pomenu duševnega zdravja je psihoonkološka obravnava pomemben del celostne obravnave bolnikov z rakom. Oddelek za psihoonkologijo deluje na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1984 in zagotavlja psihoonkološko obravnavo tako bolnikom kot tudi njihovim svojcem. Kognitivno vedenjska terapija in suportivna psihoterapija sta najpogostejši terapevtski modaliteti individualnega in skupinskega terapevtskega dela z bolniki z rakom. Pravočasno prepoznavanje duševnih stisk in dostopnost psihoonkološke obravnave pa še vedno ostajata izziv.

Ključne besede: duševna stiska, psihoonkologija, klinično-psihološka obravnava

ABSTRACT

With the increase of cancer incidence, prolonged survival, and a rising awareness about the importance of mental wellbeing, psycho-oncology care presents an important part of comprehensive cancer patient treatment. The Department of Psycho-Oncology at the Institute of Oncology Ljubljana was established in 1984 to provide psycho-oncology care to patients and their relatives. Behavioural cognitive therapy and supportive therapy are the most common therapeutic modalities used in individual and group treatment of cancer patients. Nevertheless, timely recognition of psychological distress and the availability of psycho-oncology treatment remain a challenge.

Keywords: psychological distress, psycho-oncology, clinical-psychological treatment

DUŠEVNA STISKA PRI BOLNIKI Z RAKOM

Rak je bolezen, ki nenadno in nepričakovano poseže v življenje posameznika in njegove družine ter globoko zaznamuje mnoga področja življenja. Obremenjujoča čustva (strah, žalost, jeza) in misli («zakaj jaz» in »kaj, če«, ki se pojavljajo ter so sestavni del spoprijemanja z boleznijo in zdravljenjem, zaobjamemo z besedo duševna stiska (angl. distress). Duševno stisko opredelimo kot »neprijetno čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo, ki bolnike ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu pa do ovirajočih problemov, kot so velika depresija, anksioznost, panika in občutek izoliranosti« (1).

Raziskave kažejo, da 20 do 40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja pomembno duševno stisko. Kar 50 % bolnikov doživlja stisko, ki zadošča kriterijem psihiatrične motnje. Najpogosteje zasledimo prilagoditvene motnje, s katerimi se sooča več kot dve tretjini bolnikov. Pogoste pa so tudi depresivne motnje (10 do 15 %) in deliriji (10 %) (2). Velika nemška študija Mehnertove in sod. je pokazala 4-tedensko prevalenco duševne motnje pri 31,8 % bolnikov, pri čemer so bile v ospredju anksiozne motnje (11,5 %), prilagoditvena (11,1 %) in razpoloženijske motnje (6,5 %) (3).

Živeti z diagnozo rak pomeni živeti s strahom pred ponovitvijo bolezni. O strahu različne intenzitete poroča 39 do 97 %

bolnikov, pri čemer 15 % intenziteto opredeli kot zelo visoko (4). Strah, vezan na ponovitev bolezni, se pomembno stopnjuje ob vsakem kontrolnem pregledu, pa tudi ob vsaki spremembi telesne zaznave. Bolj izrazit je tudi ob boleznih in smrtih v socialnem okolju ali ob načrtovanju prihodnosti (5). Pomemben vir stisk je tudi spremenjena telesna samopodoba, pri čemer bolnikom ni pomemben zgolj videz, pač pa tudi delovanje in doživljanje lastnega telesa. Tako npr. po zdravljenju raka dojke na telesno samopodobo, poleg posledic kirurškega posega, pomembno vplivajo tudi posledice systemskega zdravljenja (6). Kot pomemben vir stiske bolniki pogosto navajajo spoprijemanje z utrudljivostjo in zmanjšano sposobnostjo delovanja, menopavzalne težave, kot so vročinski oblivi ter posledična nespečnost, kognitivne motnje, povečana telesna teža in težave na področju spolnosti (7). Stisko dodatno stopnjuje psihosocialna in poklicna rehabilitacija po zaključenem zdravljenju raka.

Z globljo stisko se lahko bolnik sooča v katerem koli obdobju zdravljenja in rehabilitacije. Posebno ranljivi pa so v obdobjih, kot so npr. obdobja sprejemanja odločitev o zdravljenju, čakanja na začetek zdravljenja, spreminjanja načina zdravljenja in ob napredovanju bolezni (1). Velikokrat je spregledano, da se stiska bolnikov pogosto pomembno stopnjuje tudi v obdobju po zaključenem zdravljenju.

PSIHOONKOLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKOM

Skrb za psihosocialne potrebe bolnikov z rakom je skrb vseh zdravstvenih delavcev. Najpomembnejši elementi skrbi so empatičen odnos, dobra komunikacija, ustrezno informiranje in osnovna čustvena podpora. Bolnikom v globljih stiskah pa je treba zagotoviti specializirano psihoonkološko obravnavo.

Psihoonkologija oz. psihosocialna onkologija se ukvarja s psihosocialnimi, vedenjskimi, duhovnimi in eksistencialnimi dimenzijami na poti zdravljenja bolnikov z rakom in njihovih bližnjih. Omenjeno področje se je skupaj z razvojem medicinske znanosti začelo intenzivno razvijati po letu 1970, ko je poleg vprašanja preživetja v ospredje stopalo vprašanje kakovosti življenja (8). V preteklih letih so v kliničnih študijah dokazali, da psihoterapevtske intervencije pomembno zmanjšujejo duševno stisko bolnikov, prispevajo k višji kakovosti življenja in pomagajo pri obvladovanju simptomov, kot so bolečina, utrudljivost, nespečnost. Pri tem je najpogosteje uporabljena in najbolj raziskana terapevtska modaliteta kognitivno vedenjske terapije (9).

Oddelek za psihoonkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje že od leta 1984 (10). V klinično-psihološko obravnavo bolnika napoti družinski zdravnik ali lečeči onkolog. V primeru globljih stisk, kjer je poleg psihoterapevtskih intervencij indicirana tudi psihofarmakoterapija oz. psihiatrična obravnavo, bolniki slednjo poiščejo v lokalnih zdravstvenih ustanovah.

Poleg ambulantne klinično-psihološke dejavnosti obsežen del našega dela zajema tudi obravnavo hospitaliziranih bolnikov. Dostopna psihološka podpora hospitaliziranim bolnikom in njihovim svojcem je še posebej pomembna, saj gre večinoma za psihološke krizne intervencije ob večjih zapletih bolezni in v paliativni oskrbi.

V klinično-psihološko obravnavo se bolniki, pa tudi njihovi svojci, vključujejo ob zelo različnih duševnih stiskah. Bolezen je pri nekaterih prelomna situacija, ko poiščejo pomoč za težave, s katerimi so se spoprijemali tudi že prej, kot so npr. partnerske težave, odvisnosti ali različni nefunkcionalni vzorci v življenju. Vsebine, povezane s spoprijemanjem z boleznijo, pa so lahko specifične tudi glede na obdobje zdravljenja oz. okrevanja. Najpogostejše vsebine iz klinične prakse so povzete v Tabeli 1.

Po uvodnem individualnem pogovoru se glede na izražene psihične težave z bolnikom dogovorimo za eno od oblik klinično-psihološke obravnave:

- Individualna klinično-psihološka obravnavo zajema krizne intervencije, suportivne klinično-psihološke obravnave, klinično-psihološke obravnave po vedenjsko kognitivni terapiji, klinično-psihološke preglede in klinično-psihološka svetovanja.
- Skupinska psihoterapevtska obravnavo je običajno namenjena bolnikom po zaključenem specifičnem onkološkem zdravljenju. Izvajamo dve obliki, obe pa sodita med najpogostejše uporabljene terapevtske modalitete pri delu z bolniki z rakom:
 - Skupinska obravnavo po kognitivno vedenjski terapiji (zaprte skupine, strukturirane, potekajo enkrat tedensko, običajno 9 srečanj) je usmerjena v obvladovanje strahu pred ponovitvijo bolezni, nespečnost in spoprijemanje s posledicami bolezni ter zdravljenja. Zajema tudi učenje sprostitvenih tehnik in čuječnosti, delo na izražanju čustev ter asertivnosti. Vseskozi nudimo tudi podporo funkcionalnim mehanizmom spoprijemanja s stresnimi situacijami.
 - Skupinska suportivna psihoterapija (polodprte skupine, manj strukturirane, potekajo enkrat mesečno) je namenjena vsebinam, kot so strah pred ponovitvijo bolezni in spoprijemanje s stranskimi učinki. Naslavljamo spremembe v družinskih in drugih odnosih ter se

posvečamo spoprijemanju s stresnimi situacijami in spremembam v vedenjskih vzorcih (vmesna in bazična prepričanja o sebi, drugih ljudeh, svetu, bolezni). Pomembni elementi psihoterapije so tudi doživljanje varnosti, kontrole, ranljivosti in minljivosti.

V letu 2018 smo pričeli s skupinami po kognitivno vedenjski terapiji, specifično usmerjenimi v nefarmakološke metode obvladovanja nespečnosti. Načrtujemo pa tudi suportivno psihoterapevtsko skupino za bolnike z metastatsko boleznijo.

Pri zagotavljanju psihoonkološke obravnave se zdravstveni delavci spoprijemajo z dvema izzivoma. Prvi je pravočasno prepoznati bolnike, ki doživljajo globljo stisko. Raziskave kažejo, da velik delež bolnikov v stiski ostaja neprepoznan, kar povezujejo s tem, da zdravstveni delavci podcenjujejo stisko oz. pričakujejo, da bo o njej bolnik sam spregovoril (11, 12). V svetu so zato ponekod razširjeni programi presejanja čustvene stiske s pomočjo različnih vprašalnikov. Najpogosteje je v uporabi orodje »Duševna stiska kot 6. vitalni znak«, kjer bolniki lastno doživljanje stiske ocenjujejo na 10-stopenjski lestvici (13). Drugi izziv je zagotoviti dostopnost psihoonkološke obravnave, kar je obenem pogoj za uspeh presejalnih programov (14).

Kljub širjenju klinično-psihološke službe na področju psihoonkologije dostopnost le te še vedno ostaja izziv. Nekatere bolnišnice,

Tabela 1: Prikaz najpogostejših psihičnih težav v klinično-psiholoških obravnavah bolnikov z rakom, glede na obdobje zdravljenja

Najpogostejše vsebine v klinično-psihološki obravnavi, v vseh obdobjih bolezni in zdravljenja

- Strah pred ponovitvijo / nadaljnjim potekom bolezni, anksioznost, depresivnost.
- Spoprijemanje s telesnimi težavami, neželenimi učinki zdravljenja, posledicami zdravljenja.
- Stiske v partnerstvu, družinskih odnosih, drugih socialnih odnosih.

Vsebine v klinično-psihološki obravnavi, vezane na obdobje bolezni in zdravljenja

Obdobje pred začetkom zdravljenja

- Akutna stresna reakcija ob spoprijemanju z diagnozo.
- Sprejemanje odločitve glede zdravljenja, strah pred zdravljenjem / stranskimi učinki.
- Komunikacija o bolezni (posebej komunikacija z otroki).

Obdobje med zdravljenjem

- Anksiozne reakcije ob obsevanju.

Obdobje po zaključku zdravljenja

- Stiska ob spoprijemanju s posledicami bolezni / zdravljenja, v ospredju so menopavzalne težave, nespečnost, spremenjena telesna podoba, zmanjšana zmogljivost funkcioniranja, težave na področju spolnosti.
- Kognitivne težave, utrudljivost.
- Stiska ob poklicni rehabilitaciji.
- Težave v psihosocialni rehabilitaciji, medosebnih odnosih.

Obdobje suma na ponovitev bolezni, ponovno zdravljenje bolezni in paliativna oskrba

- Sprejemanje odločitve glede zdravljenja.

ki prav tako obravnavajo bolnike z rakom, namreč (še) nimajo vzpostavljene klinično-psihološke obravnave. Psihiatrična oskrba je v sodelovanju z lokalnimi zdravstvenimi ustanovami običajno zagotovljena v obliki konziliarne službe. Dostopnost klinično-psihološke obravnave pa ni izziv zgolj na sekundarnem in terciarnem nivoju zdravstvene dejavnosti, saj se s pomanjkanjem kliničnih psihologov sooča tudi primarni nivo zdravstvene mreže.

VLOGA NEVLADNIH ORGANIZACIJ V PSIHOSOCIALNI PODPORI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Ob spoprijemanju z boleznijo so lahko bolnikom v veliko pomoč tudi programi nevladnih organizacij oz. društev bolnikov, ki imajo v Sloveniji bogato in dolgo tradicijo delovanja. Slednji niso nadomestilo za (žal mnogokrat omejeno dostopne) psihoonkološke programe znotraj zdravstvenega sistema, so pa pomemben dodaten vir podpore bolnikom. Princip samopomoči temelji na tem, da si ljudje s podobno izkušnjo bolezni in podobnimi težavami lažje zaupajo svoje stiske ter si ob izmenjavi izkušenj nudijo oporo. Društva bolnikov so največkrat organizirana po vrsti obolenj. Omenjene organizacije razvijajo programe organizirane samopomoči in svetovanja, pripravljajo programe telesne vadbe ter izdajajo publikacije. O bolezni ozaveščajo tako bolnike in svojece kot tudi širšo javnost, pomembno poslanstvo pa sta tudi zagovornišтво in sodelovanje s snovalci zdravstvene politike.

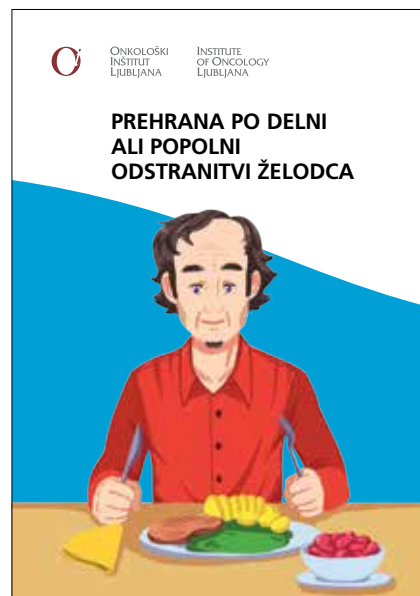
Na spletni strani Državnega programa obvladovanja raka je mogoče dostopati do preglednice s seznamom društev, ki delujejo na področju raka (15). Spletna stran pa ne odseva nujno najbolj aktualnega seznama društev, saj se ob aktivnem delovanju in nastajanju novih društev seznam spreminja hitreje kot ga je moč posodobljati.

LITERATURA

1. NCCN. Distress Management. NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guid. 2014; 1–66.
2. Holland JC, Alici Y. Management of distress in cancer patients. *J Support Oncol.* 2010; 8(1): 4–12.
3. Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014; 32(31): 3540–6.
4. Simard S, Thewes B, Humphris G, Dixon M, Hayden C, Mireskandari S, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv.* 2013; 7(3): 300–22.
5. Johnson Vickberg SM. Fears about breast cancer recurrence: *Cancer Pract.* 2001; 9(5): 237–43.
6. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Toftthagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancer Nurs.* 2016; 39(1): E39–58.
7. Škufca-Smrđel AC. Psihosocialne razsežnosti rakave bolezni ter kakovost življenja pri bolnikih z rakom; Rakave bolezni v Sloveniji - 44. skupščina Slovenskega zdravniškega društva. *Zdrav Vest - 2007;* 827–831.
8. Holland JC, Weis Weiler T. Introduction; History of PSycho-Oncology. V: Holland JC, Breitbart WS, Butow PN, Jacobsen PB, Loscalzo MJ, McCorkle R, uredniki. *Psycho-oncology* (3rd ed.). Oxford: University Press. 2015: 26–36.
9. Cobeanu O, David D. Alleviation of Side Effects and Distress in Breast Cancer Patients by Cognitive-Behavioral Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Psychol Med Settings.* 2018 [Epub ahead of print]; Pridobljeno 13. 2. 2018 s spletne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480435>
10. Vegelj Pirc M, Skufca AC. Psihoonkologija. V: Velepč M, Skela-Savič B, urednik. *Priročnik iz onkološke zdravstvene nege.* Ljubljana: Onkološki inštitut. 2000, 217–226.
11. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2001; 84(8): 1011–5.
12. Söllner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *Br J Cancer.* 2001; 84(2): 179–85.
13. Bultz BD. Guide to implementing screening for distress, the 6th vital sign: Background, recommendations, and implementation. *Cancer Journey Action Gr.* 2009; 4–43.
14. Mitchell AJ. Screening for cancer-related distress: When is implementation successful and when is it unsuccessful? *Acta Oncol.* 2013; 52(2): 216–24.
15. Nevladne organizacije - DPOR. Pridobljeno 15. 7. 2016 s spletne strani: http://www.dpor.si/?page_id=36

Knjižice o prehrani za bolnike z rakom

Multi-disciplinarna ekipa enote za klinično prehrano Onkološkega inštituta Ljubljane je izdala pet knjižic, ki obsegajo najnovejša spoznanja o klinični prehrani ter tako dodatno pripomorejo k izvajanju ustrezne prehranske podpore pri zdravljenju bolnikov z rakom in pri zdravljenju tistih bolnikov, ki imajo težave s požiranjem, bolnikov s stomo in bolnikov po operaciji želodca. Namenjene so bolnikom in njihovim svojcem kot tudi strokovnim sodelavcem pri prehranskem svetovanju bolnikom.



www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/publikacije/

Ocena delazmožnosti onkoloških bolnikov – pogled specialista družinske medicine in specialista medicine dela, prometa in športa

Work ability assessment of cancer patients – a family doctor's view and a occupational medicine doctor's view

Pekarovič Džakulin Vesna

Korespondenca : Vesna Pekarovič Džakulin, dr.med., spec.
Diagnostični center Šentjur, Ulica Dušana Kvedra 27, 3230 Šentjur
E-mail: vesna.pekarovic@dc-sentjur.si
Poslano / Received: 08.04.2018
Sprejeto / Accepted: 16.4.2018
doi:10.25670/oi2018-009on

IZVLEČEK

Rak spada med najpogostejše bolezni našega časa. V Sloveniji vsako leto zbolijo za rakom že okoli 13.500 ljudi. S starostjo se nevarnost bolezni povečuje. Toda, ne pozabimo, med nami živi okoli sto tisoč bolnikov in bolnic z rakom, kar pomeni, da rak ni več smrtna, ampak kronična bolezen. Prav staranje prebivalstva in podaljševanje delovne dobe pa nas postavljata pred pomembno dilemo o tem, ali je delo za »onkološkega« bolnika škodljivo ali pa morda celo koristno. Delo lahko človeku predstavlja pomemben del samospoštovanja, mu nudi socialno okolje in finančni zaslužek, kar je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja in rehabilitacije. Ocenjevanje delazmožnosti bolnika, ki je prebolel raka, je za zdravnika pogosto težavno, saj se mora odločati med dostopnimi objektivnimi medicinskimi izvidi in posameznikovim osebnim doživljanjem bolezni ter njegovimi pričakovanji.

Ključne besede: bolnik z rakom, vračanje na delo, zmožnost za delo, ocenjevanje delazmožnosti

ABSTRACT

Cancer is among the most common diseases of our time. Each year, about 13.500 people get cancer in Slovenia. The risk of disease increases with age. There are about 100.000 cancer survivors living in Slovenia, meaning cancer can no longer be considered a mortal disease but rather a chronic illness. Population aging and the prolonging length of service put us before a dilemma whether work is harmful or beneficial to a cancer patient. Work is often viewed as an important component of one's self-esteem, a source of social support, and a means of financial income. As work remains a goal for some patients, it requires direct attention by the providers of treatment and rehabilitation. Assessing work ability in cancer survivors is often difficult for a physician because they must decide between the available objective medical records and the individual's perception of and expectations for the disease.

Keywords: cancer patient, return to work, work ability, assessing work ability

1. UVOD

Če pogledamo z nekoliko širše perspektive, lahko ugotovimo, da med temeljna izhodišča za zdravje spadajo mir, ustrezno bivanje, prehrana, izobraževanje, socialna pravičnost in tudi zmožnost za delo (2).

Delazmožnost je opredeljena kot zmožnost posameznika, da uspešno opravlja svoj poklic s polnim delovnim učinkom in brez škode za svoje zdravje. Na delazmožnost vplivajo psihične in telesne lastnosti posameznika, bolezni in obremenitve delovnega

mesta. Ocenjevanje delazmožnosti bolnika je za zdravnika pogosto težavno, saj se mora odločati med dostopnimi objektivnimi medicinskimi izvidi in posameznikovim osebnim doživljanjem bolezni ter njegovimi pričakovanji (2).

Zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in usmerjene terapije so danes bolniki z rakom, bolj kot kadarkoli prej, zmožni za delo med ali pa takoj po koncu primarnega zdravljenja. Kljub temu, da rak ostaja življenje ogrožajoča diagnoza, živi več bolnikov dlje in bolj polna življenja kot v preteklosti. Poimenovanje »bolj

polna življenja« pomeni, da ostaja nekaterim bolnikom delo eden izmed ciljev njihovega življenja, zato je treba posebno pozornost nameniti pravočasnemu vračanju na delo. Delo pomembno vpliva na človekovo samozavest, je vir socialne podpore, finančnega zaslužka, z delom se lahko zamoti pred obremenjujočimi mislimi in si ponovno zapolni življenje s smiselnimi cilji in dosežki (3).

V več študijah je bilo dokazano, da ima lahko dolg bolniški stalež resne dolgoročne posledice na delazmožnost bolnika, izguba službe pa vpliva na pomembno poslabšanje psihičnega in fizičnega zdravja ter na povečanje umrljivosti (4, 5).

Znani so številni dejavniki, tako na strani delavca kot delodajalca, ki napovedujejo podaljšano nezmožnost za delo (6):

- Percepcija, da gre za fizično naporno delo.
- Percepcija, da dela ni možno prilagajati.
- Stresno, psihično naporno delo.
- Pomanjkanje razumevanja od sodelavcev in vodij.
- Nezadovoljstvo z delom.
- Pričakovanje slabega okrevanja po bolezni.
- Strah pred ponovitvijo bolezni.
- Minimalna možnost prilagajanja delovnega mesta in postopnega vračanja na delo.
- Ročno delo, pomembne biomehanske zahteve, ki jih ni možno začasno spremeniti.
- Izmensko delo, delo ob koncih tedna.
- Nezainteresiranost delodajalcev.

V metaanalizi, ki so jo opravili leta 2009, so želeli ugotoviti povezavo med bolniki, ki so preboleli raka, in njihovimi zaposlitvenimi statusi. V analizo so vključili 36 študij in 20.366 bolnikov, ki so preboleli raka. V kontrolno skupino je bilo vključenih 157.603 zdravih oseb. Pri tem je bilo 16 študij opravljenih v ZDA, 15 v Evropi in 5 drugje. Ugotovili so, da so bili bolniki, ki so preboleli raka, bolj verjetno nezaposleni kot osebe v kontrolni skupini (33,8 % proti 15,2 %; skupno relativno tveganje 1,37; 95 % CI, 1,21–1,55). Nezaposlenost je bila večja v skupini bolnic, ki so prebolele rak dojke v primerjavi s kontrolno skupino (35,6 % proti 31,7 %; skupno relativno tveganje 1,28; 95 % CI, 1,11–1,49), pri bolnikih z gastrointestinalnim rakom (48,8 % proti 33,4 %; skupno relativno tveganje 1,44; 95 % CI, 1,02–2,05) in pri bolnicah z rakom rodil (49,1 % proti 38,3 %; skupno relativno tveganje 1,28; 95 % CI, 1,17–1,40). Stopnja nezaposlenosti ni bila večja pri bolnikih s hematološkim rakom (30,6 % proti 23,7 %; skupno relativno tveganje 1,41; 95 % CI, 0,95–2,09), z rakom prostate (39,4 % proti 27,1 %; skupno relativno tveganje 1,11; 95 % CI, 1,00–1,25) ali rakom testisov (18,5 % proti 18,1 %; skupno relativno tveganje 0,94; 95 % CI, 0,74–1,20). Po prilagoditvi glede diagnoze, starosti bolnikov in ozadja tveganja za nezaposlenost je bilo tveganje za nezaposlenost v Evropi in ZDA zelo podobno (7).

Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi dela pri bolnikih z rakom je v nekaterih zdravstvenih sistemih povezana z oblikami zdravstvenega zavarovanja in načinom plačevanja zdravstvene oskrbe, odvisna pa je tudi od vrste dela, zaslužka in socialnega položaja bolnika.

Pregled literature kaže, da sta nepodporno delovno okolje in ročno delo povezana z nižjo stopnjo vračanja bolnika na delo. Poleg stopnje vračanja bolnika na delo pa je treba upoštevati tudi pojav problemov, ki so povezani z delom, kot so zaupanje bolnika v svojo delazmožnost, spremembe v delovni učinkovitosti in verjetnost, da bo bolnik vztrajal pri delu ob pojavu akutnih, kroničnih ter poznih stranskih učinkov raka in zdravljenja (3).

2. DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DELAZMOŽNOST ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Pri zdravstveni obravnavi bolnika z rakom se je pomembno zavedati pomena dela za človeka in v anamnezi bolniku postaviti tudi več vprašanj v povezavi z njegovim delom. Na takšen način lahko izvemo, kakšna so pričakovanja in strahovi bolnikov v povezavi z delom in tudi z njihovo prihodnostjo.

V eni redkih prospektivnih študij s tega področja so identificirali nekaj neodvisnih dejavnikov tveganja, povezanih z neuspešnim vračanjem na delo pri bolnikih z rakom pljuč, rakom centralnega živčnega sistema, hematološkim rakom, limfomi ter rakom glave in vratu. Med njimi so bili izpostavljenost kemoterapiji in radioterapiji, hujša utrudljivost, stiska, starost nad 50 let, naporno fizično delo, nizka ocena lastne delazmožnosti, bolniški stalež krajši od 12 tednov, majhen občutek pripadnosti podjetju, prepričanje, da delo za njih ni normalno stanje in odsotnost pogoste komunikacije z nadrejenimi (8).

Percepcija bolnikov, ki so preboleli raka, o zmanjšani delazmožnosti je povezana z visoko stopnjo anksioznosti, s komorbidnostjo in s kemoterapijo (9, 10).

Na drugi strani je percepcija bolnikov, ki so preboleli raka, o boljši delazmožnosti povezana z veliko predanostjo delovni organizaciji in dobro socialno podporo pri delu (11).

3. VRAČANJE NA DELO

V študiji bolnic po mastektomiji so navedli, da ima lahko samo enostavno svetovanje specializirane medicinske sestre o pomembnosti vračanja na delo, skupaj s socialnimi aktivnostmi in nasveti o telesni aktivnosti pomemben vpliv na stopnjo vračanja na delo (skupina s svetovanjem 76 %, kontrolna skupina 54 %) (12).

V Sloveniji ima specialist družinske medicine oz. zdravnik splošne medicine osrednjo in dolgoročno vlogo pri vodenju svojih bolnikov z rakom.

Začasno nezmožnost za delo ločimo na absolutno nezmožnost za delo, ki je posledica narave bolezni in ni odvisna od obremenitev na delovnem mestu, in na relativno nezmožnost za delo, ki je odvisna od delovnega mesta. Trajna nezmožnost za delo pomeni invalidnost, ki je lahko različnih stopenj.

Pri ocenjevanju zmožnosti za delo nastopa osebni zdravnik kot izvedenec, specialisti ožje stroke (onkologi, kirurgi, medicinci dela ...) pa kot svetovalci. Če osebni zdravnik meni, da zavarovanec po 30 dneh še vedno ni sposoben za svoje delo, mora poslati predlog imenovanemu zdravniku, ki z odločbo podaljšuje bolniški stalež. V primeru trajne nezmožnosti za delo ali bolniškega staleža, ki je daljši kot eno leto, je treba bolnika napotiti na invalidsko komisijo.

Vrnitev v delovno okolje lahko bolnikom predstavlja eno od potrditev, da so preboleli raka, zato bo v nadaljevanju predstavljen eden od možnih praktičnih pristopov za optimizacijo dela (Tabela 1) (3).

Tabela 1: Praktičen pristop za optimizacijo dela pri bolnikih, ki so preboleli raka

Rdeče zastavice	Ocena		Napotitev
<ul style="list-style-type: none"> • Starost nad 50 let • Komorbidnost • Negativna percepcija zdravja • Simptomi: <ul style="list-style-type: none"> - Kognitivna okvara - Depresija - Bolečina - Omejitve pri fizičnih aktivnostih - Utrujenost - Vročinski valovi • Slabo duševno zdravje • Slabo počutje • Nizka socialna podpora • Nizka vitalnost 	<ul style="list-style-type: none"> • Ali bi radi delali? • Ali so pričakovanja glede dela nerealna? • Ali ovire za delo pomenijo velik problem? • Ali so sposobnosti spoprijemanja s težavami in uporabe virov pomoči nezadostne? 	DA	<ul style="list-style-type: none"> • Specializirana medicinska sestra • Klinični psiholog • Nevropsiholog • Fizioterapevt • Delovni terapevt • Svetovalec za poklicno rehabilitacijo • Komplementarna podpora • Pravni svetovalec • Vodja primera • Bolnikov pooblaščenec
		NE	Odložitev aktivnosti na naslednji obisk

4. OCENJEVANJE DELAZMOŽNOSTI S STRANI MEDICINE DELA, PROMETA IN ŠPORTA

Delodajalec je najpogosteje napotovalec in plačnik pregleda pri specialistu medicine dela, prometa in športa. Izjema so napotitve na poklicno rehabilitacijo, ki potekajo v rehabilitacijskih centrih, kjer je glavna omejitev dolga čakalna doba. Pri odločanju o delazmožnosti morajo zdravniki odgovoriti na naslednja temeljna vprašanja (2):

- Ali delavec lahko dela na delovnem mestu brez nevarnosti, da bi s tem ogrožal zdravje in življenje sebe ali drugih?
- Ali se od delavca lahko pričakuje določen (s strani delodajalca) delovni učinek, ali pa bo njegovo delo oviralo delovni proces?
- Kako dolgo lahko pričakujemo delovno učinkovitost brez nevarnosti za okvaro zdravja?
- Ali lahko prilagajanje dela delavcu ali delavca delu izboljša njegovo delovno zmožnost?

Ko ocenjujemo delazmožnost bolnika moramo torej razmišljati o funkcionalnem stanju in toleranci bolnika na eni strani in o oceni tveganja ter možnih prilagoditvah delovnega mesta na drugi strani. Pri vsem tem je zelo pomembno usklajeno sodelovanje delodajalca, delavca, izbranega osebnega zdravnika, lečečih specialistov in medicince dela, ki morajo biti skupaj motivirani za uspešno vrnitev delavca nazaj na delo.

Pri bolnikih, ki so preboleli raka, so tveganja v povezavi z delom lahko posledica kemoterapije ali druge terapije. Če pri kliničnem pregledu ali z elektromiografijo potrdimo periferno nevropatijo, so pri bolniku lahko prisotne motnje ravnotežja, ki ga omejujejo pri delu na višini. V primeru zdravljenja s kortikosteroidi je lahko prišlo do nastanka osteoporoze, ki pomeni omejitev pri delu, kjer so nevarnosti padcev in pri dvigovanju težkih bremen. Ko gre za supresijo imunskega sistema so potrebne omejitve pri delu z bolnimi živalmi ali ljudmi in pri izpostavljenosti glivam (npr. vrtnarjenje). Kot posledica zdravljenja je lahko ostala rezidualna miopatija in je smiselna ocena rezidualne funkcijske kapacitete. V primerih kardiopulmonalne toksičnosti kemoterapije je pri bolniku možno opraviti obremenitveno testiranje za oceno telesne kondicije. Podobno negativen učinek na bolnikovo telesno zmogljivost imajo lahko nekateri operativni posegi (npr. pulmonektomija) in anemija. Nekoliko težje je oceniti prenašanje posledic terapije raka, ki se kažejo kot slabosti, bruhanje, driska, utrujenost in bolečine (3).

5. ZAKLJUČEK

Vsi zdravniki se morajo zavedati pomena dela za bolnika. Delo je lahko pomemben del rehabilitacije, ki pospešuje okrevanje po bolezni. Eden od ciljev rehabilitacije bolnikov z rakom bi tako morala biti tudi uspešna vrnitev na delo, ki je pogosto postopna in jo je treba skrbno načrtovati ter pri tem uporabiti pomoč multidisciplinarnega tima.

Z namenom, da bi lahko dosegli največjo funkcionalno sposobnost in produktivnost, je treba upoštevati tako posameznika kot tudi delovno mesto.

Ocenjevanje delazmožnosti bolnika, ki je prebolel raka, je za zdravnika pogosto težavno, saj se mora odločati med dostopnimi objektivnimi medicinskimi izvidi in posameznikovim osebnim doživljanjem bolezni ter njegovimi pričakovanji.

Ob vsem tem pa se je v realnem svetu treba zavedati, da zaradi različnih zavestnih ali pa tudi podzavestnih mehanizmov bolnik včasih dela ne doživlja več kot nekaj pozitivnega ali osrečujočega, temveč mu postane breme in tako pogosto verjame, da je delo vzrok nastanka njegove bolezni. To je še posebno značilno pri težaških in slabo plačanih delih, pri slabih medosebnih odnosih z nadrejenimi ali sodelavci, ki človeka telesno in psihično izčrpavajo (13).

LITERATURA

1. Pridobljeno 25. 4. 2018 s spletni strani: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=64699ef2-8270-4ea1-8642-7eac213238dc&groupId=11561
2. Bilban M. Medicina dela. Zavod za varstvo pri delu, Ljubljana; 1999.
3. Feuerstein M, Bruns GL. Hematology/Oncology. In Talmage JB, Melhorn JM, Hyman MH. AMA guides to the evaluation of work ability and return to work.-2nd ed., American Medical Association, Chicago, Illinois, 2011: 399–408.
4. Wallman et al. The prognosis for individuals on disability retirement: an 18-year mortality follow-up study of 6887 men and women sampled from the general population. *BMC Public Health* 2006.
5. Barth RJ, Roth VS. Health benefits of returning to work: review of literature. *Occup Environ Med Rep.* 2003.
6. Rinker J, Dinenberg RE, Zappsterra M, Pransky G. Disability management & Prevention. *Current Diagnosis & Treatment.* 5th ed. 2014; 51–62.
7. Feuerstein M, Bruns GL. Hematology/Oncology. In Talmage JB, Melhorn JM, Hyman MH. AMA guides to the evaluation of work ability and return to work.-2nd ed., American Medical Association, Chicago, Illinois, 2011: 399–408.
8. De Boer AGEM, Taskila T, Ojarjarvi A, van Dijk FJH, Verbeek JHAM. Cancer survivors and enemployment: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA.* 2009; 301(7): 753–762.
9. Verbeek J, de Boer A, Taskila T. Primary and occupational health care providers. In: Feuerstein M, ed. *Work and Cancer Survivors.* New York, NY: Springer; 2009.
10. Gudbergsson SB, Fossa SD, Dahl AA. A study of work changes due to cancer in tumor-free primary-treated cancer patients. A NOCWO Study. *Supportive Care in Cancer.* 2008; 16(10): 1163–1171.
11. Taskila T, Martikainen R, Hietanen P, Lindbohm ML. Comparative study of work ability between cancer survivors and their referents. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 914–920.
12. Maguire P, Brooke M, Tait C, Sellwood RR. The effect of counseling on physical and social recovery after mastectomy. *Clin Oncol.* 1983; 9: 319–324.
13. Bilban M in sod. Medicina dela za zdravnike družinske medicine. ZZZD Združenje za medicino dela, prometa in športa, Ljubljana; 2002.

Bolnik z rakom v procesu vračanja na delo (primer bolnice z rakom dojke)

Cancer patient in the process of returning back to work
(a case of a breast cancer patient)

Masten Cuznar Olivera

Korespondenca: mag. Olivera Masten Cuznar, dr. med, spec
Zavod za zdravstveno zavarovanje, Mala ulica 3, 1000 Ljubljana
E-mail: Olivera.Masten-Cuznar@zzzs.si
Poslano / Received: 03.04.2018
Sprejeto / Accepted: 09.05.2018
doi:10.25670/oi2018-010on

IZVLEČEK

Zgodnja diagnostika, nove terapevtske možnosti in uspešnejše zdravljenje raka so pripomogli tudi k temu, da se lahko večji delež bolnikov po zdravljenju raka vsaj deloma, če ne v celoti, vrne na delo. Za izvajalce zdravstvene oskrbe pomeni vrnitev na delo uspešen zaključek rehabilitacije, za bolnike in njihove bližnje pa boljše kakovost življenja. Avtorica članka na primeru začasne nezmožnosti za delo bolnice z rakom dojke predstavlja vračanje na delo po procesu zdravljenja in rehabilitacije. V zaključku razmišlja o tem, kaj je pomembno za terapevta in bolnika po zdravljenju raka.

Glavne besede: bolnik z rakom, rehabilitacija, vračanje na delo, imenovani zdravnik

ABSTRACT

Early diagnostics, new therapeutic methods and more successful treatment of cancer patients also enabled them to return to work at least partly if not completely. For healthcare providers return to work means successful rehabilitation and for the patient and his close once better quality of life. The author of the article is representing a case of a breast cancer patient who is on sick leave and is returning to work after the process of treatment and rehabilitation. In the conclusions, she is thinking about what is important for the therapist and for the patient after the cancer treatment.

Keywords: cancer patient, rehabilitation, return to work, medical assessor

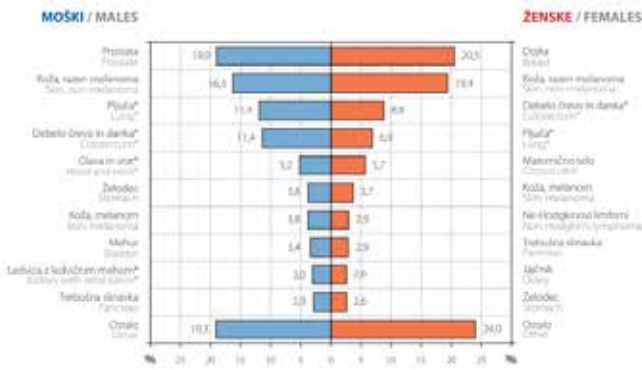
UVOD

Rak je drugi vodilni razlog smrtnosti v svetu. V letu 2014 je bilo v Združenih državah Amerike približno 14,5 milijona ljudi z rakom, projekcija za leto 2024 je 19 milijonov. Longitudinalna študija več kot 1 milijona bolnikov s 7 najpogostejšimi vrstami raka v letih 2005 do 2009 je v primerjavi z leti 1990 do 1994 pokazala izboljšanje preživetja za vse vrste raka, z izjemo raka jajčnikov (1-3). Nacionalni inštitut raka v Združenih državah Amerike je v letu 2016 med najpogostejše rake uvrstil: rak dojke, pljuč in sapnic, prostate, debelega črevesa in danke, mehurja, maligni melanom, non Hodgkinov limfom, rak ščitnice, ledvic, leukemijo, rak enodmetrija in trebušne slinavke (2).

Na razpolago je veliko dokazov o uspehih prevevne, sistematskega odkrivanja in zdravljenja raka ter njihovih neposrednih stroških, veliko manj pa je znanega o spremeljajoči škodi in stroških, ki zaradi nezmožnosti za delo prizadenjo obolele in tiste, ki skrbijo za njihovo nego. Ozdraveli oziroma preživeli morajo poskusiti polno zaživeti, kljub telesnim in psihičnim

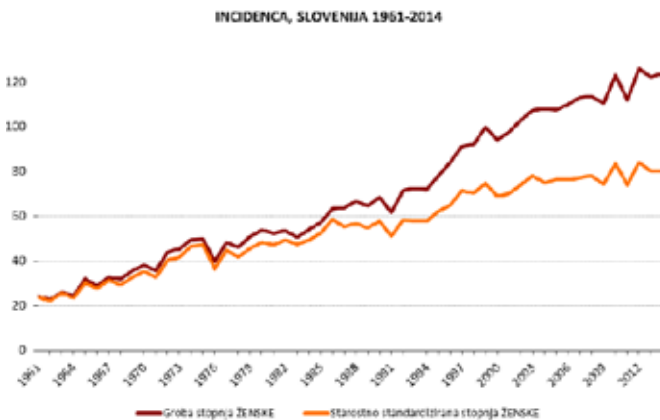
posledicam zdravljenja raka. Sistematični pregled, ki je zajel 62 študij, je osvetlil zmožnost za delo kot pogosto spregledano sestavino onkološkega zdravljenja. Ugotovljeni negativni dejavniki za vračanje na delo pri bolniku so progres bolezni in njena razširjenost, kognitivni in nevrološki deficit, slab psihični in psihofizični status, kemoterapija oziroma stranski učinki dopolnilnega zdravljenja. Svojci so vključeni v proces zdravljenja glede na intenzivnost stranskih učinkov zdravljenja pri bolniku preko organiziranja in izvajanja nege ter spremstva oziroma odsotnosti z dela (1).

Rak dojke je v svetovnem merilu po pogostnosti na prvem mestu med raki pri ženskah. Prizadene skoraj 1,5 milijona žensk vsako leto, v letu 2016 je zaradi raka dojke umrlo 570 000 žensk, kar predstavlja približno 15% vseh smrti zaradi raka med ženskami (4). Tudi po poročilu Onkološkega inštituta Slovenije za leto 2017 je bil rak dojke v letu 2014 na prvem mestu med raki pri ženskah v Sloveniji (Slika 1) (5).

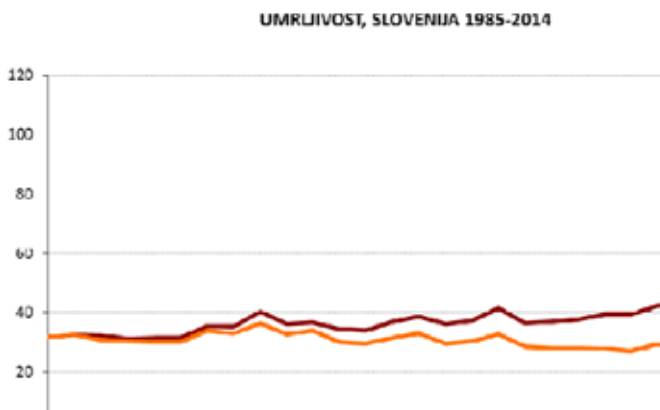


Slika 1: Najpogostejše lokacije raka in njihov odstotni delež po spolu, Slovenija 2014

Pomen raka dojke pokaže časovni trend grobe in standardizirane stopnje incidence ter mortalitete zaradi raka dojke na 100.000 prebivalc v letih od 1961 do 2014, ki ga predstavljata Slika 2 in Slika 3 (6).



Slika 2: INCIDENCA absolutno število vseh novih primerov raka v Sloveniji v enem letu



Slika 3: UMRLJIVOST pomeni število smrti zaradi raka v Sloveniji v enem letu

BOLNIKI Z RAKOM, ZDRAVILIŠKO ZDRAVLJENJE IN VRAČANJE NA DELO

Delo je dobro za krepitev zdravja in s tem v zvezi je tudi vračanje na delo po zdravljenju raka v večih pogledih koristno za posameznika in družbo kot celoto, kar podpirajo številni dokazi (7). Po podatkih o vračanju na delo pri bolnikih z rakom v 14 študijah MEDLINE in PSYCLIT v času od 1985 do 1999 je povprečen delež povratnikov na delo 62% (z razponom od 30 do 93%) - za bolnike mlajše od 50 let je bil delež 74% in pri starejših od 50 let 30%. Dejavniki, ki pomembno vplivajo na omenjeni delež, so povezani s pozitivno naravnostjo delovnega okolja do bolnika po zdravljenju raka, z naravo in pogoji dela, s potekom bolezni in učinki zdravljenja ter osebnostnimi lastnostmi bolnika (8).

V Sloveniji je z Zakonom o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ) in Pravili obveznega zdravstvenega zavarovanja (Pravila OZZ) imenovanemu zdravniku ZZZS naloženo odločanje o pravicah iz obveznega zdravstvenega zavarovanja: o začasni nezmožnosti za delo nad 30 koledarskih dni, o napotitvi na rehabilitacijo v zdravilišče, o zahtevnejših medicinskih pripomočkih oziroma o njihovem predčasnem predpisu, za potrebe ZZZS podajajo mnenja glede razumne čakalne dobe in izčrpanih možnosti zdravljenja v Sloveniji v povezavi z napotitvami na zdravljenje v tujino. Pri svojem odločanju je imenovani zdravnik dolžan spoštovati strokovna in etična načela obravnave bolnikov in ob tem upoštevati določila ZZVZZ, Pravil OZZ in Seznama s šifrantom, medicinskimi kriteriji, pooblastili, postopki in cenovnimi standardi za medicinske pripomočke.

Med odobrenimi zdraviliškimi zdravljenji v obdobju od januarja do decembra 2016 in od januarja do junija 2017 (Tabela 1 in Tabela 2) so tudi rehabilitacije po zdravljenju raka. Rehabilitacija rakavih bolnikov lahko poteka po različnih standardih, ki jih izvajajo za konkretni standard opremljena in strokovno usposobljena zdravilišča. Naloga imenovanega zdravnika ZZZS je, da določi najprimernejši standard rehabilitacije, ki vključuje vrsto in obseg fizioterapevtskih storitev v odvisnosti od primarnega mesta bolezni, mesta zdravljenja zasevkov in posledic oziroma stranskih učinkov zdravljenja po obsežnejših operativnih posegih. Bolniki po zdravljenju raka so upravičeni do rehabilitacije v zdravilišču, kadar po zaključenem onkološkem zdravljenju vztraja težja (vendar popravljiva) funkcionalna prizadetost enega ali več organskih sistemov: gibal (standard 3); osrednjega ali perifernega živčevja (standard 4); rodil, spolovil in sečil (standard 6); kože (standard 7); prebavil (standard 8) in dihal (standard 9). Po Pravilih OZZ je imenovani zdravnik pri svoji odločitvi dolžan upoštevati tudi kontraindikacije za napotitev na rehabilitacijo v zdravilišču in določiti najprimernejši čas za napotitev, da bi imel bolnik kar največ koristi od zdraviliškega zdravljenja. Bolnik sam izbere zdravilišče znotraj navedenih omejitev.

Tabela 1: Praktičen pristop za optimizacijo dela pri bolnikih, ki so preboleli raka

OE	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Standard 6	Standard 7	Standard 8	Standard 9	Skupaj
CE	113	87	1.361	498	141	120	9	114	53	2.495
KK	32	17	1.338	137	129	86	9	44	71	1.863
KP	15	7	595	90	56	29	2	33	9	836
KR	28	9	1.637	243	167	102	24	58	54	2.322
LJ	94	180	5.844	1.128	612	418	118	217	313	8.924
MB	360	137	2.782	657	316	257	12	339	77	4.937
MS	60	30	850	178	78	38	3	41	36	1.314
NG	50	2	872	28	131	70	14	36	46	1.249
NM	10	3	869	152	111	39	11	30	19	1.244
RK	103	166	1.270	329	117	130	19	112	58	2.304
ZZZS	865	638	17.418	3.440	1.858	1.289	220	1.024	737	27.488

Vir: obdelava podatkov na ZZZS

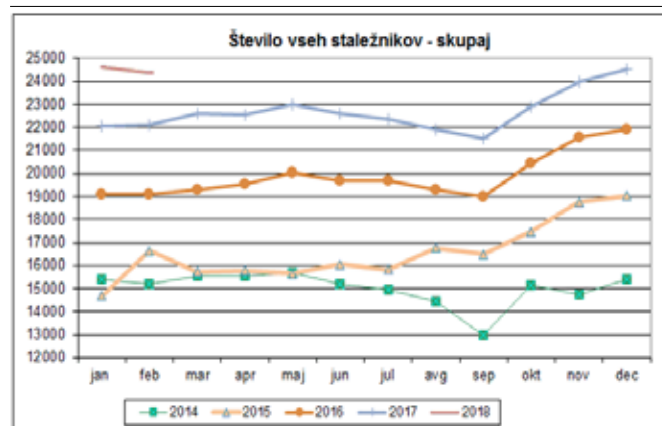
Tabela 2: Število odobrenih zdraviliških zdravljenj po standardih, OE ZZZS in na nivoju ZZZS v obdobju januar - junij 2017

OE	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Standard 6	Standard 7	Standard 8	Standard 9	Skupaj
CE	76	58	784	201	77	76	6	56	26	1.360
KK	18	7	716	75	61	57	5	19	46	1.004
KP	13	4	296	44	40	27	1	10	12	447
KR	8	14	966	189	97	69	19	57	30	1.449
LJ	50	81	3.306	675	325	231	74	154	173	5.069
MB	180	71	1.616	318	149	147	4	142	39	2.666
MS	20	13	458	89	50	22	3	29	18	702
NG	20	1	481	27	70	43	10	9	54	715
NM	11	3	500	74	32	14	5	12	9	660
RK	57	121	757	158	73	95	5	56	37	1.359
ZZZS	453	373	9.880	1.850	974	781	132	544	444	15.431

Vir: obdelava podatkov na ZZZS

Odločanje o začasni nezmožnosti za delo že od julija-avgusta 2015 vedno bolj predstavlja glavnino dela imenovanih zdravnikov na ZZZS, saj število začasno nezmožnih za delo vztrajno narašča in se omenjeni trend nadaljuje tudi v letu 2018 (Graf 1).

Graf 1: Gibanje števila začasno nezmožnih za delo po mesecih v letih od 2013 do 2018



Vir: baza podatkov NIJZ, obdelava ZZZS

Začasno nezmožnost za delo na dan 30.11.17 po trajanju in območnih enotah (OE) ZZZS predstavljata Tabela 3. Od skupno 415 nezmožnih za delo nad 3 leta je bilo zaradi diagnoze rak (za vodilne diagnoze C06 do C95 po MKB) nezmožnih za delo 49 ljudi: 29 žensk (od tega 17 zaradi raka dojke) in 20 moških. Od skupno 53 nezmožnih za delo več kot 5 let pa je bilo zaradi diagnoze rak začasno nezmožnih za delo 7 ljudi: 6 moških in 1 ženska. Primerjava skupnega števila nezmožnih za delo z ostalimi vodilnimi diagnozami po MKB v OE LJ uvršča bolnike z rakom na drugo mesto.

Tabela 3: Število začasno nezmožnih za delo po OE ZZS in trajanju ter njihov delež na nivoju ZZS na dan 30.11.17

	CE	KP	KK	KR	LJ	MB	MS	NG	NM	RK	ZZS	Delež
45 d - 0,5 l	1.089	717	367	1.152	3.676	1.967	631	498	739	1.106	11.942	49,80%
0,5 - 1,0	493	318	136	427	1.511	660	296	161	278	617	4.897	20,40%
1,0 - 1,5	269	204	93	244	916	357	205	96	153	344	2.881	12,00%
1,5 - 2,0	192	119	51	120	546	189	115	46	75	220	1.673	7,00%
2,0 - 2,5	81	68	29	76	371	102	82	23	54	122	1.008	4,20%
2,5 - 3,0	51	45	23	54	246	53	54	14	20	65	625	2,60%
3,0 - 3,5	27	22	11	19	169	35	43	10	12	38	386	1,60%
3,5 - 4,0	13	21	12	5	101	24	21	7	7	22	233	1,00%
4,0 - 4,5	5	7	8	7	55	12	19	2	3	14	132	0,60%
4,5 - 5,0	3	5	4	5	37	11	6	2	1	11	85	0,40%
nad 5 l	4	7	3	4	53	14	15	3	2	18	123	0,50%
Skupaj	2.227	1.533	737	2.113	7.681	3.424	1.487	862	1.344	2.577	23.985	100%

Vir: baza podatkov NIJZ, obdelava ZZS

PRIMER BOLNICE Z RAKOM

48-letna M.B. - diplomirana ekonomistka, zaposlena v inženiringu za vodenje investicij. Delo poteka v pisarni, na računalniku, občasno na terenu. Poročena, 2x rodila, dojila 7 mesecev, 18 let na kontracepciji. Na preventivnem pregledu oktobra 2016 z UZ odkrit tumor desne dojke. Z biopsijo in histologijo potrjen invazivni lobularni karcinom desne dojke (T1 N0 M0), hormonsko odvisen, HER-2. V januarju 2017 ekscizija tumorja in biopsija varovalne bezgavke, v februarju 2017 konzilij indicira dopolnilno hormonsko terapijo in obsevanje dojke. Po zaključku obsevanja odbrena rehabilitacija v zdravilišču - opravljena v juniju 2017. Hormonsko zdravljenje se nadaljuje, v ospredju utrujenost in zmanjšana psihična zmogljivost - mesec dni po zaključku rehabilitacije v zdravilišču začetek dela v skrajšanem delovnem času 4 ure dnevno, nadalje dva meseca 5 ur dnevno in dva meseca 6 ur dnevno. Na kontroli v oktobru 2017 opisana dobra kondicija, markerji in laboratorijski izvidi v mejah normale, predlagano nadaljevanje 6 urnega dela. Kontrolni UZ dojk novembra 2017 v mejah normale, naročene redne kontrole. V drugi polovici decembra 2017 skrajšani delovni čas 6 ur dnevno zaključen. Delo in delovne pogoje je v večini primerov težko prilagajati, saj delodajalci na to niso pripravljene ali pa za to nimajo pogojev, zato ostaja časovno stopnjevanje delovnih obremenitev najprimernejša pot do polne delovne zmogljivosti.

ZAKLJUČEK

Odkrivanje in zdravljenje raka ne poteka vedno tako tekoče in ugodno kot v predstavitvi bolnice z omejenim rakom dojke. Za vsakega bolnika z rakom je pomembno pravočasno odkrivanje bolezni, po možnosti v zgodnjem stadiju, ki mu sledita pravočasna diagnostika in optimalna terapija. Sodelujoči v obravnavi bolnika morajo ob tem načrtovati tudi vračanje na delo, o katerem se pogovorijo z bolnikom in ga prilagajajo zahtevam in posledicam zdravljenja ter pogojem in naravi dela, ki ga bolnik opravlja. Za bolnika po zdravljenju raka pomeni zmogljivost za delo pomembno pozitivno potrditev »ozdravel sem«. Veliko oviro pri vračanju na delo lahko pomenijo funkcionalni zapleti zaradi zasevkov ali slabo obvladljivih stranskih učinkov in posledic onkološkega zdravljenja. V teh primerih bolniki navadno končajo v večletni nezmožnosti za delo in večkratnem ocenjevanju na invalidski komisiji s (pre)pogosto odločitvijo »zdravljenje ni končano«.

LITERATURA

- Kamal KM, Covvey JR, Dashputre A, Ghosh S, Shah S, Bhosle M et al. A Systematic Review of the Effect of Cancer Treatment on Work Productivity of Patients and Caregivers. *Care Spec Pharm* 2017; 23 (Suppl 2): 136–62.
- National Cancer Institute, Cancer statistics (spletna stran na internetu). Pridobljeno 25.03.2018 s spletne strani: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
- Zeng C, Wen W, Morgans AK, Pao W, Shu XO, Zheng W. Disparities by race, age, and sex in the improvement of survival for major cancers: results from the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol* 2015; 1 (Suppl 1): 88–96.
- World Health Organization - Global Health Observatory (GHO) data (spletna stran na internetu). Pridobljeno 25.03.2018 s spletne strani: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>.
- Zadnik V, Primic Žaklej M, Žagar T. Osnovni podatki o raku v Sloveniji. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana (spletna stran na internetu). Pridobljeno 25.03.2018 s spletne strani: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/Rak_v_Sloveniji_2017.pdf.
- Zadnik V, Primic Žaklej M, Žagar T. Osnovni podatki o raku v Sloveniji. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana (spletna stran na internetu). Pridobljeno 25.03.2018 s spletne strani: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cd-f261c9b181c9&groupId=11561.
- The Institution of Occupational safety and health. Occupational safety and health considerations of returning to work after cancer (spletna stran na internetu). Pridobljeno 25.03.2018 s spletne strani: <https://www.iosh.co.uk/rtwcancer>.
- Spelte ER, Sprangers MAG, Verbeek HAM. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: A literature review. *Psycho Oncol* 2002; 11: 124–31.

Febrilna nevtropenija in nevtropenija višje stopnje ob adjuvantnem zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč v vsakodnevni praksi

Febrile neutropenia and grade 3/4 neutropenia in daily practice of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer

Globočnik Kukovica Marta¹, Hribernik Nežka², Herzog Ana², Čufer Tanja²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

Korespondenca: Marta Globočnik Kukovica, dr.med., spec.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mglobocnik@onko-i.si

Poslano/Received: 25.11.2017

Sprejeto/Accepted: 8.12.2017

doi:10.25670/oi2018-012on

IZVLEČEK

Namen: Dopolnilna kemoterapija (KT) na bazi platine je srednje močan dejavnik tveganja za pojav febrilne nevtropenije (10- do 20-odstotna incidenca) pri operabilnem raku pljuč. Namen raziskave je bil preveriti pojavnost febrilne nevtropenije (FN) in nevtropenije višje stopnje (N G 3/4) v vsakodnevni klinični praksi napram izsledkom v kliničnih raziskavah ter opredeliti skupine bolnikov, ki imajo višje tveganje za pojav FN in N G 3/4.

Metoda: V našo prospektivno, observacijsko raziskavo je bilo vključenih 150 bolnikov s postavljeno diagnozo operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč v obdobju od januarja 2010 do maja 2016 na Kliniki Golnik. Podatke o bolnikih in o zdravljenju smo povzeli iz bolnišničnega registra raka pljuč. Bolniki so bili zdravljeni z dopolnilno KT na bazi platine po radikalni kirurški odstranitvi primarnega pljučnega tumorja. V povprečju so bolniki prejeli 3,7 od predvidenih štirih ciklusov KT. Krvna slika je bila analizirana 1. in 8. dan vsakega cikla KT ter, če je bilo indicirano, kadarkoli v času prejemanja KT. Po presoji zdravnika so bolniki prejeli primarno profilakso z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite (pG-CSF). Za analizo dejavnikov tveganja za pojav FN in N G 3/4 smo uporabili logistično regresijo.

Rezultati: Febrilno nevtropenijo je utrpelo 4 % (N = 6) bolnikov in N G 3/4 29 % (N = 43) bolnikov, nobeden od njih ni prejel pG-CSF. Od devetih opazovanih dejavnikov tveganja (starost, spol, histološki tip, stadij, stanje zmogljivosti, prisotnost pridruženih obolenj, tip operacije, vrsta KT in obdobje zdravljenja) se je v regresijskem modelu le obdobje zdravljenja izkazalo za statistično pomemben napovednik pojava FN in N G 3/4. Opazili pa smo tudi trend k višji pojavnosti FN pri bolnikih po pulmektomiji, s slabšim stanjem zmogljivosti in pri prejemanju karboplatina v citostatski shemi.

Zaključek: V klinični praksi je pojavnost FN in N G 3/4 ob dopolnilni KT operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč primerljiva pojavnosti v kliničnih raziskavah. Bolniki po pulmektomiji, bolniki s slabšim stanjem zmogljivosti in ob prejemanju karboplatina imajo verjetno večjo korist od pG-CSF. Upad pojavnosti FN in N G 3/4 v drugem opazovanem časovnem obdobju (leta 2013–2016) verjetno odraža ustrežnejšo uporabo pG-CSF na naši kliniki v tem obdobju.

Glavne besede: dopolnilno zdravljenje, nedrobnocelični rak pljuč, febrilna nevtropenija, nevtropenija višje stopnje

ABSTRACT

Purpose: *Based on clinical trial data, platinum-based adjuvant chemotherapy (Cht) is an intermediate risk factor for febrile neutropenia in patients with operable non-small-cell lung cancer (NSCLC). This study aims to assess the incidence of febrile neutropenia (FN) and high-grade neutropenia (G 3/4 N) in a group of patients treated in everyday clinical practice, and to determine the groups of patients that are at high risk of developing FN and G 3/4 N.*

Methods: *This observational cohort study included 150 consecutive patient treatments with adjuvant Cht at the University Clinic Golnik, from January 2010 to May 2016. Complete blood counts were taken on day 1 and day 8 of each cycle, and during each cycle of Cht if clinically indicated. Primary prophylaxis with G-CSF was used based on physician's decision. The patients and treatment characteristics were collected from the hospital registry data. The average number of Cht cycles was 3.7 (range 1-4). To assess the risk factors, a logistic regression analysis was conducted.*

Results: *Only 6/150 (4%) patients developed FN and 43/150 (29%) patients developed G 3/4 N. None of these patients received primary prophylaxis with G-CSF.*

Out of the nine risk factors assessed (age, gender, histologic type, stage, performance status, presence of comorbidities, type of surgery, Cht regimen, and year of treatment) only the year of treatment (before/after 2013) appeared to be a significant predictor of FN plus G 3/4 N incidence in the regression model. However, inspecting the frequency table indicates a tendency for higher incidence of FN in the subgroups of patients with pneumonectomy, higher PS, and in those receiving carboplatin.

Conclusion: *The incidence of FN and G 3/4 N during platinum-based adjuvant Cht for NSCLC in our daily practice is comparable to the incidence reported in clinical studies. According to our observation, it seems that patients with pneumonectomy, higher performance status, and those receiving carboplatin are those who would benefit most from primary prophylaxis with G-CSF. The decline of FN and G 3/4 N incidence in the second treatment period (after the year 2013) is probably reflecting a more adequate usage of primary prophylaxis with G-CSF at our clinic.*

Keywords: *adjuvant chemotherapy, non-small-cell lung cancer, febrile neutropenia, high-grade neutropenia*

UVOD

Onkologija je veda, pri kateri smo trenutno priča izredno hitremu napredku znanja, ki se snuje predvsem v sklopu kliničnih raziskav. Nova diagnostična in terapevtska dognanja, prenesena v vsakodnevno klinično prakso, pa pogosto niso tako varna in učinkovita, kot kažejo rezultati kliničnih raziskav (1). Bolnišnični registri so orodje, s katerim se lahko na široki populaciji preveri učinkovitost novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov izven kliničnih raziskav (2). Na Kliniki Golnik se od leta 2010 zbirajo podatki v sklopu kliničnega registra o bolnikih z rakom pljuč, diagnosticiranih in zdravljenih na Kliniki Golnik (3).

Po podatkih Registra raka Slovenije (4) je v Sloveniji vsako leto okoli 1200 bolnikov diagnosticiranih z rakom pljuč. Samo 30 % jih ima ob diagnozi omejen stadij bolezni, približno polovica teh jih z namenom zmanjšanja možnosti ponovitve rakavega obolenja po operativnem posegu prejme tudi dopolnilno kemoterapijo (KT). Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine po izsledkih kliničnih raziskav značilno, za okoli 11 %, zmanjša tveganje smrti in izboljša preživetje bolnikov z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) (5). Ti bolniki so zdravljeni z namenom ozdravitve, zato je za ustrezen učinek zdravlje-

nja pomembno ohranjanje relativne dozne intenzitete. To pomeni zdravljenje brez odlogov in brez nižanja odmerkov zdravil. Eden najpogostejših vzrokov nižanja relativne dozne intenzitete je mielotoksičnost, predvsem pojav febrilne nevtropenije (FN) oz. nevtropenije (N).

Dopolnilno zdravljenje raka pljuč na bazi platine predstavlja srednje tveganje (10- do 20-odstotna incidenca) za pojav FN (6). V meta-analizi Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) (7) so pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilno zdravljenje po shemi cisplatin-vinorelbin, ugotavljali 9-odstotno pojavnost FN in kar 80-odstotno pojavnost N stopnje 3 ali več. Pojavnost N stopnje 3 ali več se je sicer razlikovala po posameznih raziskavah, ki so bile vključene v meta-analizo in znaša od 17,5 do 85 % (8-12). V raziskavah Big Lung Trial in Adjuvant Lung Cancer Project Italy, kjer so bolniki prejeli citostatike na 1. in 8. dan ciklusa, so poročali o 28-odstotnem deležu N G 3/4 (11, 12). V dveh raziskavah (9, 10), kjer so bolniki prejeli tedenske aplikacije citostatikov, pa so poročali o precej višjem, 85-odstotnem deležu N G 3/4, verjetno zaradi pogostejših kontrol krvne slike.

Primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite (pG-CSF) se glede na dosedanja priporočila, pri shemah z 10- do 20-odstotnim tveganjem FN, uporabi ob prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja, kot so višja starost, napredovali stadij bolezni, slabše stanje zmogljivosti bolnika, pridružena obolenja, ledvično popuščanje, nezaceljena pooperativna rana in podobno (13, 14).

Z analizo podatkov bolnišničnega registra smo želeli preveriti, ali je pojavnost FN in N G 3/4, ob dopolnilni KT pri nedrobnoceličnem raku pljuč v vsakodnevni klinični praksi, primerljiva izsledkom v raziskavah in opredeliti skupine bolnikov, ki imajo višje tveganje za pojav FN in N G 3/4. Analizirali smo naslednje dejavnike tveganja: starost, spol, histološki tip, stadij, stanje zmogljivosti, prisotnost pridruženih obolenj, tip operacije, vrsta KT in obdobje zdravljenja (zgodnejše, ki zajema leta od 2010 do 2012 in poznejše, ki zajema leta od 2013 do 2016).

METODA**BOLNIKI**

V analizo je bilo vključenih 150 bolnikov z diagnozo operabilnega raka pljuč, postavljeno v obdobju od januarja 2010 do maja 2016 na Kliniki Golnik, ki so po radikalni kirurški odstranitvi primarnega pljučnega tumorja prejeli dopolnilno KT na bazi platine. Nobeden od vključenih bolnikov ni prejel predoperativne KT. Prav tako nobeden od bolnikov v času dopolnilne KT ni bil zdravljen z obsevanjem.

Predvideno dopolnilno citostatsko zdravljenje je bilo po protokolu sestavljeno iz štirih ciklov KT na bazi platine v kombinaciji z vinorelbinom (25 mg/m², 1. in 8. dan). Odločitev glede vrste platine v citostatski shemi je bila odvisna od zdravnika, ki je vodil zdravljenje. Vsebovala je ali cisplatin (80 mg/m², 1. dan) ali karboplatin (AUC 5-6, 1. dan). Ob pojavu toksičnosti je bila možna menjava iz cisplatin na karboplatin ali obratno. Krvna slika je bila preverjena pred vsako predvideno aplikacijo KT (na 1. in 8. dan) oz. kadarkoli v času KT in še 30 dni po zaključku KT, če je bilo to indicirano. Uporaba pG-CSF je bila odvisna od odločitve zdravnika, ki je vodil dopolnilno zdravljenje. V primeru uporabe pG-CSF je bil predpisan pegfilgrastim.

Pri bolnikih je bil zabeležen pojav FN ali N G 3/4 (dogodek), če so ga ob dopolnilni KT utrpeli vsaj enkrat v času prejemanja KT ali v 30 dneh po zaključku te te. FN je bila definirana kot oralna temperatura > 38,3 °C ali dvakrat zaporedoma > 38,0 °C v dveh

urah in ob tem absolutno število nevtrofilnih granulocitov $< 0,5 \times 10^9/l$ oz. pričakovani padec pod $0,5 \times 10^9/l$ (3), N G 3/4 pa je predstavljal absolutno število nevtrofilnih granulocitov $< 1,0 \times 10^9/l$ (skladno s sistemom vrednotenja neželenih učinkov CTCAE 4.0).

METODE

Podatki o značilnostih bolnikov in njihovega zdravljenja so bili zbrani iz Kliničnega registra Klinike Golnik. Za prikaz pogostnosti FN in N G 3/4 smo uporabili opisno statistiko. Za preverjanje napovednikov (dejavnikov tveganja) pojava FN ali N G 3/4 smo uporabili logistično regresijo. Preživetja bolnikov smo izračunali po metodi Kaplan-Meier.

REZULTATI

Značilnosti bolnikov so prikazane v Tabeli 1. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 60 let (od 42 do 75 let), 13 % (N = 20) jih je bilo starejših od 70 let. Moškega spola je bilo 67 % (N = 100) bolnikov. Histološko je 49 % (N = 73) bolnikov imelo ploščatocelični, ostalih 51 % (N = 77) pa neploščatocelični tip tumorja. V III. stadiju jih je bilo diagnosticiranih 31 % (N = 47). V stanju zmogljivosti I po WHO (ocenjeno pred operativnim posegom) je bilo 78 % (N = 117) bolnikov. Eno ali več pridruženih obolenj je imelo 36 % (N = 54) bolnikov. Pulmektomijo jih je prestalo 20 % (N = 29). Večina bolnikov (80 %, N = 120) je prejela citostatsko shemo cisplatin/vinorelbin, 19 % (N = 28) karboplatin/vinorelbin, dva bolnika pa sta prejela kombinacijo platine in drugega citostatika tretje generacije (gemcitabin ali pemetreksed).

Primarno profilakso z G-CSF je prejelo 10 bolnikov (7 %). Od tega so jo 3 bolniki prejeli zaradi starosti nad 70 let, ostali zaradi pooperativnega zapleta z okužbo ali zaradi še ne popolnoma zaceljene pooperativne rane. Od 10 bolnikov, ki so prejeli pG-CSF, jih je bilo 9 zdravljenih v obdobju od leta 2013 do 2016, le en bolnik v obdobju pred 2013.

Od 150 vključenih bolnikov je FN utrpelo 4 % (N = 6) bolnikov, N G 3/4 pa 29 % (N = 43) bolnikov, noben od teh bolnikov ni prejel pG-CSF (Slika 1). Večina dogodkov se je pojavila po prvem ali drugem ciklusu KT. Od 6 bolnikov s FN so jo 4 bolniki utrpeli po prvem ciklusu, 2 bolnika pa po drugem ciklusu. Od 43 bolnikov z N G 3/4 jih je 27 doživelo dogodek po prvem ciklusu, 9 po drugem in 7 po tretjem (Slika 2). Po četrtem ciklusu KT ni bilo zabeleženega dogodka. Bolniki so v povprečju prejeli 3,7 ciklusa KT (razpon 1–4).

V tabeli 2 so predstavljeni deleži pojavnosti FN in N G 3/4 glede na dejavnike tveganja. Od vseh dejavnikov se je v regresijskem modelu le obdobje zdravljenja izkazalo za statistično pomemben napovednik pojava FN in N G 3/4 (Tabela 2, Slika 3). Ob opazovanju pojavnosti le FN pa je bil viden trend k višji pojavnosti FN pri bolnikih po pulmektomiji napram manjši operaciji (10 % proti 2 %), s slabšim stanjem zmogljivosti (5 % proti 0 %) ter ob uporabi karboplatina v citostatski shemi (7 % proti 3 %) (Slika 3).

Pet bolnikov je več kot enkrat utrpelo N G 3/4 v času zdravljenja. Eden od njih je utrpel N G 3/4 celo trikrat, vendar sekundarne profilakse z G-CSF (sG-CSF) ni prejel nikoli. En bolnik je v času dopolnilne KT utrpel tako FN kot tudi N G 3/4. Pri bolnikih z utrpelo FN smo predčasno zaključili z dopolnilnim zdravljenjem v večini primerov (5/6 bolnikov, 83 %), vzrok je bila FN. Le en bolnik s FN je nadaljeval s KT ob podpori sG-CSF in uspešno dokončal zdravljenje. Od 43 bolnikov, ki so utrpeli N G 3/4, jih je 79 % (N = 34) nadalje prejelo sG-CSF, 5 % (N = 2) jih je prekinilo s KT, 16 % (N = 7) bolnikov pa je nadaljevalo s KT brez podpore sG-CSF (Slika 4). V prvem opazovanem obdobju (leta 2010–2012) je bil delež sG-CSF in nadaljevanje kemoterapije po

Tabela 1: Značilnosti bolnikov

N = 150 (100%)	
Starost	
< 70 let	130 (87 %)
≥ 70 let	20 (13 %)
Razpon	42 - 75 let
Spol	
Moški	100 (67 %)
Ženski	50 (33 %)
Histologija	
Ploščatocelični	73 (49 %)
Neploščatocelični	77 (51 %)
Stadij bolezn	
I–II	103 (69 %)
III	47 (31 %)
WHO stanje zmogljivosti (PS)	
0	33 (22 %)
1+	117 (78 %)
Prisotnost komorbidnosti	
0	54 (36 %)
1+	96 (64 %)
Vrsta operacije	
Lobektomija/drugo	116 (80 %)
Pulmektomija	29 (20 %)
Vrsta kemoterapije	
Cisplatin/vinorelbin	120 (81 %)
Karboplatin/vinorelbin	28 (19 %)
* pG-CSF	
Da	10 (7 %)
Ne	140 (93 %)
Leto začetka kemoterapije	
2010 - 2012	61 (41 %)
2013 - 2016	89 (59 %)

*pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite

Tabela 2: Pojavnost FN in N G 3/4 glede na podskupine ter razmerje obetov (OR) za pojav FN in N G 3/4 v logistični regresiji

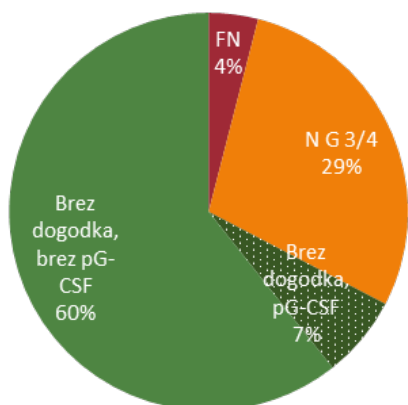
	FN	N G 3/4	Brez	OR (95 % IZ) ²
Starost				
< 70 let	5 (4 %)	38 (29 %)	87 (67 %)	1,00 (0,95 - 1,05)
≥ 70 let	1 (5 %)	5 (25 %)	14 (70 %)	
Spol				
Moški	5 (5 %)	29 (29 %)	66 (66 %)	1,18 (0,53 - 2,68)
Ženski	1 (2 %)	14 (28 %)	35 (70 %)	
Stadij bolezni				
I-II	3 (3 %)	29 (28 %)	71 (69 %)	1,37 (0,64 - 2,92)
III	3 (6 %)	14 (30 %)	30 (64 %)	
Vrsta operacije				
Lobektomija/drugo	2 (2 %)	37 (32 %)	77 (66 %)	0,85 (0,32 - 2,15)
Pulmektomija	3 (10 %)	6 (21 %)	20 (69 %)	
Histološki tip				
Ploščatocelični	4 (5 %)	21 (29 %)	48 (66 %)	1,17 (0,54 - 2,55)
Neploščatocelični	2 (3 %)	22 (29 %)	53 (69 %)	
Stanje zmogljivosti WHO				
0	(0 %)	11 (33 %)	22 (67 %)	1,13 (0,48 - 2,83)
1	6 (5 %)	32 (27 %)	79 (68 %)	
Število komorbidnosti				
0	2 (4 %)	17 (31 %)	35 (65 %)	0,77 (0,36 - 1,66)
≥ 1	4 (4 %)	26 (27 %)	66 (69 %)	
Vrsta kemoterapije¹				
Cisplatin/vinorelbin	4 (3 %)	37 (31 %)	79 (66 %)	0,78 (0,29 - 1,95)
Karboplatin/vinorelbin	2 (7 %)	6 (21 %)	20 (71 %)	
Leto začetka kemoterapije				
2010 - 2012	5 (8 %)	21 (34 %)	35 (57 %)	0,44* (0,21 - 0,91)
2013 - 2016	1 (1 %)	22 (25 %)	66 (74 %)	

¹ Bolnika, ki sta bila zdravljeni s kombinacijo platina/drugo, v podanalizo glede na vrsto KT nista bila vključena.² R² = 0,04 (Hosmer-Lemeshow), 0,04 (Cox-Snell), 0,06 (Nagelkerke). Modelov χ^2 (9) = 6,62, p > 0,05

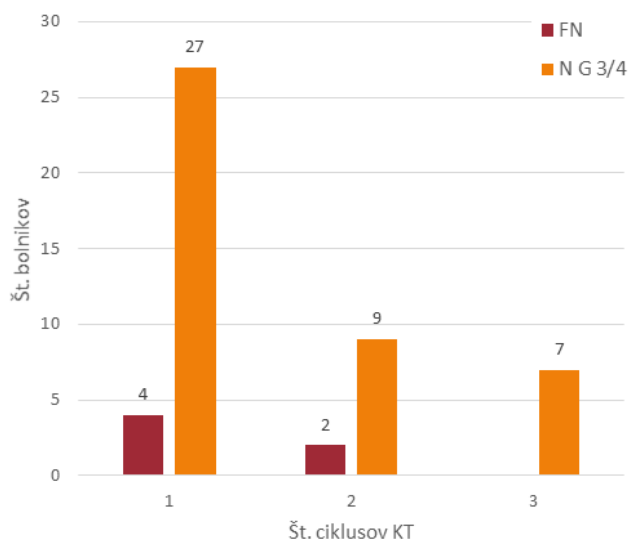
* p < 0,05

FN: febrilna nevtropenija; N G 3/4: nevtropenija stopnje 3 ali 4

Slika 1: Delež bolnikov, ki so utrpeli FN in/ali N G 3/4



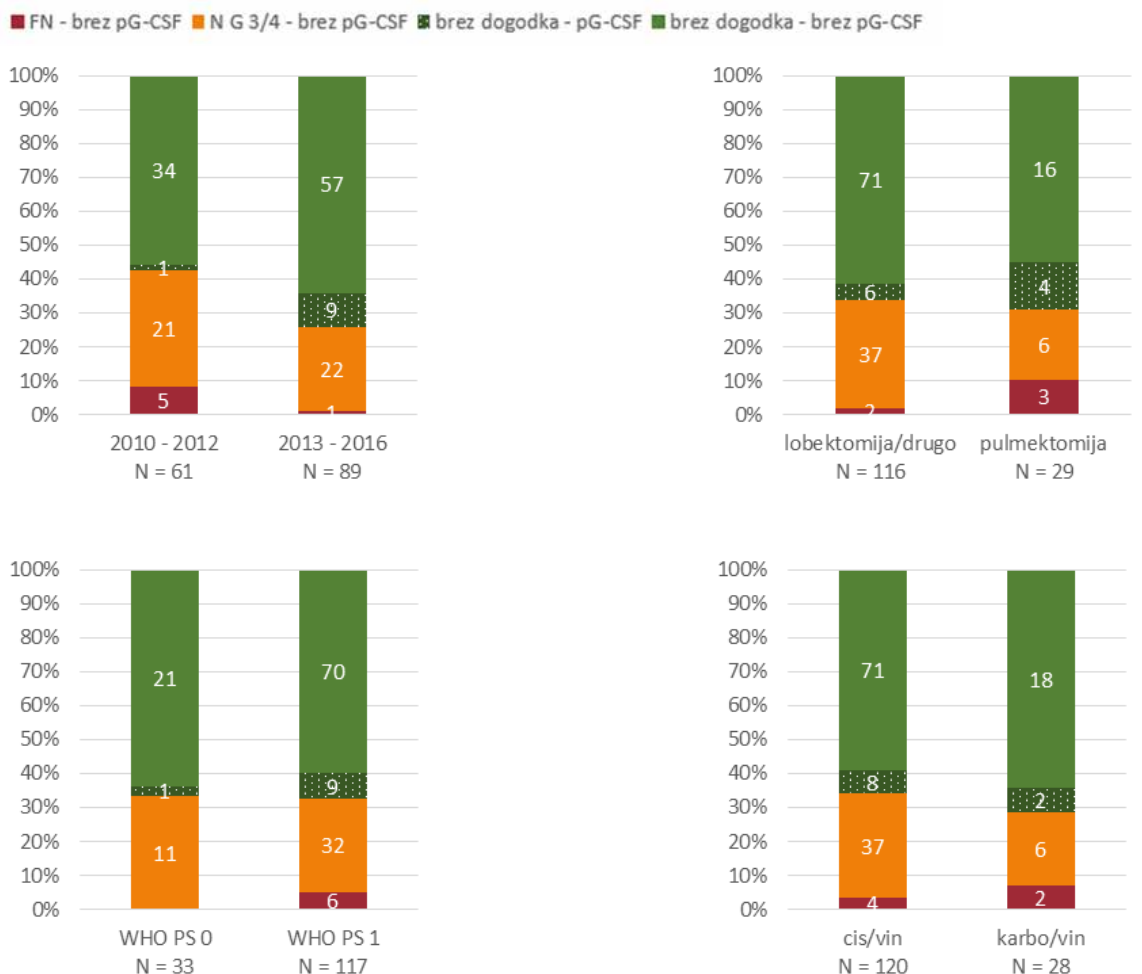
Slika 2: Pojav FN in N G 3/4 pri bolnikih glede na število ciklusov KT, ki so jih prejeli pred dogodkom



FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4, pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za neutrofilne granulocite

FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4; KT: kemoterapija

Slika 3: Primerjava deleža pojavnosti FN in N G 3/4 pri bolnikih glede na obdobje zdravljenja, tip operacije, stanje zmogljivosti in vrsto dopolnilne KT

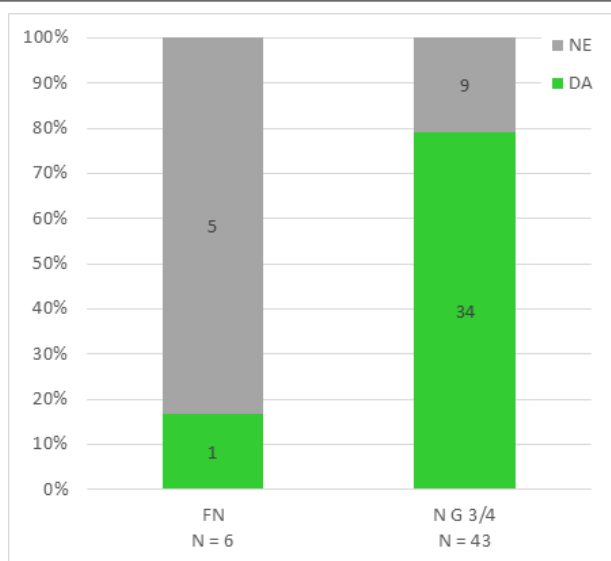


FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4, pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za neutrofilne granulocite; WHO PS: stanje zmogljivosti WHO; cis: cisplatin; karbo: karboplatin; vin: vinorelbin

dogodku 50 % (13/26 bolnikov), v drugem opazovanem obdobju (leta 2013–2016) pa je delež uporabe sG-CSF in nadaljevanje kemoterapije porasel na 96 % (22/23 bolnikov).

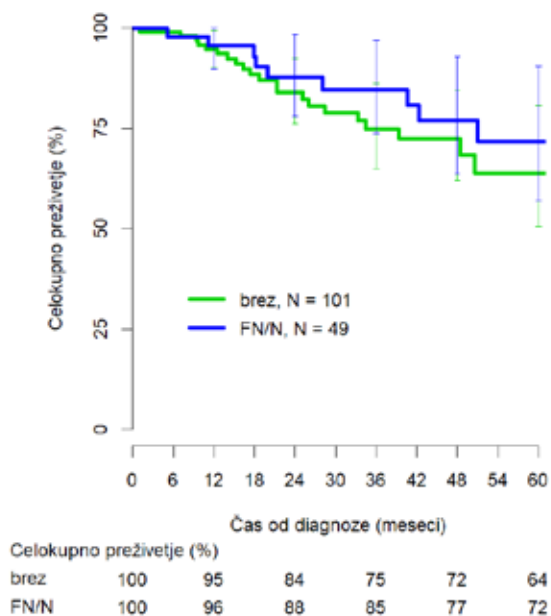
V celokupnem preživetju bolnikov z resno mielotoksičnostjo napram bolnikom brez dogodka ob KT po srednjem času opazovanja 28 mesecev nismo ugotavljali razlik (Slika 5).

Slika 4: Delež in število bolnikov, ki so prejeli G-CSF po pojavu FN in N G 3/4



FN: febrilna nevtropenija; N G 3/4: nevtropenija stopnje 3 ali 4

Slika 5: Celokupno preživetje bolnikov s FN in N G 3/4 v primerjavi s preživetjem bolnikov brez dogodka



Brez: brez dogodka; FN/N: febrilna nevtropenija in nevtropenija stopnje 3 ali 4

DISKUSIJA

Glede na našo prospektivno, observacijsko analizo v klinični praksi pojavnost FN in N G 3/4 ob dopolnilni KT operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč ni višja od pojavnosti v kliničnih raziskavah. V naši analizi smo ugotovili celo nižji delež FN (4 %) kot je bil zaznan v veliki raziskavi LACE, kjer je znašal 9 % (5). Delež FN v prvem časovnem obdobju (8 %), ko pG-CSF skoraj nismo uporabili, pa je primerljiv izsledkom kliničnih raziskav. Glede na naše analizirane podatke iz vsakodnevnih kliničnih praks lahko zaključimo, da pG-CSF ni obvezna za vse bolnike, ki prejemajo dopolnilno KT na bazi platine zaradi nedrobnoceličnega raka pljuč. Je pa priporočljiva za bolj rizične bolnike, tako kot priporočajo smernice (13, 14).

Delež N G 3/4 je težje primerjati z izsledki pomembnejših raziskav na področju dopolnilnega zdravljenja raka pljuč zaradi različnih KT shem, ki pomenijo različno pogoste rutinske preverbe krvne slike. Naši rezultati so najbolj primerljivi z izsledki raziskav, kjer so bolniki prejeli aplikacije citostatikov po istem protokolu kot v naši raziskavi (1. in 8. dan) (11, 12) in kjer je pojavnost N G 3/4 nižja kot v celotni raziskavi LACE (7). Pojavnost N G 3/4 v naši opazovalni raziskavi je bila 29-odstotna in domala enaka 28-odstotni pojavnosti v raziskavi ALPI (12), kjer so bolniki prejeli tudi pri nas daleč najpogosteje uporabljeno KT-shemo cisplatin/vinorelbin. Pri tem je treba poudariti, da niso vsi naši bolniki prišli na kontrolo po zaključenem dopolnilnem zdravljenju v roku 30 dni, ko bi lahko zabeležili nevtropenijo. To je verjetno dodatno vplivalo na razmeroma nizek delež N G 3/4, istočasno pa pojasni dejstvo, da ni zabeleženega nobenega bolnika, ki bi utrpel FN ali N G 3/4 po četrtem ciklusu.

Kot pomemben dejavnik tveganja za pojav FN in N G 3/4 se je izkazalo le obdobje zdravljenja. Bistveno manjšo pojavnost po letu 2013 lahko razložimo predvsem s pogostejšo uporabo pG-CSF po tem letu. **Pri bolnikih po pulmektomiji, s slabšim stanjem zmogljivosti in ob uporabi karboplatina v citostatski shemi, je prisoten trend k višji pojavnosti FN. Ti bolniki imajo zato večjo korist od pG-CSF in je pri njih smiselna pogostejša uporaba.**

Glede na število pridruženih obolenj nismo ugotovili razlik. Na rezultat je lahko vplivalo dejstvo, da se v kliničnem registru enakovredno vrednoti bolezen, ki klinično niso pomembne za izhod zdravljenja rakavega obolenja (npr. benigna hiperplazija prostate, stanje po operaciji sive mreže ...).

Od šestih bolnikov s FN je le en nadaljeval s KT ob podpori G-CSF in prejel vse štiri kroge dopolnilnega zdravljenja. Ugotavljamo, da je bil delež prekinitev dopolnilnega zdravljenja na račun FN v času, ko je že bilo na voljo dobro podporno zdravljenje, bistveno previsok. Kljub temu pa je vzpodbudno, da se je delež uporabe G-CSF po letu 2013 bistveno zvišal, in pomirja joče, da v preživetjih glede na utrpeli dogodek nismo ugotovili razlik. Predvidevamo, da je bilo z leti kljub vsemu pridobljenega več strokovnega znanja in izkušenj glede obvladovanja neželenih učinkov citostatskega zdravljenja in da je to vodilo v manjši delež dogodkov v drugem opazovanem obdobju.

Ena glavnih omejitev naše analize je majhno število opazovanih bolnikov in vključenost le ene od treh ustanov v Sloveniji, kjer se trenutno zdravijo bolniki z rakom pljuč. Kljub zelo majhni statistični moči so bile končne ugotovitve v večini skladne z že znanimi dejstvi iz literature. Prav tako verodostojnost analize omejuje dejstvo, da so zabeleženi podatki v kliničnem registru odvisni od doslednosti poročanja dogodkov, ki pa je lahko različno.

V prihodnje je treba še bolj poenotiti poročanje dogodkov v register, predvsem pa izboljšati sledenje in obvladovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja na domu. Bolniki so v obdobju, ko je največja nevarnost nevtropenije in FN namreč v domači oskrbi. Skrben nadzor bolnikov, ki vsebuje redno poročanje bolnikov medicinskemu kadru o simptomih ter ustrezno ukrepanje, tudi z dodatnimi odvzemi krvne slike in ukrepi, lahko ne samo izboljša kakovost življenja bolnikov na kemoterapiji, ampak celo podaljša preživetja (15, 16).

ZAKLJUČEK

Predstavljena analiza je predvsem ocena izhodov vsakodnevnega kliničnega dela v primerjavi z izsledki kliničnih raziskav in spodbuda za še bolj kakovostno delo v prihodnje. Prepoznali smo bolj ogrožene skupine bolnikov za FN in N G3/4, ki jih bomo v prihodnje lahko varneje ter učinkoviteje obravnavali. Optimizacija zdravljenja je namreč še toliko bolj nujna, ko je v igri bolnikova ozdravitev. Podatke smo črpali iz bolnišničnega registra, ki bi moral v prihodnje postati živo orodje kliničnega dela.

LITERATURA

1. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, M. Attalla, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol* 2013; 24(12): 2972–7.
2. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014; 110(3): 551–5.
3. Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija*. 2013; 17(1): 8–10.
4. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3552–9.
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy - induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8–32.
7. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small-cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(2): 220–8.
8. Arrigada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(4): 351–60.
9. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(25): 2589–97.
10. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(9): 719–27.
11. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, et al. Chemotherapy for patients with non-small-cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(1): 173–82.
12. Scagliotti GV. The ALPI Trial: the Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(13): 5011s–6s.
13. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v111–8.
14. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–212.
15. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(6): 557–65.
16. Basch EM, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented June 4, 2017.

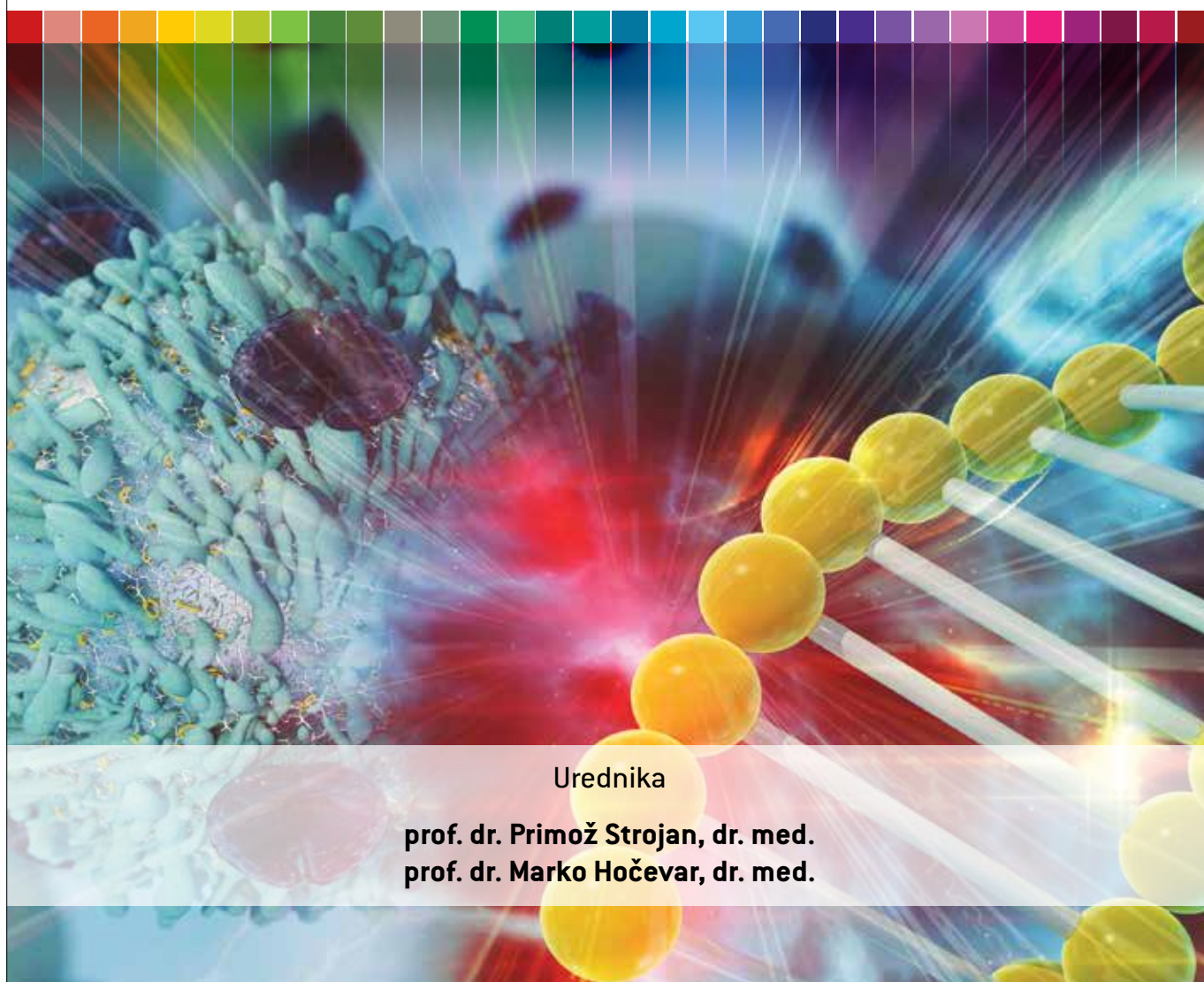


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojani, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal nov učbenik Onkologija, ki ponuja celovit vpogled v področje onkologije: od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Izdan je v elektronski obliki (pdf format). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

Maligni melanom: poznavanje bolezni, dejavnikov tveganja in odnos do njih v mladi odrasli populaciji v Sloveniji

Malignant melanoma: awareness of malignant melanoma, risk factors and related behavior towards them among adolescents in Slovenia

Leskovšek Katja¹, Ocvirk Janja²

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

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Katja Leskovšek, dr.med.

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

E-mail: katja_leskovsek@yahoo.com

Poslano / Received: 16.10.2017

Sprejeto / Accepted: 14.12.2017

doi:10.25670/oi2018-013on

IZVLEČEK

Incidenca malignega melanoma v Sloveniji v zadnjih desetletjih strmo narašča, poznavanje malignega melanoma in dejavnikov tveganja pa je med populacijo še vedno vprašljivo in malo raziskano. Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek bolezni je delovanje ultravijoličnih žarkov, pred katerimi se je treba fizično zaščititi in uporabljati sredstva za zaščito pred soncem, predvsem v mladosti. Namen raziskave je bil pridobiti podatke o poznavanju malignega melanoma, dejavnikov tveganja in odnosu do njih ter primerjava odgovorov med študenti Medicinske fakultete in študenti treh ostalih fakultet. V presečno in anketno raziskavo so bili vključeni študentje štirih fakultet Univerze v Ljubljani: Medicinske fakultete, Fakultete za elektrotehniko, Fakultete za farmacijo ter Fakultete za matematiko in fiziko, ki so prek spletne povezave odgovarjali na anonimni vprašalnik.

Odgovori 66,3 odstotka študentov Medicinske fakultete in 33,7 odstotka študentov ostalih fakultet kažejo, da je poznavanje malignega melanoma boljše med študenti Medicinske fakultete, razlika je statistično značilna ($p = 0,0001$). Študenti se v poznavanju dejavnikov tveganja statistično značilno razlikujejo le v pogostnosti uporabe zaščite pred soncem ($p = 0,0001$) in uporabljenem zaščitnem faktorju ($p = 0,015$). Študenti medicine s svetlimi tipi kože se pred soncem zaščitijo pogosteje, obstaja statistično značilna razlika ($p = 0,001$).

Študenti Medicinske fakultete statistično značilno bolj prepoznajo maligni melanom kot nevarno obliko kožnega raka. Pogosteje se tudi zaščitijo pred ultravijoličnimi žarki in uporabljajo višje zaščitne faktorje kot študenti ostalih fakultet. Kljub zelo visokemu vedenju o škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom med mlado slovensko populacijo je ukrepanje bistveno slabše.

Ključne besede: maligni melanom, dejavniki tveganja, mlada odrasla populacija

ABSTRACT

Malignant melanoma in Slovenia continues to increase rapidly in incidence over the last decades. Knowledge and risk factors amongst the population is still questionable and poorly investigated. Exposure to ultraviolet radiation is the leading risk factor for melanoma development, therefore physical protection and use of sunscreens with sun protection factors is crucial. The study aimed to investigate awareness of melanoma, risk factors and related behavior towards them among students of four faculties of University of Ljubljana: Faculty of Medicine, Faculty of Electrical Engineering, Faculty of Pharmacy and Faculty of Mathematics and Physics and to compare the answers between medical students and students of the other three faculties. The study was cross-sectional and survey-based. Students answered an anonymous questionnaire, which was sent to them through a website link.

Answers obtained by 66.3% medical students and 33.7% students of other three faculties showed that medical students have statistically significant better knowledge about melanoma, ($p=0.0001$). It has also been found that there was statistical difference in frequency of protecting themselves from the sun ($p=0.0001$) and in used sun protection factor ($p=0.015$). Medical students with fair skin types more frequently used some means of protection from ultraviolet radiation, the measured difference was statistically significant ($p=0.001$).

Medical students significantly better recognize malignant melanoma as the most threatening type of skin cancer. They also protect themselves from the sun more often and use higher sun protection factors. Slovenian adolescent population has high knowledge about harmful effects of exposure to ultraviolet radiation, but responds poorly to it.

Key words: malignant melanoma, risk factors, adolescent population

UVOD

Maligni melanom (MM) je najnevarnejša oblika kožnega raka in je v Sloveniji po pogostosti na šestem mestu (3,8 %) (1–3). Melanom, odkrit v zgodnjem stadiju, je ozdravljiv, medtem ko je v napredovalem stadiju prognoza še vedno zelo slaba (4). Kljub številnim tujim raziskavam, ki preučujejo dejavnike tveganja za nastanek malignega melanoma in navade izpostavljanja naravnim in umetni ultravijolični (UV) svetlobi, ter ozaveščanju javnosti o nevarnosti UV-svetlobe in o samem MM incidenca v Sloveniji v zadnjih desetletjih strmo narašča (5–13). Med letoma 2004 in 2008 je za MM povprečno letno zbolelo 185 moških in 214 žensk, med letoma 2009 in 2013 pa 246 moških in 249 žensk. Število zbolelih se pri obeh spolih veča s starostjo. Leta 2013 jih je največ na novo zbolelo v starosti od 60 do 65 let (1). Kljub temu, da se bolezen še vedno v večji meri pojavlja pri starejših, pa je pomembna zaščita pred sončnimi žarki predvsem v mladosti (2, 13–18). Tako je zelo pomembno samopregledovanje in preventivna dejavnost, ki jo izvajamo na primarni ravni z opozarjanjem na nevarnost čezmernega sončenja in na pomembnost uporabe zaščite pred soncem. Na sekundarni ravni pa z opozarjanjem na zgodnje odkrivanje bolezni (z natančnim pregledom kože) (6, 19–21).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek bolezni je izpostavljenost UV-žarkom, predvsem ultravijoličnim žarkom A (UV-A) in B (UV-B) (19, 22, 23). Kar dve tretjini primerov MM lahko specifično povežemo z vplivom UV-žarkov iz sončnega spektra (2, 5, 22). Več dejavnikov, kot so tip kože, barva las, genetska predispozicija, geografska lokacija in zgodovina sončenja, določa, kakšen bo odziv kože na UV-žarke (24). Pomemben je način izpostavljanja; MM se najpogosteje pojavi po kratkotrajnem intenzivnem sončenju brez zaščite s posledičnimi opeklinami (17, 25, 26). Najpomembnejša je fizična zaščita pred neposrednim vplivom UV-žarkov, predvsem dve uri pred in po sončnem poldnevu (25, 27). Fizično zaščito predstavljajo oblačila, pokrivala, senčniki in umik v senčno območje. Sredstva za zaščito pred soncem (kreme, geli, losjoni ...) predstavljajo dodatno zaščito in ne morejo nadomestiti fizične. Priporočena je uporaba sredstev z zaščitnim faktorjem (angl. sun protection factor, SPF) najmanj 30 v širokem delu sončnega spektra UV-B in z zaščito pred UV-A, kar označuje kratica PFA (angl. protection factor UV-A), ki naj bo vsaj tretjino zaščite pred UV-B (5, 28). Povečano tveganje za nastanek MM predstavlja tudi sončenje v solariju, kjer je glavni vir svetlobe UV-A in dosega do dvanajstkrat večje doze kot sevanje UV-A iz sončnih žarkov (14, 23, 29–31). Tveganje se veča s številom obiskov in začetkom uporabe pri starosti, manjši od 35 let (30).

Pri 5 do 8 odstotkov lahko odkrijemo družinsko obliko MM, za katero je značilno, da se pojavlja pri več posameznikih znotraj družine in v povprečju 10 do 20 let prej kot pri sporadičnih primerih. Posamezniki pa imajo večkrat multiple primarne melanome (24). Skoraj 40 % dednih MM lahko pripišemo mutaciji gena CDKN2A, dosti redkeje pa mutaciji genov CDK4, MC1R, NRAS, CMM1 ter drugih še neodkritih genov (19, 22–24, 32). V Sloveniji se pri osebah z družinsko obliko MM določa prisotnost mutacije na genu CDKN2A. Doslej je bilo odkritih deset družin z družinsko obliko MM (24).

Kljub temu, da večina kožnih MM nastane v zdravi koži, se pogosteje pojavljajo pri ljudeh z velikim številom pigmentnih znamenj (19, 33). Tako je tveganje za nastanek MM večje pri ljudeh, ki imajo na koži več kot 50 navadnih pigmentnih znamenj (5). Pomemben dejavnik tveganja so tudi atipični pigmentni nevusi in kongenitalni pigmentni nevusi. Atipični pigmentni nevusi merijo v premeru več kot 6 mm, imajo nepravilne robove in neenakomerno pigmentacijo. Pojavljajo se pri 5 odstotkih ljudi

in predstavljajo petkrat višje tveganje za nastanek MM. Kongenitalni pigmentni nevusi so opazni že ob rojstvu oziroma v prvih tednih življenja in rastejo skladno z rastjo organizma. Najdemo jih pri 1 do 2 odstotkih novorojenčkov in jih redno kontroliramo. Verjetnost maligne alteracije v velikem kongenitalnem nevusu je tudi do 30 odstotkov (22).

Na podlagi kožnega tipa je moč oceniti tveganje za pojav primarne kožnega MM. Je bolezen bele rase in se pojavlja predvsem pri svetlih tipih kože (tip I, II in III), ki jih na soncu hitro opeče in redko ali nikoli ne porjavijo. Temne kožne tipe (tip IV, V in VI), ki jih redko opeče in hitro porjavijo, MM prizadene bistveno manj (7, 22).

Pri bolnikih, ki so že preboleli MM, obstaja petkrat večje relativno tveganje za nastanek novega MM kot pri ostali populaciji. Tveganje za nastanek je največje v prvih dveh letih po odstranitvi (5, 22, 23).

Po 40. letu starosti se lahko pojavi lentigo maligna, ki je premligna melanocitna neoplazma. Pogosteje se pojavlja pri starejših in na soncu izpostavljenih predelih kože, največkrat na obrazu. Predstavlja in situ fazo lentigo maligna melanoma, zato je potrebna operativna odstranitev (5, 34, 35).

NAMEN

Porast incidence MM v Sloveniji govori v prid slabemu poznavanju bolezni in nizki ozaveščenosti o nevarnosti UV-žarkov. MM tako pri nas predstavlja vedno večji javnozdravstveni problem. Namen naše raziskave je bil oceniti stanje ozaveščenosti o MM in škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom, saj bi lahko na podlagi pridobljenih podatkov predlagali dodatne ukrepe, kot so dodatno in intenzivnejše izobraževanje, s katerimi bi poskušali vplivati predvsem na mlado odraslo populacijo. S tem bi prispevali k boljšemu poznavanju in razumevanju bolezni ter k boljši primarni preventivi.

METODE

Vzorec so predstavljali študentje Medicinske fakultete (MF), Fakultete za elektrotehniko (FE), Fakultete za farmacijo (FFA) in Fakultete za matematiko in fiziko (FMF), ki smo jim v okviru presečne raziskave poslali elektronska sporočila z vsebovano spletno povezavo do vprašalnika. Vprašalnik je bil sestavljen iz 22 vprašanj in dveh podvprašanj ter vsebinsko razdeljen v tri sklope. V prvem sklopu smo spraševali po demografskih podatkih (spol, starost, fakulteta, letnik študija). V drugem delu smo ugotovljali poznavanje dejavnikov tveganja in odnos do njih (naravna barva las, barva oči, tip kože, število pigmentnih znamenj, UV-žarki). Zanimalo nas je predvsem, ali vprašani vpliv UV-žarkov prepoznavajo za nevarnega z vprašanji o navadah sončenja, zaščiti pred soncem (sredstvih s faktorji zaščite pred soncem, senčnikih, pokrivalih, oblačilih, umiku v senčno območje), zgodovini sončnih opeklin in o obiskovanju solarija. Prav tako smo spraševali o pogostosti samopregledovanja pigmentnih znamenj in pregledu le teh pri zdravniku družinske medicine (ZDM) ali dermatologu. V zadnjem sklopu vprašalnika pa so sledila vprašanja o poznavanju MM in družinski zgodovini obolelih za MM. Vprašalnik je bil elektronski in anonimen. Podatke za raziskavo smo zbirali v marcu 2017.

Osnovne statistične izračune (odstotne deleže in povprečne vrednosti) smo opravili s pomočjo programa Advanced summary by Awesome Table, za zahtevnejšo statistično analizo pa smo uporabili program SPSS (različica 24. 0. 0, za operacijski sistem Windows). Pri opisnih spremenljivkah smo prikazali frekvence in odstotne deleže, pri ordinalnih mediano vrednost, pri števil-

skih pa povprečje in standardni odklon. Za testiranje statistično značilnih razlik med študenti MF in študenti ostalih fakultet v opisnih spremenljivkah smo uporabili test hi-kvadrat, v primeru premajhnih pričakovanih frekvenc (< 5) pa Fisherjev eksaktni test. Kot statistično značilne smo obravnavali razlike s $p < 0,05$.

REZULTATI IN DISKUSIJA

Na vprašalnik je odgovorilo 466 od zelenih 500 študentov. Odzvalo se je 309 (66,3 %) študentov MF in 157 (33,7 %) študentov FE, FMF in FFA. V primerjavi s populacijsko strukturo (po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bilo v študijskem letu 2016/2017 vpisanih 1748 študentov MF, 1285 študentov FFA, 1477 študentov FE in 1086 študentov FM) je bil v vzorcu dvakrat višji delež študentov MF in dvakrat nižji delež študentov FFA in FE, medtem ko je bil delež študentov FMF le nekoliko nižji od populacijskega. Vzorec je vključeval 70,8 odstotka žensk in 29,2 odstotka moških. Povprečna starost študentov je bila $22,8 \pm 2,5$ leta, mediana vrednost 23 let, mediana vrednost letnika študija pa 4. letnik.

V Sloveniji in drugod po svetu že leta obstajajo javnozdravstvene kampanje, ki spodbujajo k zaščiti pred UV-žarki z uporabo sončnih krem in k uporabi drugih zaščitnih ukrepov. Ker so najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek MM prav UV-žarki in ker incidenca MM še vedno narašča, nas je zanimalo, ali so kampanje vplivale na povečanje ozaveščenosti med mlado populacijo (6, 36). Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšno je poznavanje MM in dejavnikov tveganja ter kakšen odnos ima do njih, predvsem do vpliva UV-žarkov, mlada odrasla populacija v Sloveniji.

Doslej je bilo v Sloveniji opravljenih malo tovrstnih raziskav, medtem ko so v tujih raziskavah večinoma ugotavljali dejavnike tveganja pri ljudeh, ki so že zboleli za MM (7–11, 13, 28, 36–40). Manj raziskav pa obstaja na temo poznavanja dejavnikov tveganja in odnosa do teh v določeni populaciji (15, 21, 36, 41, 42). Še najbolj je naša raziskava primerljiva z raziskavami, ki so jih opravili Vranova s sodelavci, Reinaujeva s sodelavci ter Kyle s sodelavci (15, 27, 41).

Reinaujeva in sodelavci so ugotovili, da je 95,4 odstotka devetdesetletcev s povprečno starostjo 15 let prepoznalo svetel tip kože za najbolj občutljivega na UV-žarke (15). Tip kože, barva las in barva oči so fenotipske karakteristike, ki jih podedujemo in na njih ne moremo vplivati (7). Smo pa v naši raziskavi lahko na podlagi vprašanj o tipu kože, barvi las in oči ugotavljali, kakšen odnos imajo do UV-žarkov mladi s svetlimi tipi kože, modrimi očmi ter svetlimi in oranžnimi lasmi. Te fenotipske karakteristike so ustrezale 29 študentom MF in 12 študentom ostalih fakultet, ki so odgovorili na naš vprašalnik. Študenti MF se od študentov ostalih fakultet statistično značilno razlikujejo le v pogostosti uporabe zaščite pred UV-žarki ($p = 0,001$); v navadi poležavanja na plaži preko dneva, zaščiti na višjih nadmorskih višinah, uporabi SPF, obiskovanju solarija in mnenju o škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom pa med njimi ne obstajajo statistično značilne razlike.

Pigmentna znamenja podedujemo, zato na število znamenj, ki jih imamo na telesu, ne moremo vplivati (7). Število pigmentnih znamenj, večje od 50, dokazano pomeni večje tveganje za nastanek malignega melanoma (5). Takšnih študentov je bilo v naši raziskavi 44,2 odstotka. Samopregledovanje pigmentnih znamenj je med študenti MF in študenti ostalih fakultet slabo. Pigmentna znamenja si enkrat tedensko in enkrat mesečno pregleduje le 22,9 odstotka študentov MF in 19,1 odstotka študentov ostalih fakultet, skupno le 21,7 odstotka. Velik delež, 32,7 odstotka študentov MF in 47,8 odstotka študentov ostalih

fakultet, pa si pigmentnih znamenj ni še nikoli pregledalo. Pregled znamenj pri ZDM ali dermatologu je vsaj enkrat opravilo 47,2 odstotka študentov MF in 40,1 odstotka študentov ostalih fakultet. Več kot polovica študentov vseh fakultet (55,2 %) pa svojih znamenj nikoli ni pokazala ZDM ali dermatologu. Kyle in sodelavci so ugotovili, da 45,2 odstotka adolescentov ob spremembi pigmentnega znamenja ne bi pomislilo na možnost nastanka MM (41). V naši raziskavi je spremembo opazilo 25,3 odstotka vseh študentov in več kot polovica (66,9 %) jih je spremenjeno znamenje pokazala ZDM ali dermatologu. Študentje MF z več kot 50 pigmentnimi znamenji pregledujejo znamenja v nekoliko višjem odstotku kot študentje ostalih fakultet z več kot 50 pigmentnimi znamenji, ravno obratno pa velja za pregledovanje znamenj pri ZDM ali dermatologu.

Vpliv UV-svetlobe, tako naravne kot tudi umetne, je najpomembnejši dejavnik okolja, na katerega lahko vplivamo (2, 5, 19, 22, 23). Študentje MF in študentje ostalih fakultet imajo navado poležavanja na plaži preko dneva v skoraj istem odstotku, skupno jih poležava 18,5 odstotka. Vranova in sodelavci so ugotovili, da se čez dan soncu namerno izpostavlja 31,8 % anketiranih, Kyle in sodelavci pa, da ima navado sončenja preko dneva 42,2 odstotka adolescentov (15, 41).

Najpomembnejše je obvarovanje pred UV-žarki v otroštvu in v obdobju adolescence, saj sončne opekline v teh življenjskih obdobjih predstavljajo največje tveganje za pojav MM v odraslem obdobju (15, 17, 19). Reinaujeva in sodelavci so ugotovili, da je imelo 56,3 odstotka osnovnošolcev vsaj enkrat opekline v letu pred raziskavo; v raziskavi, ki so jo opravili Kyle s sodelavci, pa je bilo v letu pred preiskavo opečenih 51,2 odstotka adolescentov (15, 41). Izsledki teh raziskav so primerljivi z našimi. Vsaj enkrat v življenju je imelo hude opekline z bolečo, rdečo in mehurjasto kožo skupno 54,3 odstotka študentov. Vranova in sodelavci so ugotovili, da je imelo opekline že vsaj enkrat v življenju 66,2 odstotka anketiranih starejših od 20 let (27).

Zadovoljiv odstotek študentov se na višjih nadmorskih višinah zaščiti pred UV-žarki, 7 odstotkov študentov MF več kot študentov ostalih fakultet. Reinaujeva in sodelavci so ugotovili, da se 86,2 odstotka osnovnošolcev zaveda, da se morajo na višjih nadmorskih višinah zaščititi pred UV-žarki (15).

Pogosto in zelo pogosto se pred UV-žarki zaščiti 79,6 odstotka študentov MF in 63,0 odstotka študentov ostalih fakultet, skupno 74,1 odstotka. Študentje MF statistično značilno pogosteje uporabljajo zaščito pred UV-žarki kot študentje ostalih fakultet ($p = 0,0001$).

Najpogosteje se študentje zaščitijo s sredstvi s faktorji zaščite pred soncem (27 %) in z umikom v senčno območje (25,7 %). Manj se jih zaščiti z oblačili (19,9 %) in s pokrivali (17,1 %). V najmanjšem odstotku jim zaščito pred UV-žarki predstavlja senčnik (10,0 %). Vranova in sodelavci so ugotavljali uporabo zaščitne kreme pri 58,3 odstotka anketiranih v otroštvu in 90,0 odstotka v odraslem obdobju. Kyle in sodelavci so poročali, da je sončno kremo uporabljalo 74,0 odstotka adolescentov (15, 41).

Priporočena je uporaba sredstev z zaščitnim faktorjem najmanj 30 v širokem delu sončnega spektra UV-B in z dodatkom zaščite v delu UV-A (5, 28). Kyle in sodelavci so ugotovili, da je 42,9 odstotka adolescentov uporabilo SPF najmanj 15, v raziskavi, ki so jo opravili Reinaujeva in sodelavci, pa je 56,3 odstotka osnovnošolcev uporabilo SPF najmanj 20 (15, 41). Ugotovili smo, da študentje MF statistično značilno uporabljajo višje SPF kot študentje ostalih fakultet ($p = 0,015$). SPF najmanj 15 uporabljajo 94,8 odstotka študentov vseh fakultet. Največja pa je uporaba SPF 30–50 (47,6 %).

Kljub številnim opozorilom o škodljivosti solarijev je obiskovanje še vedno veliko in priljubljeno, predvsem med ženskami. V raziskavi, ki so jo opravili Kyle s sodelavci, je v zadnjih 12 mesecih vsaj enkrat obiskalo solarij 5,8 odstotka adolescentov, ni pa bilo razlike v obisku med spoloma (29, 41). Najbolj skrb vzbujajoče je dejstvo, da se obiskovalci solarijev v veliki večini zavedajo nevarnosti, a jih to ne odvrne od izpostavljanja umetni UV-svetlobi. Zmotno je tudi mišljenje, da z obiskovanjem solarija pridobivamo zaščitno barvo kože, ki nas obvaruje pred možnim nastankom opeklin pri kasnejšem izpostavljanju naravnim ultravijoličnim žarkom. Z večanjem števila obiskov solarija in daljšanjem trajanja posameznega sončenja v solariju se večja verjetnost nastanka MM (29). Solarij je vsaj enkrat v življenju obiskalo 1,3 odstotka študentov medicine, od tega 75 odstotkov žensk. Vranova in sodelavci so ugotovili, da je solarij najmanj enkrat v življenju uporabilo 17,9 odstotka anketiranih starejših od 20 let (27). Študentje različnih fakultet so si med seboj enotni v razmišljanju o škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom.

Kot najnevarnejšo obliko kožnega raka je MM prepoznalo 75,8 odstotka študentov, najvišji delež so predstavljali študentje MF (88,7 %), po vrsti so jim sledili študentje FFA (66,7 %), FE (53,1 %) in FMF (36,5 %). Študentje MF so statistično značilno bolje prepoznali MM za nevarnega kot ostale fakultete ($p = 0,0001$). Pri tem je 21,5 odstotka študentov mnenja, da je MM zelo pogosta oblika kožnega raka. Ob pregledu literature nismo zasledili nobene raziskave, ki bi ugotavljala poznavanje MM med mladimi, zato naših rezultatov ne moremo primerjati. Pozitivno družinsko anamnezo za MM ima 6,4 odstotka študentov, Vranova in sodelavci pa so odkrili pojavnost MM v družini pri 4,0 odstotka anketiranih, starejših od 20 let (27).

S pričujočo raziskavo smo ugotovili ozaveščenost dela mlade odrasle populacije v Sloveniji. Kljub temu, da večina prepoznava izpostavljenost UV-žarkom za škodljivo, je več kot polovica že vsaj enkrat v življenju imela hude opekline, se četrtnina ni zaščitila na višjih nadmorskih višinah in se četrtnina redko ali pa sploh ni zaščitila pred UV-žarki, zelo majhen delež pa je tudi obiskal solarij. Le slaba četrtnina študentov si pregleduje pigmentna znamenja in več kot polovica jih nikoli ni pokazala ZDM. Četrtnina študentov MM ni prepoznala kot nevarno obliko kožnega raka, temveč kot zelo pogosto obliko kožnega raka. Študentje MF se pogosteje zaščitijo pred UV in uporabljajo višje SPF ter bolje prepoznavajo MM kot nevarno bolezen kot študentje ostalih fakultet. Tabela 1 prikazuje pridobljene odgovore študentov na vprašanja, na katera so odgovarjali z »da« ali »ne«.

ZAKLJUČKI

Študentje MF se pogosteje zaščitijo pred UV-žarki in statistično značilno uporabljajo višje SPF kot študentje ostalih fakultet, ne obstajajo pa pomembne razlike v navadi poležavanja na plaži preko dneva, zgodovini opeklin, zaščiti na višjih nadmorskih višinah in v mnenju o škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom. Študentje MF bolje poznajo MM, saj so za tega slišali vsi študentje MF, ne pa tudi študentje ostalih fakultet. Prav tako so študentje MF najboljše prepoznali MM kot nevarno obliko kožnega raka. Med študenti MF in študenti ostalih fakultet svetlega tipa ne obstajajo pomembne razlike v odnosu do dejavnih tveganj.

Kljub zelo dobremu poznavanju škodljivosti izpostavljanja UV-žarkom se to med mlado slovensko populacijo odraža v manjši meri s posledično prenizko stopnjo zaščite. Rešitev vidimo v intenzivnejšem izobraževanju otrok in mlade odrasle populacije v okviru že obstoječih nacionalnih programov in akcij (npr. Varno s soncem). Predlagamo tudi dodatne ukrepe in izobraže-

vanja na področju samopregledovanja in zaščite pred UV-žarki s strani zdravstvenih delavcev in javnozdravstvenih kampanj (npr. Maj – mesec osveščanja o malignem melanomu).

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2013. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2016.
2. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017; 1: 1–12.
3. Osnovni epidemiološki podatki o raku. Kožni melanom [internet]. Ljubljana: Slora Slovenija. 2017 [citirano 2017 Aug 4]. Dosegljivo na: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=c2e610c7-5353-40dd-93e9-1b1b2320e3e1&groupId=11561/.
4. Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje melanoma. *Onkologija*. 2013; 17 (2): 130–1.
5. Bešič N, Anderluh F, Benedik J, et al. Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom dojke in bolnikov z malignim melanomom. In: Zbornik 17. onkološkega vikenda; 2004 Jun 4–5; Laško, Slovenija. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; c2004. p. 64–8.
6. Primic ŽM, Žagar T, Zadnik V. Epidemiologija malignega melanoma. *Radiol Oncol*. 2007; 41 (1): 1–12.
7. Ballester I, Oliver V, Bañuls J, et al. Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103 (9): 790–7.
8. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, et al. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinicopathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control*. 2005; 16 (8): 893–9.
9. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol*. 2001; 40 (2): 108–14.
10. Osterlind A. Malignant melanoma in Denmark. Occurrence and risk factors. *Acta Oncol*. 1990; 29 (7): 833–54.
11. Cristofolini M, Franceschi S, Tassin L. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a northern Italian population. *Int J Cancer*. 1987; 39 (2): 150–4.
12. Veierød MB, Weiderpass E, Thörn M, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (20): 1530–8.
13. White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*. 1994; 139 (9): 857–68.
14. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, et al. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15–39 years): United States, 1999–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (5 Suppl 1): 38–49.
15. Reinau D, Meier C, Gerber N, et al. Sun protective behaviour of primary and secondary school students in North-Western Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: 13520.
16. Kulichová D, Dáňová J, Kunte C, et al. Risk factors for malignant melanoma and preventive methods. *Cutis*. 2014; 94 (5): 241–8.

Tabela 1: Odgovori študentov na vprašanja, na katera so odgovarjali z »da« ali »ne«. Za testiranje statistično značilnih razlik med študenti MF in študenti treh ostalih fakultet skupaj smo uporabili test hi kvadrat, v primeru premajhnih pričakovanih frekvenc (< 5) pa Fisherjev eksaktni test. f – število odgovorov, f% – odstotni delež odgovorov, n – število odgovarjajočih, 2 test – test hi kvadrat, p – vrednost p, MF – Medicinska fakulteta, FFA – Fakulteta za farmacijo, FE – Fakulteta za elektrotehniko, FMF – Fakulteta za matematiko in fiziko, 3F – študenti Fakultete za farmacijo, Fakultete za elektrotehniko in Fakultete za matematiko in fiziko skupaj.

Vprašanja z odgovori	MF n = 309 f (f%)	FFA n = 45 f (f%)	FE n = 49 f (f%)	FMF n = 63 f (f%)	3F n = 157 f (f%)	Skupno n = 466 f (f%)	χ^2 test
Ali imate navado preko dneva poležavati na plaži?							
Da	56 (18,1)	10 (22,2)	9 (18,4)	11 (17,5)	30 (19,1)	86 (18,5)	p = 0,796
Ne	253 (81,9)	35 (77,8)	40 (81,6)	52 (82,5)	127 (80,9)	380 (81,5)	
Ste kdaj imeli hude sončne opekline (mehurji, boleča in rdeča koža)?							
Da	172 (55,6)	20 (44,4)	22 (44,9)	39 (61,9)	81 (51,6)	253 (54,3)	p = 0,404
Ne	137 (44,3)	25 (55,6)	27 (55,1)	24 (38,1)	76 (48,4)	213 (45,7)	
Ali se pozimi in poleti na višjih nadmorskih višinah zaščitite pred soncem?							
Da	241 (78,0)	33 (73,3)	29 (59,2)	50 (79,4)	112 (71,3)	353 (75,8)	p = 0,113
Ne	68 (22,0)	12 (26,7)	20 (40,8)	13 (20,6)	45 (28,7)	113 (24,2)	
Ali obiskujete solarij?							
Da	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,9)	p = 0,305*
Ne	305 (98,7)	45 (100,0)	49 (100,0)	63 (100,0)	157 (100,0)	462 (99,1)	
Ali menite, da je izpostavljenost soncu škodljiva?							
Da	292 (94,5)	44 (97,8)	47 (95,9)	59 (93,7)	150 (95,5)	442 (94,8)	p = 0,630
Ne	17 (5,5)	1 (2,2)	2 (4,1)	4 (6,3)	7 (4,5)	24 (5,2)	
Ali ste že slišali za maligni melanom?							
Da	309 (100,0)	45 (100,0)	42 (85,7)	44 (69,8)	131 (83,4)	440 (94,4)	p = 0,0001*
Ne	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (14,3)	19 (30,2)	26 (16,6)	26 (5,6)	

* vrednost p, izračunana s Fisherjevim eksaktnim testom v primeru premajhnih pričakovanih frekvenc (< 5)

17. Robinson JK, Rademaker AW, Sylvester JA, et al. Summer sun exposure: knowledge, attitudes, and behaviors of Midwest adolescents. *Prev Med.* 1997; 26 (3): 364–72.
18. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001; 12 (1): 69–82.
19. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol Rep.* 2013; 2 (1): 24–34.
20. Edman RL, Wolfe JT. Prevention and early detection of malignant melanoma. *Am Fam Physician.* 2000; 62 (10): 85.
21. Bränström R, Kasparian NA, Chang YM, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19 (9): 2199–210.
22. Novaković S. Onkologija. Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
23. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, et al. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* 2010; 49 (4): 362–76.
24. Perić B, Hočevcar M. Dedna oblika malignega melanoma. *Onkologija.* 2004; 7 (2): 52–3.
25. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (3): 562–6.
26. Mulliken JS, Russak JE, Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin.* 2012; 30 (3): 369–76.
27. Vranova J, Arenbergerova M, Arenberger P, et al. Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risks of sun exposure for adolescents. *Neoplasma.* 2012; 59 (3): 316–25.
28. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol.* 2002; 41 (9): 557–62.
29. Ting W, Schultz K, Cac NN, et al. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 2007; 46 (12): 1253–7.
30. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: 4757.
31. Fears TR, Sagebiel RW, Halpern A, et al. Sunbeds and sunlamps: who used them and their risk for melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24 (3): 574–81.
32. Yang XR, Liang X, Pfeiffer RM, et al. Associations of 9p21 variants with cutaneous malignant melanoma, nevi, and pigmentation phenotypes in melanoma-prone families with and without CDKN2A mutations. *Fam Cancer.* 2010; 9 (4): 625–33.
33. Newton-Bishop JA, Chang YU, Iles MM, et al. Melanocytic nevi, nevus genes and melanoma risk in a large case-control study in the United Kingdom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19 (8): 2043–54.
34. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna: prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6 (3): 151–64.
35. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, et al. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* 2006; 32 (4): 493–504.
36. Devos SA, Baeyens K, Van Hecke L. Sunscreen use and skin protection behavior on the Belgian beach. *Int J Dermatol.* 2003; 42 (5): 352–6.
37. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82 (3): 364–80.
38. Garbe C, Orfanos CE. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Pigment Cell Res.* 1992; 1 Suppl 2: 285–94.
39. Rajská L, Göpfertová D, Hercogová J, et al. Relative importance of traditional risk factors for malignant melanoma in the Czech population. *Cent Eur J Public Health.* 2016; 24 (4): 268–71.
40. de Vries H, Lezwijn J, Hol M, et al. Skin cancer prevention: behaviour and motives of Dutch adolescents. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14 (1): 39–50.
41. Kyle RG, Macmillan I, Forbat L, et al. Scottish adolescents' sun-related behaviours, tanning attitudes and associations with skin cancer awareness: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014; 4 (5): 5137.
42. Filiz TM, Cinar N, Topsever P, et al. Tanning youth: knowledge, behaviors and attitudes toward sun protection of high school students in Sakarya, Turkey. *J Adolesc Health.* 2006; 38 (4): 469–71.

Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Reccomandations for the treatment of patients with malignant lymphomas

Jezeršek Novakovič Barbara¹, Gašljevič Gordana¹, Jagodic Monika¹, Južnič Šetina Tanja¹, Pahole Goličnik Jana¹, Kloboves Prevodnik Veronika¹, Skoblar Vidmar Marija¹, Smrdel Uroš¹, Štrbac Danijela¹, Zadavec Zaletel Lorna¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: prof.dr. Barbara Jezeršek Novalović, dr.med
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: bjezersek@onko-i.si
Poslano / Recieved: 04.04.2018
Sprejeto / Accepted: 24.04.2018
doi:10.25670/oi2018-014on

1. UVOD

Maligni limfomi ali z drugim izrazom limfoidne novotvorbe so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovane razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK. Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo maligne limfome delimo na:

- Hodgkinov limfom (HL) in
- NeHodgkinove limfome (NHL).

Maligni limfomi predstavljajo približno 2,5 % do 5 % vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL variira od 3,7 do 15,5/100.000, incidenca HL pa od 0,4 do 3,7/100.000, glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu starosti. Letno v Sloveniji obravnavamo že skoraj 700 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2014 limfoidne novotvorbe predstavljale približno 5,1 % vseh novoodkritih malignomov, to leto je zbolelo 617 bolnikov za zrelimi limfomi B in limfomi T, 20 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 57 bolnikov.

Etiologija ostaja neznana pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Ebstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1, humani herpes virus 8, hepatitis C virus) oziroma z

bakterijskimi okužbami (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno – kot npr. pri okužbi s HIV ali ob imunosupresivni terapiji).

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo s citološko punkcijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečane tonzile, retroperitonealnega tumorja, infiltrata v vranici ...), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histološka preiskava (vključno z imunohistokemičnimi in po potrebi molekularno biološkimi/genetskimi preiskavami) v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušeni hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov (z izjemo že omenjene diagnostične citološke punkcije povečanih bezgavk) ni.

2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2016)

Limfomi nezrelih limfocitov B

- Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
- Limfoblastna levkemija/limfom B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(v;11q23.3); prerazporeditev KMT2A
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1

- Limfoblastna levkemija/limfom B s hiperdiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B podobna/podoben BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21

Limfomi zrelih limfocitov B

- Kronična limfocitna levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
- Monoklonalna limfocitoza B*
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfom obrobni celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
- Dlakastocelična levkemija
- Neklasificiran splenični limfom/levkemija B
 - Difuzni drobnocelični B-celični limfom rdeče pulpe
 - Variantna dlakastocelična levkemija
- Limfoplazmacitni limfom
 - Waldenstromova makroglobulinemija
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM*
- Bolezen težkih verig μ
- Bolezen težkih verig γ
- Bolezen težkih verig α
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena IgG/IgA*
- Plazmocitom
 - Solitarni plazmocitom
 - Ekstraosalni plazmocitom
- Plazmacelične neoplazme, povezane s paraneoplastičnimi sindromi
 - POEMS sindrom
 - TEMPI sindrom
- Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov*
 - Primarna amiloidoza
 - Bolezen odlaganja lahkih in težkih verig
- Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALTom
- Nodalni limfom marginalne cone
 - Nodalni limfom marginalne cone, pediatrični
- Folikularni limfom
 - Folikularna novotvorba in situ*
 - Folikularni limfom, duodenalni tip*
 - Testikularni folikularni limfom
- Folikularni limfom, pediatrični tip*
- Velikocelični limfom limfocitov B s preureditvijo IRF4*
- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- Limfom plašnih celic
 - In situ novotvorba plašnih limfocitov*
- Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - Tipa B-celičnega profila germinalnega centra*
 - Tipa aktiviranih limfocitov B*
- Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
- Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
- Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
- EBV pozitivni velikocelični limfom B*
- EBV pozitivni mukokutani ulkus*
- Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem
- Velikocelični limfom B, tipa limfoidne granulomatoze
- Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
- Intravaskularni velikocelični limfom B
- ALK pozitivni velikocelični limfom B
- Plazmablastni limfom
- Primarni efuzijski limfom

- HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak*
- Burkittov limfom
- Burkittovemu limfomu podoben limfom z aberacijo 11q*
- Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double hit in triple hit limfomi)*
- Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak*
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikooceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom*

Limfomi nezrelih limfocitov T

- Limfoblastna levkemija z zgodnjimi prekurzorji T-celic
- Limfoblastna levkemija celic NK

Limfomi zrelih limfocitov T in NK

- Prolimfocitna levkemija T
- Levkemija velikih granuliranih limfocitov T
- Kronične limfoproliferativne bolezni limfocitov NK
- Agresivna levkemija celic NK
- Sistemski EBV pozitivni T-limfom otrok*
- Hidroi vakciniforme (hydroa vacciniforme) podobna limfoproliferativna bolezen*
- Levkemija/limfom T odraslih
- Ekstranodalni limfom NK/T celic, nazalni
- Limfom T, povezan z enteropatijo
- Monomorfní epiteliotropni črevesni limfom T*
- Indolentna T-celična limfoproliferativna bolezen prebavnega sistema*
- Hepatosplenični limfom T
- Podkožni panikulitisu podoben limfom T
- Fungoidna mikoza
- Sezaryev sindrom
- Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
 - Limfomatoidna papuloza
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
- Primarni kožni $\gamma\delta$ T-limfom
- Primarni kožni CD8 pozitivni epidermotropni citotoksični limfom T
- Primarni kožni akralni CD8 pozitivni limfom T*
- Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen drobnih/srednje velikih limfocitov T*
- Periferni limfom T brez drugih oznak
- Angioimunoblastni limfom T
- Folikularni T-celični limfom*
- Nodalni periferni limfom T s fenotipom folikularnih pomočniških limfocitov*
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen*
- Anaplastični velikocelični limfom, povezan z vsadkom v dojki*

Hodgkinov limfom

- Nodularna limfocitna predominanca
- Klasični Hodgkinov limfom
 - Z limfociti bogat
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni – PTLD

- Plazmacitna hiperplazija PTLD
- PTLD tipa infekcijske mononukleoze
- Floridna folikularna hiperplazija PTLD*
- Polimorfna PTLD
- Monomorfná PTLD (limfocitov B in T/NK)
- Klasični Hodgkin limfom PTLD

Novotvorbe histiocitov in dendritičnih celic

- Histiocitni sarkom

- Histiocitoza Langerhansovh celic
- Sarkom Langerhansovih celic
- Tumor nespecificiranih dendritičnih celic
- Sarkom interdigitatnih dendritičnih celic
- Sarkom folikularnih dendritičnih celic
- Tumor fibroblastnih retikularnih celic
- Diseminirani juvenilni ksantogranulom
- Erdheim-Chesterjeva bolezen*

Opomba:

Z so označene spremembe glede na klasifikacijo iz leta 2008 (npr. sprememba naziva, dodane entitete in podobno).*

S poševno pisavo so označene začasne entitete (zaenkrat so vključene v klasifikaciji, postopoma bo bolj znano, ali bodo to dokončne entitete).

3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM

Primarna diagnostika pri bolniku z novoodkritim malignim limfomom vključuje, poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda, naslednje preiskave:

3.1. KRVNE PREISKAVE:

- hemogram z diferencialno belo krvno sliko;
- hitrost sedimentacije eritrocitov;
- biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza ...);
- proteinogram;
- nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);
- beta 2 mikroglobulin;
- po potrebi imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*.

3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:

- računalniško tomografska preiskava vratu (in obnosnih votlin), prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0,5 do 1 cm razmikih* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmatični limfom, fungoidna mikoza – vendar lahko glede na klinično situacijo opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni;
- rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah;
- ultrazvočna preiskava trebuha;
- po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk;
- magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS);
- po potrebi skeletna diagnostika*.

3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:

- pozitronska emisijska tomografija, kombinirana z računalniško tomografsko preiskavo* - je preiskava izbora za Hodgkinove limfome in zrele limfome B in T, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo;
- scintigrafija skeleta*.

3.4. CITOPATOLOŠKE IN HISTOLOŠKE PREISKAVE

- vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelih organov ter vzorca kostnega mozga; imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*.

3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*

- določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;
- določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;
- citogenetske preiskave (metodologija FISH) pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom pod 60 let – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
- določanje translokacije genov bcl2, bcl6 in c-myc pri visokomalignih B-celičnih limfomih, ki so GCB tipa, > 40 % celic je imunohistokemično c-myc+ ali kažejo blastoidno morfologijo;
- določanje translokacije gena ALK pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in ALK+ velikoceličnem B-limfomu;
- določanje preureditve gena IRF4 pri sumu na velikocelični B-celični limfom s preureditvijo IRF4;
- določanje delecije 1p39 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma.

3.6. PREGLED PRI OTOLOGU*

3.7. ENDOSKOPSKE PREISKAVE

- glede na lokalizacijo bolezni: gastro-, entero-, kolonoskopija;*
 - epifaringoskopija;*
 - sinusoskopija;*
 - bronhoskopija;*
 - mediastinoskopija;*
 - endoskopski ultrazvok.*

* Preiskava indicirana glede na lokalizacijo in vrsto bolezni.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeno vrsto bolezni, njeno razširjenost (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje, upoštevamo morebitne prognostične kazalce.

Določitev kliničnega stadija bolezni:

Stadij I: prizadeto eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

Stadij II: prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

Stadij III: obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

Stadij IV: difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Dodatne oznake:

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa

Ocena bolnikovega splošnega stanja (WHO):

0 bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;

1 bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;

2 bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;

3 bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;

4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri vseh bolnikih z agresivnimi NHL ob uvedbi prvega zdravljenja določimo mednarodni prognostični indeks – tj. IPI.

Pri vseh bolnikih s folikularnim limfomom določimo prognostični indeks FLIPI 1 ob uvedbi zdravljenja.

Indikacije za preiskave PET-CT:

- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma in velikoceličnega B-mediastinalnega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom);
- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo – difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T (vključuje diagnostični CT);
- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom) in ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo (vključuje diagnostični CT);
- za oceno remisije po 2. ciklusu ABVD pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I. in II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki zaradi odločitve o nadaljnjih dveh ciklikih kemoterapije (BEACOPP eskalirani ob DS ≥ 3 , ABVD ob DS 1 ali 2);
- za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV ter bolnikih z velikoceličnim B-mediastinalnim limfomom (posebej bolnik opravi CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo po zaključku kemoterapije – vključuje diagnostični CT, ki pa se ga ne odčitava rutinsko, temveč glede na klinično situacijo in služi predvsem za primerjavo s kasnejšimi CT v sklopu sledenja;
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma – obvezno pred avtologno transplantacijo, kjer ima prognostičen pomen;
- v pošteveh prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe.

Opombe:

Preiskava PET-CT za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov (prvo zdravljenje) ni indicirana – evaluacijo opravimo samo s CT-preiskavo ali UZ-preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, ki imajo opravljeno izhodiščno preiskavo PET-CT, je izvid PET-CT dovolj senzitiv in tako punkcija ter biopsija kostnega mozga nista indicirani. Ko izhodiščna preiskava PET-CT pokaže prizadetost kosti ali kostnega mozga pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B, punkcija in biopsija kostnega mozga nista potrebni, opravimo ju v primeru, če preiskava PET-CT ne pokaže prizadetosti kostnega mozga.

Izvid preiskav PET-CT za oceno odgovora na zdravljenje mora biti v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, kar mora biti navedeno tudi v zaključku PET-CT izvida.

Preglednica radioloških preiskav za zamejitev bolezni, oceno odgovora na zdravljenje in sledenje bolezni glede na vrsto limfoma. Odgovor na zdravljenje ocenjujemo v skladu s kriteriji RECIL.

Tip limfoma	Izhodiščne zamejitive preiskave	Preiskave za oceno učinka	Preiskave za sledenje
Hodgkinov limfom, primarni mediastinalni limfom	PET/CT in CT vratu, prsnega koša, trebuha	PET/CT in CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma.**	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, opcijsko 12 mesecev za PML, nato glede na klinično sliko.
Difuzni velikocelični B-limfom in ostali agresivni limfomi, ki kopičijo FDG, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, periferni limfom T.	PET/dCT - dCT se odčita samo v primeru, ko iz izvida preiskave PET ni možno nedvoumno določiti izhodiščnih lokalizacij limfoma.	PET/dCT - dCT se odčita samo v primeru, ko iz izvida preiskave PET ni možno nedvoumno opredeliti odgovora na zdravljenje (DS4, DS5, DSX), sicer služi za kasnejše sledenje.	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, ter 12 mesecev za agresivne limfome, nato glede na klinično sliko.***
KLL, limfoplazmatični limfom, marginalnocelični limfom in ostali limfomi, ki ne kopičijo FDG	CT vratu, prsnega koša, trebuha.****	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma.	Rutinske CT-preiskave niso indicirane, sledenje z UZ in RTG pc.

*PET/CT – preiskava PET s FDG in CT brez jodnega kontrasta.

PET/dCT – preiskava PET s FDG in CT z jodnim kontrastom.

CT – CT z jodnim kontrastom.

**Izjema – za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in IIA brez neugodnih napovednih dejavnikov PET/CT ni indiciran – evaluacijo opravimo samo s CT-preiskavo ali UZ-preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

***Za indolentne limfome lahko sledenje z UZ in RTG pc.

4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

4.1. CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

Tako kot v histologiji je tudi v citopatologiji zanesljiva diagnoza limfomov možna le na osnovi kliničnih podatkov, mikroskopskega pregleda celičnega vzorca ter dodatnih imunofenotipskih in molekularno-bioloških analiz. Mikroskopski pregled celičnega vzorca danes ne zadošča niti za zanesljivo razlikovanje med reaktivnimi limfocitnimi proliferacijami in limfomom niti za klasificiranje limfomov. Zato je rutinska uporaba dodatnih imunofenotipskih analiz, ki jih praviloma opravimo s pretočnim citometrom, obvezna. Molekularne analize zaenkrat uporabljamo le v posebnih primerih.

4.1.1. NAMEN CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

S citopatološko preiskavo zanesljivo, hitro in na bolniku prijazen ter ne preveč obremenjujoč način postavimo zanesljivo diagnozo limfoma in dobimo tiste podatke, ki so pomembni za nadaljevanje ter usmerjanje diagnostičnega postopka, načrtovanje zdravljenja in spremljanje uspeha zdravljenja.

Glavni namen citopatološke preiskave je:

- ugotoviti, ali gre za reaktivno limfocitno proliferacijo ali

za limfom ter čim bolj natančno opredeliti, za katero vrsto limfoma gre;

- določiti prognostične in prediktivne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja;
- določiti imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni;
- skupaj s histološko preiskavo opredeliti patološke procese v kostnem mozgu.

4.1.1.1. VLOGA CITOPATOLOŠKE PREISKAVE V PRIMARNI IN SEKUNDARNI DIAGNOSTIKI LIMFOMOV

Citopatološka diagnostika limfomov ima pomembno mesto v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov. Kljub temu, da načrtovanje prvega zdravljenja limfomov temelji na diagnozi limfoma, ki jo postavimo s histološko preiskavo, ima citopatološka preiskava pomembno vlogo tudi v primarni diagnostiki limfomov.

V primarni diagnostiki limfomov s citopatološko preiskavo najprej potrdimo ali ovržemo klinični sum na limfom. V kolikor klinični sum na limfom potrdimo, s pomočjo citopatološke preiskave določimo najbolj reprezentativno in najlažje dostopno bezgavko za kirurško biopsijo in histološki pregled. Določimo tudi prognostične in prediktivne dejavnike, ki so pomembni

za načrtovanje zdravljenja in opredelimo imunofenotipske ter molekularne značilnosti limfomskih celic, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni. Skupaj z drugimi preiskavami jo uporabljamo za ugotavljanje razširjenosti limfoma in določitev stadija bolezni. Med zdravljenjem limfoma pa nam je citopatološka preiskava v veliko pomoč pri oceni uspešnosti zdravljenja in ugotavljanju minimalnega ostanka bolezni.

Izjemoma načrtujemo prvo zdravljenje limfoma tudi na osnovi citopatološke preiskave, in sicer v primerih, ko kirurška biopsija ni izvedljiva zaradi lokacije limfoma (npr. primarni intraokularni limfomi, primarni limfomi mening, primarni limfomi seroznih površin) ali splošnega slabega stanja bolnika.

V **sekundarni diagnostiki limfomov** uporabljamo citopatološko preiskavo za potrditev ponovitve bolezni, za ugotavljanje transformacije limfoma, določanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov ter za oceno uspešnosti zdravljenja in ugotavljanje minimalnega ostanka bolezni.

4.1.1.2. PROGNOŠTIČNI IN PREDIKTIVNI DEJAVNIKI

- CD20 antigen
- Stopnjo izraženosti CD20 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega systemskega zdravljenja, ki vključuje rituksimab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.
- CD52 antigen
- Stopnjo izraženosti CD52 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega systemskega zdravljenja, ki vključuje alemtuzumab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.
- CD38 antigen
- Pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo B je CD38 negativen napovedni dejavnik poteka bolezni. Zato s pretočno citometričnimi meritvami pri vsakem bolniku s kronično limfocitno levkemijo B določimo delež neoplastičnih celic, ki so CD38 pozitivne.

4.1.1.3. DOLOČANJE OSNOVNIH IMUNOFENOTIPSKIH IN MOLEKULARNIH LASTNOSTI LIMFOMSKIH CELIC

Značilne imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic so pomembne za zanesljivo detekcijo minimalne prisotnosti limfoma ali za detekcijo minimalnega ostanka limfoma v različnih tkivih, organih in telesnih tekočinah. Pred začetkom prvega zdravljenja moramo zato določiti imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic tudi iz citološkega vzorca.

- Imunofenotip limfomskih celic
- Značilen imunofenotip in klonalnost limfomskih celic je treba določiti iz vzorca bezgavke, ki ga pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V kolikor bezgavke niso prizadete z limfomom, lahko določimo imunofenotip in klonalnost limfomskih celic tudi iz drugega citološkega vzorca. Imunofenotip in klonalnost določimo s pretočno citometričnimi meritvami.
- Molekularne značilnosti limfomskih celic
- Klonalnost limfomskih celic določimo pri vseh NK/T celičnih limfomih in pri tistih limfomih B, kjer klonalnosti ni bilo možno opredeliti s pretočno citometričnimi meritvami. Klonalnost določimo z metodo biomed 2.

4.1.1.4. CITOLOŠKA PREISKAVA KOSTNEGA MOZGA

Citološka in histološka preiskava kostnega mozga sta komplementarni metodi. S hkratno uporabo obeh preiskav povečamo senzitivnost in specifičnost preiskave kostnega mozga. Zato moramo pri bolnikih, pri katerih je indicirana preiskava kostnega

mozga, obe preiskavi opraviti istočasno. Citološka preiskava kostnega mozga obsega mielogram, mikroskopski pregled razmaza kostnega mozga in imunofenotipske analize, ki jih opravimo s pretočnim citometrom.

4.1.2. ODVZEM VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKO PREISKAVO IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

Vzorci za citopatološko preiskavo so vzorci, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo, s tanko iglo (iz bezgavke, iz spremembe sumljive za limfom v različnih tkivih in organih), izlivi (pleuralni, perikardialni ali abdominalni izliv), likvor, bronhoalveolarni izpirek (BAL), prekatna vodka, vsebine cist, periferna kri, steklovina, kostni mozeg in tkivni vzorci (bris biopsije in delček tkiva za imunofenotipske analize s pretočnim citometrom).

Citološki vzorec mora biti reprezentativen, tj. odvzet iz pravega mesta. Odvzem vzorcev mora biti optimalen in v skladu s strokovnimi smernicami. Vzorce, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvajamo citopatolog ali ustrezno usposobljeni radiolog, ki bo poleg razmazov za mikroskopski pregled opravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. list RS, št. 64/2004). Na splošno velja, da je treba vzorce poslati v laboratorij čim prej, in sicer še isti dan, ko je bil vzorec odvzet. Izjeme so le likvor, bronhoalveolarni izpirek in steklovina, ki jih moramo poslati v laboratorij takoj po odvzemu. Likvor moramo prenesti na ledu.

Vzorec, ki ga pošiljamo na preiskavo v citopatološki laboratorij, mora imeti spremljajoči dokument ali napotnico, ki vsebuje:

- podatke o identifikaciji bolnika;
- podatke o identifikaciji napotnega zdravnika;
- opis citološkega vzorca (vrsta vzorca, mesto in čas odvzema);
- povzetek anamneze;
- klinično diagnozo in problem/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja;
- podatke o morebitnem predhodnem zdravljenju (kemoterapiji, radioterapiji, imunoterapiji) ali stimulaciji hematopoeze z ravnimi dejavniki;
- hemogram, diferencialno krvno sliko, mielogram;
- podatke o drugih laboratorijskih preiskavah, pomembnih za postavitev diagnoze (imunoelektroforeza seruma in/ali urina, biokemične preiskave).

4.1.3. PRIPRAVA VZORCEV ZA MIKROSKOPSKI PREGLED IN DODATNE IMUNOFENOTIPSKE IN MOLEKULARNE ANALIZE

Iz vzorcev, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku opravimo dva celična razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. En razmaz posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drugi razmaz fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Preostanek vzorca v igli in brizgi speremo v epruveto z 1,5 ml celičnega medija (4,5 % bovini serumski albumin, 0,45 % EDTA v raztopini fosfatnega pufra z dodatkom 50 IE/ml penicilina), da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorca kostnega mozga, ki ga odvajamo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku opravimo razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom in mielogram. Vzorce posušimo na zraku, za

barvanje po metodi May-Grünvald Giemsa. Del vzorca izbrizgamo v epruveto s K₃EDTA za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorcev izlivov, likvorjev, bronhoalveolarnih izpirkov (BAL), prekatne vodke, vsebin čist in steklovine v citopatološkem laboratoriju opravimo dva razmaza ali citospina za pregled s svetlobnim mikroskopom. En vzorec posušimo na zraku, za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drugi vzorec fiksiramo v Delaunayevem fiksativu, za barvanje po metodi Papanicolaou. Na celični sediment ali na preostanek vzorca nalijemo 1,5 ml celičnega medija, da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Ko želimo poslati tkivni vzorec na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, moramo iz svežega tkivnega vzorca narediti odtise ali tkivo obrisati (bris biopsije) na objektiva stekla za pregled s svetlobnim mikroskopom. Vzorec posušimo na zraku, za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa. Delček tkivnega vzorca damo v epruveto z 1,5 ml celičnega medija, za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Ko pošljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvezamo 5 ml periferne krvi v epruveto s K₃EDTA. Takoj po odvzemu opravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko ter razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz preostalega vzorca krvi lahko opravimo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

4.1.4. CITOMORFOLOŠKA PREISKAVA CITOLOŠKIH VZORCEV

Morfološka ocena celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom temelji na naslednjih značilnostih:

- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfne celice - pretežno limfomske celice;
 - polimorfne celice - poleg limfomskih celic so v vzorcu še številni reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti in dendritične celice;
- Značilnosti neoplastičnih celic;
- Značilnosti reaktivnih celic;
- Prisotnost kapilar, ekstracelularnega matriksa.

Na podlagi morfološke ocene celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom indiciramo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke analize.

4.1.5. IMUNOFENOTIPISKE ANALIZE

Imunofenotipske analize so indicirane vedno, ko je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom ali pa, ko kliničnega suma, da gre za limfom, ne moremo potrditi z mikroskopskim pregledom citološkega vzorca. Imunofenotipske analize praviloma naredimo s štiri ali več parameternim pretočnim citometrom. Imunocitokemična barvanja uporabljamo le izjemoma kot dopolnilo imunofenotipskim analizam s pretočnim citometrom.

Za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom se na podlagi mikroskopskega pregleda citološkega vzorca odloči citopatolog. V kolikor sumimo, da gre za **limfom B**, moramo dokazati prisotnost ali odsotnost najmanj naslednjih antigenov: CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD10, FMC7, CD23, CD5, CD52, CD11c in CD38. Pri folikularnih limfomih s pretočno citometrično metodo določimo citološki gradus. Če sumimo, da gre za **limfom T**, določimo CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5 in CD52. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov,

lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja naredimo le v posebnih primerih, in sicer:

- za diagnozo Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma ALK+ in ALK-;
- za določanje jedrnih antigenov, ki jih z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo zanesljivo dokazati: ciklina D1 in MIB-1.

4.1.6. MOLEKULARNO-BIOLOŠKE METODE

Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) je indicirana vedno, ko je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom celic T ali NK ali pa, ko z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo dokazati klonalnosti celic B.

4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na osnovi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge. Folikularni limfom praviloma lahko prepoznamo po njegovih morfoloških značilnostih, anaplastični velikocelični ALK pozitivni limfom (ALK-om) po značilnem imunofenotipu, pri primarnih kutanih limfomih je zelo pomembna klinična slika, za večino ekstranodalnih limfomov tipa MALT pa je diagnostično in prognostično pomembna translokacija t(11;18).

4.2.1. NAMEN HISTOLOŠKE PREISKAVE

Poleg opredelitve **tipa malignega limfoma** nam morfološke preiskave v najširšem smislu (patohistološka in citopatološka analiza), imunofenotipizacija (z imunocitokemijo, imunohistologijo, pretočno citometrijo) in molekularne metode (predvsem polimerazna verižna reakcija in metode in-situ hibridizacije) omogočajo še:

- **razlikovanje** med neoplastičnimi (malignimi limfomi) in reaktivnimi limfoproliferativnimi lezijami (pseudolimfomi);
- oceno **razširjenosti (stadija) bolezni** (predvsem s preiskavo kostnega mozga);
- določevanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja ter
- **sledenje bolezni (follow up)** s potrditvijo remisije po zdravljenju in ugotavljanje recidivov oz. detekcijo minimalne rezidualne bolezni.

Tkivni bioptični vzorci so predvsem bezgavke in stebrički kostnega mozga črevnice (za oceno razširjenosti/stadija bolezni), lahko pa v celoti odstranjena vranica in druga ekstranodalna tkiva/organi. Med slednjimi so predvsem koža, sluznice prebavil, dihal, redkeje ščitnica, žleze slinavke in dojka.

4.2.2. ODVZEM BIOPTIČNEGA VZORCA IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

Bioptični vzorec mora biti reprezentativen, tj. odvzet s pravega mesta (npr. z roba in ne dna želodčne razjede). Histološko oceno omejujejo tudi pičlost vzorca in mehanski artefakti (npr.

endoskopskih odvzemkov). Bezgavko se praviloma izreže v celoti, z intaktno ovojnico in pasom perinodalnega maščevja. Le v tako odvzeti bezgavki lahko patolog pravilno oceni topografske odnose posameznih elementov in njihove spremembe. V skupini povečanih bezgavk mora kirurg odstraniti največjo in ne tiste, ki je najlažje dostopna. Zaradi škodljivih posledic avtolize mora svežo bezgavko nemudoma poslati na oddelek za patologijo. Bezgavko, ki jo pošilja v dislocirani oddelek za patologijo, mora prerezati po daljšem premeru in jo fiksirati v 10 % nevtralnem puferiranem formalinu. Tkiv/organozov z malignimi limfomi ne preiskujemo po metodi zaledenelega reza, ker je zaradi artefaktov po zmrzovanju ocena limfoproliferativne lezije nezanesljiva in zato potencialno nevarna.

Kliniki (hematologi, onkologi) naj posredujejo z bioptičnim vzorcem (celičnim, tkivnim) na naptnici strokovnjakom morfološkega tima podatke o:

- spolu in starosti bolnika;
- lokalizaciji bioptičnega vzorca (npr. bezgavke, kože);
- anamnezi;
- morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju (kemoterapiji, imunoterapiji, radioterapiji) ali stimulaciji hemopoeze z rastnimi dejavniki;
- hemogramu, diferencialni beli krvni sliki, mielogramu;
- (po potrebi) o drugih laboratorijskih preiskavah – npr. imuno-elektroforezi, biokemijskih preiskavah.

V povzetku naj navedejo klinično diagnozo/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja.

4.2.3. OBDELAVA VZORCEV IN IZDELAVA PREPARATOV

Takoj po prevzemu patolog bezgavko izmeri v treh premerih (večje bezgavke ali konglomerate bezgavk tudi stehta) in opravi makroskopski pregled površine in rezne ploskve. Manjšo bezgavko prereže na polovico, večjo pa v celoti nareže na 3 mm debele rezine. Preden rezine fiksira, naredi vsaj dva odtisa rezne ploskve, odvzame manjši del bezgavke za preiskavo s pretočnim citometrom, delček pa zamrzne v tekočem dušiku in shrani v skrinji za globoko zmrzovanje za tiste (citogenetske/molekularne in imunohistokemijske) preiskave, ki jih ne moremo opraviti na fiksiranih vzorcih. Po potrebi v sterilnih pogojih pošlje del sveže bezgavke v mikrobiološko preiskavo.

Sledi fiksacija (najmanj 5 ur) preostalega vzorca v 10 % nevtralnem puferiranem formalinu v razmerju 1:10 v korist fiksativa. Nadalje 1 do 2 mikrona debele histološke rezine bezgavke (in drugih vzorcev) barvamo s standardnima barviloma hematoxilin in eozin (HE) ter hematološko barvno metodo po Giemsi. Specialne barvne metode uporabljamo za opredelitev posebnih celičnih in medceličnih snovi/struktur (npr. Kongo, Gomori). Histokemijske metode so dopolnile k specialnim barvnim metodam (npr. kloracetatna esteraza, PAS, Perls).

Stebriček kostnega mozga, ki ga pridobimo z debeloigelnjo biopsijo zadnjega zgornjega trna črevice, naj bo dolg najmanj 15 mm. Po odvzemu ga zdravnik - kliničnik fiksira v Schafferjevem fiksativu (raztopina formalina in metanola). Patolog ga prereže po longitudinalni osi. Polovica stebrička se dekalcinira in jo uporabimo za imunohistološki pregled, drugo polovico pa vklopimo v glikol metakrilat in režemo na rezine, debele 1,5 do 5 mikronov. Ker so artefakti (skrčenje) celic manjši kot v dekalciniranem delu vzorca, so rezine v metakrilat vklopljenega tkiva za oceno morfologije bolj primerne.

4.2.4. PATOMORFOLOŠKA PREISKAVA BEZGAVKE/ EKSTRANODALNIH TKIV

Morfološka ocena tkivnih rezin bezgavke temelji predvsem na naslednjih značilnostih:

- Stopnja (obseg) infiltracije:
 - parcialna;
 - totalna z/brez preraščanja ovojnice.
- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfna – pretežno limfomske celice;
 - polimorfna sestava – poleg limfomskih še reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice in fibroblasti.
- Značilnosti neoplastičnih celic:
 - razlike v velikosti in obliki jeder limfomskih celic (pleomorfizem);
 - struktura kromatina, število in velikost nukleolov, število celic v mitozih;
 - količina in kvaliteta citoplazme;
 - jedrne in citoplazmatske inkluzije.
- Način rasti:
 - difuzna rast;
 - nodularna/folikularna;
 - interfolikularna;
 - perifolokularna;
 - intrasinusoidalna.
- Količina retikulinskih, kolagenih vlaken in fibroze v bezgavki/ovojnici.
- Odlaganje različnih snovi (npr. amiloida, hialina) v medceličju.
- Limfoepitelijska lezija in kolonizacija foliklov (limfomi MALT), limfomska infiltracija bele in/ali rdeče pulpe vranice, portalnih polj in/ali sinusoidov jeter.
- Vrsta limfoma in stopnja limfomske infiltracije kostnega mozga (v odstotkih) ter ocena hemopoeze.

4.2.5. IMUNOHISTOLOŠKA PREISKAVA

Danes praviloma vse maligne limfome opredelimo tudi imunohistološko. Razen redkih izjem (npr. lahkih verig imunoglobulinov) lahko isti celični označevalec (površinski, citoplazemski in/ali jedrni antigen) s protitelesom dokažemo v različnih celicah imunskega oziroma krvotvornega sistema (odsotnost specifičnosti). Zato uporabljamo kombinacije več protiteles, s katerimi se razkrijejo za posamezne maligne limfome značilni vzorci imunoreakcij, ki lahko pomembno (neredko odločilno) pripomorejo k diagnozi. Pri sestavi racionalnih kombinacij (panelov) protiteles moramo tudi vedeti, kdaj se v razvoju limfatičnih celic pojavijo posamezni celični antigeni, upoštevati moramo tudi možnost aberantnih fenotipov. V morfološki diagnostiki uporabljamo nekatere standardne panele protiteles, neradko pa jih – odvisno od tipa limfoma ali specifičnih kliničnih vprašanj – razširimo ali modificiramo. Protitelesa, ki so komercialno dostopna, so označena v skladu z mednarodno CD-klasifikacijo. Prednosti imunohistološkega pregleda v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega tkiva pred zmrznjenimi vzorci je v bolj ohranjeni morfologiji in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfološko limfomov:

- Limfoblastna levkemija/limfom B: PAX5, CD79a, CD10, TdT, CD20, CD34Q, CD45, CD3, MPO, CD99
- Limfoblastna levkemija/limfom T: TdT, CD99, CD34, CD1a, CD2, CD7, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD79a, CD117, CD20
- Drobnocelični limfomi B (kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih celic; limfom marginalne cone – nodalni in splenični, ektranodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, LOM-1, Stathmin, HGAL, E17 klon za Bcl2, MIB1
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMP1, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc
- V primeru, ko gre za difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak, je treba določiti podtip glede na domnevno celico, iz katere se je limfom razvil (»cell of origin«). Zaenkrat uporabljamo Hansov algoritem, za katerega je treba oceniti imunohistokemično reakcijo na bcl6, CD10 in MUM1.
- Neklasificirani limfom B (vmesni primeri med primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom): CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, bcl6, CD10, CD3, CD4, LMP1, MIB1, EBV ISH
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3, EBV ISH
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzyme B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
- Periferni limfomi T/NK in levkemije: CD3, CD2, PD1, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzyme B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, bcl6, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

Indikacije:

- ugotavljanje klonalnosti limfoproliferativnih lezij nejasne narave (dilema: reaktivna lezija ali maligni limfom)

Z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) ugotavljamo prerazporeditve genov, ki v limfoidnih celicah kodirajo sintezo težkih verig imunoglobulinov (monoklonski limfociti B) in gama in/ali beta verigo receptorja T na celični membrani limfocitov T (monoklonski limfociti T). Monoklonskost sicer v vseh primerih ni sinonim neoplazije (npr. monoklonska gamopatija neznanega pomena - MGUS), v kontekstu drugih (morfoloških, imunolo-

ških) preiskav pa lahko pomeni pomemben prispevek k odločitvi za maligni limfom.

- okužba z Epstein-Barrovim virusom, ki je pomembna za diagnozo npr. afriškega (endemskega) Burkittovega limfoma, ektranodalnega T/NK limfoma nazalnega tipa, EBV pozitivnega difuznega velikoceličnega limfoma B pri starejših, plazmablastnega limfoma

Virusno DNK, vgrajeno v genom tumorskih celic, ugotavljamo s kromogeno hibridizacijo in situ CISH. CISH je metoda z višjo stopnjo senzitivnosti kot imunohistološka preiskava s protitelesom LMP1.

- identifikacija citogenetskih anomalij z metodo CISH omogoča ugotovitev t(14;18)/bcl-2, t(11;14)/CCND1, t(2;5)/ALK in t(8;14)/MYC, ki lahko olajšajo razlikovanje reaktivnih od neoplastičnih stanj in olajšajo klasifikacijo limfomov
- pri ugotavljanju klonalnosti plazmacitnih/plazmacitoidnih lezij z detekcijo lahkih verig imunoglobulinov je v primerjavi z imunohistologijo CISH zaradi višje senzitivnosti metoda izbora.

Molekularne preiskave na Oddelku za patologijo OI opravljamo na histoloških rezinah v formalinu fiksiranih in v parafin vključenih mehkih tkiv (bezgavkah) in dekalcinatih kostnega mozga.

Morfološka diagnostika ni samo kompleksna, ampak tudi komplementarna. Pomembno vlogo pri opredelitvi bolezenskih enot ali pri odgovorih na specifična klinična vprašanja imata soočenje in integracija rezultatov preiskovalnih metod v diagnostičnih skupinah (timih), ki jih sestavljajo v hematopatologijo usmerjeni patologi, citopatologi in strokovnjaki drugih laboratorijskih profilov (npr. molekularni patologi, imunologi).

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

5.1.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije** (kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom, limfoplazmacitni limfom, limfom marginalne cone, folikularni limfom nizke stopnje malignosti)

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna

monokemoterapija (klorambucil, fludarabin, bendamustin)

polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC, bendamustin)

polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)

imunoterapija ± kemoterapija (rituksimab ± kemoterapija, ofatumumab, obinutuzumab)

obsevanje (npr. ostanka boleznih ali večjih tumorskih mas)

• Agresivni limfomi

- Burkittovi limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

- velikocelični anaplastični limfomi, B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfomi

ACVBP* ± obsevanje

- ostali agresivni limfomi (difuzni velikocelični B limfom, folikularni limfom visoke stopnje malignosti)

CHOP* ± obsevanje

- limfomi plaščnih celic, periferni T celični limfomi

CHOP ± obsevanje**

*Pri CD20 pozitivnih velikoceličnih limfomih B, folikularnih limfomih in limfomih plaščnih celic poleg kemoterapije imunoterapija z rituksimabom.

**Začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (COP, klorambucil, obsevanje ...), v primeru neuspeha CHOP (ali CHOEP za periferne T celične limfome).

V obdobju uvajanja posodobljene SZO-klasifikacije malignih limfomov še vedno navajamo delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izboru citostatske sheme odločamo **pri vsakem bolniku individualno** glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost, prognostične dejavnike in bolnikovo splošno stanje.

5.1.2. PRVO ZDRAVLJENJE PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL**5.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM**

- Bolniki stadija III ali IV, mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6- do 8-krat R-FC, individualno se lahko odločimo za R-FM; velja za tiste brez del17p (upoštevamo izvid citogenetskih preiskav)
 - Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pogoste hujše okužbe, prihaja v poštev kombinacija R-bendamustin.
 - Pri bolnikih z del17p: ibrutinib; v primeru, da niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom – kombinacija rituksimab z idelalizibom samo ob ustrezni antiinfektivni profilaksi, sicer prihaja v poštev pri teh bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom, zdravljenje z venetoklaksom. V remisiji je treba pretehtati zdravljenje z visokodozno terapijo in alogenično PKMC.
 - Zdravljenja ne uvajamo pri asimptomatskih bolnikih, temveč se zanj odločimo ob natančnem sledenju bolnika (simptomatski bolnik, levkocitoza najmanj $80 \times 10^9/l$, podvojitve števila limfocitov v manj kot 6 mesecih ...).
- Bolniki stadija III ali IV, starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – kombinacija protitelesa proti CD20 (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) in klorambucila ali ibrutinib
 - Bolnike v zelo dobrem stanju zmožljivosti lahko zdravimo s kombinacijo R-bendamustin.
 - Pri bolnikih z del17p: ibrutinib; v primeru, da niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom – kombinacija rituksimaba z idelalizibom samo ob ustrezni antiinfektivni profilaksi, sicer pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom, pride v poštev zdravljenje z venetoklaksom.

Opomba:

Pred začetkom zdravljenja se pri bolnikih, starejših od 70 let, priporoča celovita geriatrična ocena.

Odmerek rituksimaba povečamo z izhodiščnega 375 mg/m^2 na 500 mg/m^2 pri vseh nadaljnjih ciklikih.

5.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

- Bolniki stadija III ali IV, ki potrebujejo zdravljenje – R-klorambucil ali R-COP in RT ostanka, v primeru agresivnega poteka bolezni ali nezadostnega odgovora R-CHOP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom $14 \times 1,8 \text{ Gy} = 25,2 \text{ Gy}$)

5.1.2.3. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki stadija III in IV, mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6- do 8-krat R-CHOP ali R-bendamustin, če je dosežena delna ali popolna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem R-CHOP, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje. Bolniki s FLIPI I intermedinim in visokim tveganjem in nekateri z nizkim tveganjem, vendar z velikim bremenom bolezni – 6-krat G-CHOP ali G-bendamustin, če je dosežena delna ali popolna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem G-CHOP, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje.
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po kemoimunoterapiji – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom;
 - Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja – takšno odločitev sprejememo na limfomskem konziliju individualno (kandidati so bolniki z visokim FLIPI-jem ali drugimi dejavniki tveganja) – visokodozna terapija po kemoimunoterapiji, sledi konsolidacija/vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, kot je navedeno v nadaljevanju;
 - Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje – R-COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Bolniki stadija III in IV, starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – R-COP ali R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP ali R-bendamustin, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Pri simptomatskih bolnikih stadija III ali IV z majhnim bremenom bolezni prihaja v poštev tudi zdravljenje s 4-kratnim rituksimabom v monoterapiji, v kolikor pri bolniku obstajajo zadržki za zdravljenje s kemoterapijo in se bolnik strinja s predlaganim zdravljenjem – pojasniti mu je treba pričakovano slabši odgovor na zdravljenje in krajše trajanje remisije, v primeru doseženega vsaj delnega odgovora sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Bolniki stadija I ali kontinuiranega stadija II – operacija in/ali RT prizadetega mesta z varnostnim robom (z nekoliko širšimi volumni) in dozo $14 \times 1,8 \text{ Gy} = 25,2 \text{ Gy}$.
- Bolniki stadija I.X ali nekontinuiranega stadija II – sistemska terapija + RT prizadetega mesta z varnostnim robom.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično preiskavo PET-CT.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom je predvideno pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom pri indolentnih limfomih po prvotinijskem zdravljenju je predvideno v 8-tedenskih razmikih, po drugolinijskem ali kasnejšem zdravljenju pa v 12-tedenskih razmikih.

Namen kombinacije induksijskega in vzdrževalnega zdravljenja je potencialna ozdravitev sicer neozdravljive bolezni in zmanjšanje števila visokodoznih terapij in avtolognih presaditev KMC.

5.1.2.4. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki stadija III in IV, mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6-krat do 8-krat alternacija R-CHOP/R-DHAP oziroma 8-krat R-CHOP ali 6- do 8-krat R-bendamustin pri tistih, ki niso kandidati za visokodozno zdravljenje.
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo in tisti, ki dosežejo popolno remisijo – visokodozna terapija (visokodozni ciklofosamid in TBD), purging z rituksimabom, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom;
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT ostanka, temu eventualno sledi visokodozna terapija, sicer vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom;
 - Če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju – R-CHOP ali R-bendamustin, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom;
- Bolniki stadija III in IV, starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – R-CHOP ali R-bendamustin ali VR-CAP ali R-BAC, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Pri krhkih bolnikih prihaja v poštev paliativna sistemska terapija – R-klorambucil, reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali sistemska terapija in/ali RT

Opombi:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično preiskavo PET-CT.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je predvideno le pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

5.1.2.5. DIFUZNI VELIKOCELIČNI B

- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje brez X bolezni: 6-krat R-CHOP21, brez RT
- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje z X boleznijo ali IPI nizko intermediarno tveganje: 6-krat R-CHOP21 in RT na mesta X bolezni ali 4-krat R-ACVBP in RT ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI visoko intermediarno ali visoko tveganje: 8-krat R-CHOP21; v izbranih primerih z visokim tveganjem 8-krat R-CHOEP ali 6-krat R-ACVBP (doza antraciklinov) ali 6-krat R-EPOCH in individualni razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni PKMC
- 60 do 80 let, v dobrem stanju zmogljivosti za vse IPI kategorije: 6- do 8-krat R-CHOP21 (6-krat samo za IPI nizko tveganje)
- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: 6-krat (izjemoma 8-krat) R-miniCHOP21
- Krhki nad 60 let ali z oslABLJENO funkcijo srca ne glede na IPI kategorijo: 6- do 8-krat R(X)OP21 (X pomeni etopozid ali gemcitabin ali liposomalni doksorubicin) ali paliativna obravnava
- Stadij I – če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija – le 3-krat R-CHOP in RT prizadete regije
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije – adjuvantno 3-krat CHOP

Opomba:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično preiskavo PET-CT.

Pri vseh bolnikih je potrebna določitev molekularnega podtipa (GCB ali ABC podtip), zaenkrat z imunohistokemičnim algoritmom (Hansov, Choijev), kasneje z določanjem ekspresije genov.

Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevamo IPI, starost in stanje zmogljivosti bolnika. Kot bolnike z večjim tveganjem štejemo tudi tiste s podtipom ABC. V kolikor gre pri mlajšem bolniku za IPI visoko tveganje in ABC-podtip – pride v poštev terapija R-ACVBP ali R-EPOCH; lenalidomid, ibrutinib ali bortezomib dodamo h kemoterapiji ob ponovitvi bolezni.

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS ne glede na starost (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijskih, dojke, epifaringosa, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu ...), ob prvih ciklikih terapije.

V primeru kombiniranega agresivnega in indolentnega folikularnega CD20 pozitivnega limfoma po doseženi popolni remisiji agresivnega limfoma sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot velja za folikularni limfom.

Ekstranodalne difuzne velikocelične limfome B zdravimo v skladu s priporočili ESMO 2016, v kolikor niso vključeni v smernice kot samostojna entiteta.

Tako imenovani double in triple hit limfomi ter double expressor limfomi so navedeni v opombah pri Burkittovem limfomu.

5.1.2.6. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

- Stadija III in IV – 6-krat R-ACVBP in RT ostanka
- Stadija I in II – 4-krat R-ACVBP in RT ostanka
- Stadija II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) – 4- do 6-krat R-ACVBP in RT ostanka
 - Opravimo RTG p. c. po vsakem drugem ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu – 6-krat R-ACVBP in RT ostanka
 - Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu – 4-krat R-ACVBP in RT ostanka

Opomba:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s preiskavo PET-CT, hkrati opravimo CT s kontrastom.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6-krat R-ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

Poleg R-ACVBP prihaja v poštev tudi R-DA-EPOCH, zlasti pri mlajših bolnikih z IPI visokim intermediarnim tveganjem ali visokim tveganjem.

5.1.2.7. BURKITTOV LIMFOM

- Vsi stadiji (definicije stadijev v protokolu BFM po Murphyju) po protokolu BFM – število ciklusov je opredeljeno v protokolu, uporabljamo izmenično ciklusa A in B oziroma AA in BB v skladu s protokolom.
- Če po prvih dveh ciklikih po shemi BFM ne dosežemo popolnega odgovora – se nadaljuje s protokolom BFM, vendar priključimo rituksimab (število ciklusov ostane kot je definirano po protokolu – skupno 4 ali 6).
- Tudi pri shemah z visoko dozo metotreksata ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu.

- Če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega odgovora – R-DA-E-POCH.

Opomba:

Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double-hit in triple-hit limfom) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak ter difuzni velikocelični limfom B s proliferacijsko aktivnostjo nad 95 % in potrjeno Myc translokacijo zdravimo z R-DA-EPOCH in profilaktičnimi intratekalnimi aplikacijami citostatikov; stadij bolezni določimo po sistemu Ann Arbor in evaluacijo opravimo enako kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B.

Velikocelične limfome B s povečanim izražanjem Myc in Bcl2 proteina (double expressor limfom) zdravimo na enak način kot double-hit limfome.

5.1.2.8. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM

- Stadija III in IV – 6-krat ACVBP in RT ostanka
- Stadija I.X in II.X – 4- do 6-krat ACVBP in RT ostanka
 - V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p. c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu – 6-krat ACVBP in RT ostanka
 - Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu – 4-krat ACVBP in RT ostanka
- Stadija I in II – 4-krat ACVBP in RT ostanka

Opomba:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično preiskavo PET-CT.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6-krat ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

5.1.2.9. PRIMARNI LIMFOMI ČŽS (VKLJUČUJEJO LOKALIZACIJE LIMFOMA V MOŽGANOVINI ALI NA MENINGAH IN INTRAOKULARNE LIMFOME)

- Za bolnike mlajše od 60 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji (po nemški shemi), ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru limfoma v očesu (steklovinna, mrežnica ...) je doza metotreksata 8 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji – če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM.
- Za bolnike mlajše od 45 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata ≥ 3 g/m² 1. dan, visoko dozo citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru dobrega odgovora pretehtati visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC.
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji, ter deksametazon kot pri BFM, v kolikor so v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali I) in brez pomembnejših spremljajočih bolezni, sicer visoka doza citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM
 - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 4. ciklusu opravimo CT/MR glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklusov ter zaključi z RT, pri bolnikih v odlični kondiciji pride v poštev intenzifikacija sistemskega zdravljenja
 - Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo progres – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let), pri bolnikih v odlični kondiciji pride v poštev intenzifikacija sistemskega zdravljenja
- Intratekalne aplikacije citostatikov le ob prvem ciklusu visoke doze metotreksata, vedno pa ob visoki dozi citozin arabinozida (vendar le metotreksat in deksametazon) oziroma ob obsežni

infiltraciji mening

- RT glede na starost (meja je 60 let – načeloma pod 60 let RT, nad 60 let brez RT) in odgovor na citostatsko zdravljenje
- Rituksimab le v primeru, če ima bolnik generaliziran limfom tudi izven ČŽS
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje – RT
- Primarno intraokularni limfomi – diagnostična je vitrektomija. Če je bolezen omejena na oko – zdravimo z lokalno radioterapijo s 30 do 40 Gy in/ali intravitrealnim metotreksatom in intravitrealnim rituksimabom. Če je bolezen razširjena, pa sistemsko kot primarni limfom ČŽS.

Opombi:

Preiskava izbora pri primarnih limfomih ČŽS je magnetno resonančna preiskava glave in/ali spinalnega kanala.

V sklopu diagnostike vseh limfomov ČŽS je indiciran pregled očesnega ozadja, pa tudi UZ-pregled testisov.

5.1.2.10. PRIMARNI LIMFOMI PREBAVIL

Bolnike zdravimo glede na histološki tip limfoma prvenstveno konzervativno (eradikacija *Helicobacter pylori*, citostatsko zdravljenje, kombinacija rituksimaba in citostatikov, obsevanje). Kirurški poseg prihaja v poštev v primeru zapletov (krvavitev, perforacija, obstrukcija) ali v primeru lokalizirane bolezni in nepopolne remisije po konzervativnem zdravljenju.

5.1.2.10.1. PRIMARNI LIMFOMI ŽELODCA

Diagnozo postavimo pri gastrokopiji z biopsijami (8 do 12 vzorcev iz vidnih lezij in makroskopsko normalne mukoze antruma in korpusa). Limfome klasificiramo po veljavni WHO klasifikaciji limfomov. Zamejitev bolezni opravimo z istimi preiskavami kot za limfome izven prebavil, punkcijo in biopsijo kostnega mozga opravimo le, če je glede na ostale preiskave sumljivo za infiltracijo. Priporočena preiskava je endoskopski UZ želodca.

Klinične stadije določimo po sistemu Lugano staging:

- Stadij I – prizadet je le želodec;
- Stadij II.1 – prizadeti so želodec in perigastrične bezgavke.

Prednost ima konzervativno zdravljenje z namenom ohranitve želodca, tako pri indolentnih kot agresivnih primarnih limfomih želodca.

5.1.2.10.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI ŽELODCA

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoterapije in RT.

5.1.2.10.1.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI – NEOPERIRANI

- Stadij I in II: 6-krat R-CHOP (1. ciklus 50 % + 50 % odmerki; 2. ciklus 80 % odmerki; nato 100 % odmerki) + RT ostanka limfoma; v primeru, da je glede na histološki izvid agresivnemu pridružen indolentni limfom 3- do 4-krat R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor (odmerke glej 5.3.1.); če bolnik slabo prenaša sistemsko zdravljenje (slaba splošna zmogljivost, spremljajoče bolezni ...) 3- do 4-krat R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor.

Po zdravljenju ponoviti UZ, gastrokopijo + biopsijo, priporočen tudi endoskopski UZ.

- Stadij I.X in II.X: 6- do 8-krat R-CHOP + RT ostanka

Opombe:

Sledenje z UZ trebuha enako pogosto kot pri limfomih izven prebavil. Gastroskopijo ponovimo le ob simptomih.

Namen kombiniranega zdravljenja: približno tretjina agresivnih limfomov ima pridruženo indolentno komponento, ki po agresivni sistemski terapiji perzistira in se odziva samo na RT.

5.1.2.10.1.1.2. AGRESIVNI LIMFOMI - OPERIRANI

- Ni mikroskopskega ostanka (resekcijski rob v zdravo + negativne bezgavke + ni vraščanja v okolna tkiva): 3-krat adjuvantno CHOP
- Mikroskopski ostanek (infiltriran resekcijski rob ali pozitivne regionalne bezgavke ali vraščanje v okolico): 3- do 4-krat R-CHOP
- Makroskopski ostanek (razvidno iz operacijskega zapisnika ali postoperativne UZ preiskave trebuha): 6-krat R-CHOP + RT ostanka (odmerke glej 5.3.1.)

5.1.2.10.1.1.3. AGRESIVNI LIMFOMI, HELICOBACTER PYLORI POZITIVNI

- Zdravimo kot je napisano zgoraj, le da takoj uvedemo tudi eradikacijsko terapijo za *Helicobacter pylori*.

5.1.2.10.1.1.4. KOMBINIRANI AGRESIVNI IN INDOLENTNI LIMFOMI

- Zdravimo kot agresivne limfome.

5.1.2.10.1.2. INDOLENTNI LIMFOMI ŽELODCA

5.1.2.10.1.2.1. MALTOM, HP POZITIVEN, STADIJ I

- Eradikacijska terapija za HP

Opombe:

Sledenje: prva gastroskopija z biopsijo po 3 mesecih. Če je biopsija negativna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponovimo po 3 in 6 mesecih, v naslednjih 4 letih pa enkrat letno. Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponovimo po 3, 6 in 12 mesecih. Če je po 1 letu od diagnoze biopsija še vedno pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, bolnik pa ima potrjeno translokacijo 11/18, zdravimo z RT. V primeru, da bolnik nima potrjene translokacije 11/18, zdravimo z RT šele, če je po 18 mesecih od diagnoze biopsija še pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP.

Zgoraj predlagano sledenje velja, če je bolnik asimptomatski in na kontrolni gastroskopiji ni znakov progressa. Če je bolnik simptomatski, ponovimo gastroskopijo prej. V primeru progressa takoj začnemo z RT.

RT ima prednost pred imunoterapijo, kemoterapijo ali gastrektomijo.

V primeru, da je biopsijski vzorec HP pozitiven tudi pri kontrolnih gastroskopijah, ponovimo eradikacijsko terapijo za HP – vendar z drugim izborom antibiotikov.

5.1.2.10.1.2.2. MALTOM, HP POZITIVEN, STADIJ II.1

- Poskus z eradikacijsko terapijo za HP

Opomba:

Gastroskopijo in UZ trebuha ponovimo najkasneje po 3 mesecih. Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, zdravimo z RT.

5.1.2.10.1.2.3. MALTOM, HP NEGATIVEN, STADIJ I/II.1

- Zdravimo z RT 17 x 1,8 Gy = 30,6 Gy

5.1.2.10.1.2.4. MALTOM, S POTRJENO TRANSLOKACIJO T(11;18), STADIJ I/II.1

- Zdravimo z RT v primeru, da je vitalen limfom potrjen še 12 mesecev po uspešni eradikacijski terapiji za HP, oziroma 3 mesece po uspešni eradikacijski terapiji v primeru stadija II.1 ali takoj, če gre za HP negativen limfom.

5.1.2.10.1.2.5. DRUGI HISTOLOŠKI TIPI INDOLENTNIH LIMFOMOV

- Zdravimo z RT.

5.1.2.10.2. PRIMARNI LIMFOMI ČREVEVA

5.1.2.10.2.1. AGRESIVNI LIMFOMI

- Kirurško zdravljenje, če gre za obstrukcijo + R-CHOP ali CHOP ± RT, sicer konzervativno zdravljenje

V primeru limfomov tankega črevesa je zdravljenje večinoma kirurško, saj je poseg hkrati diagnostičen in terapevtski.

5.1.2.10.2.2. INDOLENTNI LIMFOMI

- V primeru radikalne (R0) resekcije dodatno zdravljenje ni potrebno.
- V primeru dobro lokalizirane bolezni (npr. duodenum, rektum ...) RT.

5.1.2.11. LIMFOMI TESTISA

- V primeru infiltracije enega testisa – 6-krat R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija + 2-krat visoka doza metotreksata brez intratekalnih aplikacij citostatikov, sledi RT kontralateralnega testisa po končanem sistemskem zdravljenju.
- V primeru infiltracije obeh testisov (stadij IV) – 6- do 8-krat R-CHOP + visoka doza metotreksata (5 g/m² v 6-urni infuziji) in intratekalna aplikacija samo ob 1. ciklusu.

5.1.2.12. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DOJK

- V diagnostiki se opravi tudi MR preiskava glave in citološka preiskava likvorja.
- V primeru prizadetosti le ene dojke – 6-krat R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija in po končani KT vedno obsevanje prizadete dojke.
- V primeru diseminirane bolezni oziroma prizadetosti obeh dojk – 8-krat R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija in po končani KT vedno obsevanje cele dojke.
- Ob ponovitvah zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih DVCLB.

5.1.2.13. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B KOSTI

- V diagnostiki se opravi tudi MR preiskava prizadete kosti.
- Zdravljenje 6- do 8-krat R-CHOP, profilaktična intratekalna kemoterapija ni nujno potrebna (le za prizadetost lobanje, hrbtenice).
- Za konsolidacijsko obsevanje primarne lezije je dogovor individualen na limfomskem konziliju glede na PET/CT po končanem zdravljenju, obsevanje lezije pred začetkom sistemskega zdravljenja se ne priporoča.
- Ob ponovitvah zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih DVCLB.

5.1.2.14. PRIMARNI KOŽNI LIMFOMI T

Zdravljenje primarnih kožnih limfomov T je odvisno predvsem od histološkega tipa limfoma in razširjenosti bolezni oz. stadija.

5.1.2.14.1. FUNGOIDNA MIKOZA (FM) IN SEZARYJEV SINDROM (SS)

Stadij FM in SS opredelimo po klasifikaciji TNMB.

KLASIFIKACIJA TNMB PRI BOLNIKIH S FM IN SS:

Tabela 1: Klasifikacija TNMB pri bolnikih s FM in SS:

Klasifikacija TNMB pri bolnikih s FM in SS:	
T (koža)	- T ₁ makule, papule in plaki (< 10 % površine kože) - T ₂ generalizirane makule, papule in plaki - T ₃ tumorji - T ₄ eritrodermija
N (bezgavke)	- N ₀ bezgavke niso povečane - N ₁ klinično povečane bezgavke, histološko negativne - N ₂ klinično povečane bezgavke, histološko pozitivne (nodalna struktura ohranjena) - N ₃ klinično povečane, histološko pozitivne (nodalna struktura je delno porušena)
M (notranji organi)	- M ₀ ni prizadetosti notranjih organov - M ₁ prizadetost notranjih organov
B (kri)	- B ₀ atipične celice v krvi niso prisotne (< 5 %) - B ₁ > 5 % atipičnih celic

DOLOČITEV STADIJA PRI BOLNIKIH S FM IN SS

Določitev stadija pri bolnikih s FM in SS

Stadij	T	N	M	B
I.A	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
I.B	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
II.A	T ₁₋₂	N ₁	M ₀	B ₀₋₁
II.B	T ₃	N ₀₋₁	M ₀	B ₀₋₁
III.A	T ₄	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
III.B	T ₄	N ₁	M ₀	B ₀₋₁
IV.A	T ₁₋₄	N _{2/3}	M ₀	B ₀₋₂
IV.B	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

5.1.2.14.1.1. FUNGOIDNA MIKOZA

- Začetne stadije – I.A, I.B, II.A - zdravimo lokalno s kortikosteroidnimi mazili, fototerapijo (PUVA, UVB), RT (vključno z obsevanjem vse kože z elektroni – TSEB).
- Pri refraktarnih ali recidivantnih limfomih stadija I.A, I.B, II.A pa lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotonom), interferonom alfa ali nizkimi odmerki metotreksata.
- Pri napredovalih stadijih – II.B, III, IV - poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) in sistemske terapije - tj. klasično kemoterapijo z enim citostatikom (gemcitabinom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom), kakor tudi polikemoterapijo; poleg tega pridejo v poštev še alemtuzumab, brentuksimab, denileukin diftitoks in novejša zdravila, kot so inhibitorji histonske deacetilaze, proteasomski inhibitor bortezomib (še niso registrirani za to indikacijo v EU), le izjemoma prihaja v poštev tudi avtologna in alogenična transplantacija krvotvornih matičnih celic.

5.1.2.14.1.2. SEZARYJEV SINDROM

Po definiciji gre za sistemske bolezni, zato je potrebno sistemske zdravljenje. Terapija izbora je ekstrakorporealna fotofereza (ECP), lahko v kombinaciji z interferonom alfa, retinoidi, PUVA, lokalnimi kortikosteroidi in RT oz. TSEBT.

Kot terapija drugega reda pride v poštev kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata, nizkimi odmerki klorambucila v kombinaciji s prednizonom, tudi alemtuzumab, brentuksimab, denileukin diftitoks in polikemoterapija.

5.1.2.14.2. PRIMARNE KOŽNE CD30 POZITIVNE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI

5.1.2.14.2.1. PRIMARNI KOŽNI ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM

- V primeru solitarnih sprememb (te prevladujejo) - operacija ali RT.
- V primeru multiplih sprememb - nizki odmerki metotreksata, lahko v kombinaciji z RT.

V kolikor ni odgovora – zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotonom ali interferonom alfa. V poštev prihaja tudi terapija z brentuksimabom.

5.1.2.14.2.2. LIMFOMATOIDNA PAPULOZA

- Zdravimo z nizkimi odmerki metotreksata.

5.1.2.14.2.3. PODKOŽNI PANIKULITISU PODOBEN LIMFOM T

- V primeru solitarnih sprememb ali lokalizirane oblike - RT.
- V primeru razširjene oblike bolezni – sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi sredstvi.
- V primeru refraktarne bolezni – KT.

5.1.2.14.2.4. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI:

- Stadij I – RT.
- Napredovale oblike so agresivne in pogosto tudi rezistentne na kemoterapijo, v zadnjem času se je kot učinkovit izkazal t. i. režim SMILE (intenzivni kemoterapevtski režim, ki vključuje L-asparaginazo).

5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov
2-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki
4-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS ≥ 3) še 2-krat BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih regij
če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1 ali 2) še 2-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30), stadij III ali IV
6-krat BEACOPP eskalirani pri bolnikih pod 60 let, 6-krat ABVD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa 8-krat ABVD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP (npr. zaradi arterijske hipertenzije, KOPB, sladkorne bolezni ...), sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ki vključuje diagnostični CT).

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s preiskavo PET-CT, hkrati opravimo CT s kontrastom. Preiskavo PET-CT za oceno učinka zdravljenja opravimo 3 tedne po koncu terapije.

Neugodni napovedni dejavniki (po GHSG) so: 3 ali več prizadetih področij (areas), velik (X) mediastinum, SR nad 50 pri A in nad 30 pri B, ekстранodalna lokalizacija limfoma.

Vse mlajše bolnike napotimo na krioprezervacijo sperme, mlajše bolnice napotimo na zamrznitev jajčnih celic, če je to časovno izvedljivo in ne ogroža učinka zdravljenja, vendar samo, če bodo bolnice

zdravljene s shemo BEACOPP.

V shemi BEACOPP skrajšamo trajanje terapije s kortikosteroidom na prvih 9 dni.

V primeru hematoloških (ali nehematoloških) neželenih učinkov 4. stopnje ob eskaliranem BEACOPP-u znižujemo odmerke citostatikov v skladu s protokolom GHSG. V primeru nesprejemljive toksičnosti sheme BEACOPP zamenjamo BEACOPP za ABVD.

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo praviloma z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke) en- do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob zaključku prvega zdravljenja.

5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA

5.3.1. BOLNIKI Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

- Indolentni limfomi in kronične levkemije

Klinični stadij I ali II

- Obsevanje prizadetih lokalizacij s skupnim odmerkom (TD) 24 do 30 Gy pri NHL, KLL s TD do 20 Gy.

Klinični stadij III ali IV

- Pri radikalnem zdravljenju eventuelno obsevanje ostanka bolezni po zaključeni sistemski terapiji s TD 24 do 30 Gy.
- KLL/drobnocelični limfocitni limfom obsevanje klinično pomembnih oz. simptomatskih mest bolezni s TD 10 do 20 Gy.
- Folikularni limfom nizke stopnje malignosti (gradusa I do IIIA), marginalnocelični limfom, KLL - obsevanje simptomatskih oz. motečih perifernih limfomskih bezgavk s TD 2 x 2 Gy ali eventuelno 2 x 4 Gy (z namenom odloga sistemskega zdravljenja).

- Agresivni limfomi

Klinični stadij I, če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija

- Obsevanje primarno prizadetega mesta s TD 21 Gy

Vsi ostali stadiji (vključno s stadijem I, če po 3. R-CHOP ni bila dosežena popolna remisija)

- Popolna remisija po končanem sistemskega zdravljenju: ni obsevanja
- Delna remisija po končanem sistemskega zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 Gy, v primeru velikega ostanka eventuelno s TD 36 Gy
- IPI nizko tveganje z X boleznijo – obsevanje na X lokalizacijo po 6-krat R-CHOP

- Primarni mediastinalni velikocelični B limfom

- Obsevanje ostanka bolezni z odmerkom 30 do 36 Gy (po 1,5 do 1,8 Gy)

- Primarni velikocelični B limfom kosti

- Obsevanje prizadetega predela kosti z odmerkom 30 do 40 Gy. V primeru popolnega odgovora (negativen PET-CT) po kemoimunoterapiji se lahko RT tudi opusti.

- Primarni limfomi ČŽS

- Po sistemski terapiji obsevanje kraniuma s 23,6 Gy (po 1,8 Gy) (indikacije in omejitve glej pod 5.1.2.9). Če je delna remisija še boost na ostanek do skupne TD 45 Gy ali le

lokalno obsevanje na ostanek.

- Če bolnik ni primeren za sistemsko zdravljenje, obsevanje kraniuma s TD 24 do 36 Gy in boost na infiltrat(e) do TD 45 Gy.
- **Primarni velikocelični B limfom dojke**
 - Po kemoimunoterapiji obsevanje cele dojke s TD 30 do 36 Gy. Omejena RT na del dojke le v primeru, da je bil infiltrat v dojki ob diagnozi opredeljen s preiskavo PET-CT in bi obsevanje cele dojke povzročilo preveč stranskih učinkov.
- **Primarni velikocelični B limfom steklovine**
 - Pri lokalizirani bolezni le na eni strani intravitrealni MTX in R z ali brez RT s 30 do 35 Gy (eventualno RT obeh očes).
- **Primarni limfomi prebavil**
 - Obsevanje s TD 21 Gy v primeru popolne remisije (če je prejel samo 3- do 4-krat R-CHOP) in s TD 30 Gy v primeru delne remisije po sistemskem zdravljenju (glej 5.1.2.10.1.1).
 - Obsevanje s TD 24 do 36 Gy, če bolnik ni bil zdravljen sistemsko (indikacije glej pod 5.1.2.10.1.2).
- **Primarni limfom testisa**
 - Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemskem zdravljenju z odmerkom 30 Gy.
- **NK/T celični limfom**
 - Obsevanje primarnega mesta bolezni s TD 45 do 55 Gy; obsevanje se priključi zgodaj k sistemskemu zdravljenju.

5.3.2. BOLNIKI S HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - Obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, eventualno obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 30 Gy.
- Klinični stadij I ali II.A z enim ali več neugodnimi napovednimi dejavniki
 - Popolna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy.
 - Delna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30 do 36 Gy.
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III ali IV
 - Popolna remisija po sistemskem zdravljenju (potrjena s PET-CT): ni obsevanja.
 - Delna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanja mest ostanka bolezni po KT s TD 30 Gy, na mesta velikega ostanka in/ali ob prizadetosti kosti s TD 30 do 36 Gy.
 - Obsevamo le ostanke bolezni $\geq 1,5$ cm po KT ABVD ali $\geq 2,5$ cm po KT BEACOPP.
- Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje
 - Le pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predomnanke kliničnega stadija I, eventualno omejenega kliničnega stadija II s TD 30 Gy.

Opomba:

Obsevalno zdravljenje je treba začeti najkasneje 4 tedne po zaključku sistema zdravljenja. Izjema so bolniki, ki opravijo preiskavo PET-CT za oceno učinka zdravljenja – pri teh je treba obsevalno zdravljenje začeti v najkrajšem možnem času po preiskavi PET-CT.

5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KOSTNEGA MOZGA/PERIFERNIH MATIČNIH CELIC

Pri določenih podtipih malignih limfomov se (v primeru, da bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) lahko odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z visokodozno terapijo s presaditvijo perifernih matičnih celic ali kostnega mozga.

5.4.1. NEHODGKINOVIM LIMFOMI

- **Difuzni velikocelični B celični limfom in različice (velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni B celični limfom)**
- **Anaplastični velikocelični limfom – vsi tipi**
- **Nekateri T celični limfomi**

1. Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let)
2. Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
3. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen

• B limfoblastni, Burkittov limfom

1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost osrednjega živčnega sistema, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH

• T limfoblastni limfom

1. Prva ponovitev bolezni, odzivna na kemoterapijo drugega reda

• Limfom plaščnih celic

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali izjemoma drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih

• Folikularni limfom

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih.

5.4.2. HODGKINOV LIMFOM

1. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju).
2. Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju).
3. Pozni relapsi.

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

Pri bolnikih z visokim tveganjem za relaps (bolezen neodzivna na prvo zdravljenje, zgodnji relaps < 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja, B simptomi ob relapsu, PET-CT pozitiven po salvage kemoterapiji pred visokodoznim zdravljenjem, ekstrapodala bolezen ob relapsu, več kot 2 liniji zdravljenja pred visokodoznim zdravljenjem) prihaja v poštev konsolidacijsko zdravljenje z brentuksimab vedotinom po avtologni presaditvi perifernih krvotvornih matičnih celic.

6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Letno ugotovimo ponovitev bolezni pri več kot 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključnem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezni.

6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV

6.1.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Kemoterapija po shemah:

klorambucil +/- kortikosteroid,

COP,

CHOP,

FC,

FM,

CHOEP,

VIM,

bendamustin,

ibrutinib,

idelalizib,

venetoklaks

ali imunoterapija (rituksimab, ofatumumab pri kronični limfatični levkemiji, obinutuzumab pri folikularnem limfomu) +/- kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

Kemoterapija po shemah:

VIM,

CBVPP,

CHOEP,

DHAP,

EPOCH,

GDP

GemOx

P(R)EBEN

piksantron

eventuelna reindukcija protokola BFM,

gemcitabin,

ibrutinib,

lenalidomid + kemoterapija,

bortezomib + kemoterapija,

salvage kemoterapija po shemi GHSG (2-krat DHAP, HD ciklofosfamid, HD MTX, HD etopozid),

ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu) +/- kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

Bolnike s ponovitvijo limfoma več kot 3 leta po prvem zdravljenju obravnavamo kot bolnike z novoodkritimi limfomi.

6.1.2. ZDRAVLJENJE PONOVI TEV PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

6.1.2.1. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoimunoterapija glede na prvo zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, izjemoma R-FC) in visokodozna terapija (kondicioniranje z visokodoznim ciklofosfamidom in TBI) – kolekcijo PKMC opravimo že pred uvedbo kemoimunoterapije, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20 %.
 - Bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in pri katerih je bolezen progredirala med zdravljenjem ali znotraj 6 mesecev po zdravljenju, ki je vsebovalo rituksimab – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom.
 - Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja.
 - Izjemoma pri bolnikih, ki so že imeli avtologno PKMC, pretehtamo alogenično PKMC.
- Bolniki nad 65 let
 - Kemoimunoterapija glede na primarno zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, lahko tudi R-F ali izjemoma R-FC), če rituksimaba še niso prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa.
 - Bolniki, ki so že prejeli kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila prej kot v enem letu, kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
 - V primeru progressa med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali kombinacijo rituksimab – kemoterapija – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom.
 - Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja.
 - V izbranih primerih rituksimab v monoterapiji ali zevalin.

Opombe:

Predpogoj za visokodozno terapijo je ostanek manj kot 2 cm v največjem premeru in manj kot 20 % infiltracija kostnega mozga.

V primeru jasnega ostanka po zaključeni visokodozni terapiji je potrebna konsolidacija s ciljanim obsevanjem le tega.

Vsi bolniki, zdravljeni z visokodozno terapijo, prejmejo 8-krat R kot konsolidacijo po transplantaciji (2 meseca in 6 mesecev po visokodozni terapiji po 4 aplikacije) ali 8 aplikacij v 8 tedenskih razmikih kot vzdrževalno zdravljenje.

6.1.2.2 LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-bendamustin ali R-BAC (R samo za relapse več kot 6 mesecev po predhodnem zdravljenju), pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa), če je dosežena dobra delna ali popolna remisija.
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ali R-lenalidomid (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma kombinacije temsirolimusa ali bortezumiba s kemoterapijo.
 - V primeru dobrih odgovorov pretehtati visokodozno zdravljenje in alogenično PKMC, izjemoma pa avtologno PKMC - samo pri tistih, ki v prvem zdravljenju niso imeli visokodoznega zdravljenja.
- Bolniki nad 65 let
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-BAC ali R-bendamustin, pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali konsolidacijsko zdravljenje z zevalinom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija.
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ali R-lenalidomid (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma kombinacije temsirolimusa ali bortezumiba s kemoterapijo.
 - Pri krhkih bolnikih reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP, izjemoma ibrutinib.

6.1.2.3. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

- Bolniki, sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: salvage kemoterapiji (R-DHAP, R-ICE ali R-GDP) sledita visokodozno zdravljenje (R-BEAM ali R-CBV) in avtologna PKMC pri kemosenzitivnih ponovitvah; če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu - pretehtati je treba alogenično PKMC.
- Bolniki, ki niso sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: salvage kemoterapija na osnovi platine in/ali gemcitabina ali CBVPP ali VIM ali izjemoma bendamustin; v primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu je treba pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezumiba h kemoterapiji; rituksimab priključimo, če ga bolnik v prvem zdravljenju ni dobival ali če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot eno leto.
- Piksantron v monoterapiji (ali shema P(R)EBEN) za zdravljenje večkrat ponovljenih in refraktarnih agresivnih limfomov.
- Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna obravnava.

Opombe:

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 60 let, po salvage terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora

biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po salvage terapiji).

Izbira salvage terapije mora biti individualna glede na predhodno zdravljenje, obsežnost relapsa in bolnikovo splošno stanje.

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na salvage terapijo), zgodnjih relapsov in poznih relapsov do 3 leta po primarnem zdravljenju.

V primeru poznih relapsov več kot 3 leta po primarnem zdravljenju postopamo, kot da gre za novi primarni limfom.

Možnost paliativne radioterapije ali podporne in simptomatske terapije pri bolnikih, ki niso kandidati za visokodozno kemoterapijo.

6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA

6.2.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA – SPLOŠNA PRIPOROČILA

Kemoterapija po shemah:

ABVD,

COPP,

ChVPP,

VIM,

gemcitabin,

salvage kemoterapija po shemi GHSG (2-krat DHAP),

ali izjemoma imunoterapija (rituksimab)* + kemoterapija oziroma v skladu z registriranimi indikacijami brentuksimab vedotin**,

nivolumab ali pembrolizumab.

** Imunoterapija z rituksimabom je smiselna, če je vsaj 20 do 30 % celic iz vzorca tumorja pozitivnih za CD20 antigen.*

*** Pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje z brentuksimabom, prihaja v poštev tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom s pričakovano primerljivo učinkovitostjo.*

Izbir sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

6.2.2. ZDRAVLJENJE PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA GLEDE NA ČAS PONOVIŠEV

- Primarno rezistentni – salvage kemoterapija po shemi GHSG (DHAP) – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno presaditvijo PKMC.
- Zgodnji relapsi – salvage kemoterapija po shemi GHSG (DHAP) – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija z avtologno presaditvijo PKMC.
- Pozni relapsi

Pri bolnikih, ki so bili primarno le obsevani – kemoterapija kot za prvo zdravljenje, RT glede na primarno RT-polje in dozo.

Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps izven obsevanega področja – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve.

Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps v obsevanem področju – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let, sledi PET:

- če je dosežena popolna remisija – opazovanje;
- če je dosežena delna remisija – visokodozna terapija z avtologno presaditvijo PKMC (kolekcija PKMC z Endoksanom, kondicioniranje z BEAM).
- V primeru X bolezni ob relapsu – po salvage kemoterapiji le RT (če je ta glede na predhodno zdravljenje izvedljiva), sicer visokodozna terapija.
- Relapsi pri bolnikih nad 60 let - shema, ki vključuje antracikline do izpolnjene doze antraciklinov (ABVD ali BEACOPP), nato ChIVPP ali DHAP.

Opombe:

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 60 let, po salvage terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po salvage terapiji).

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na salvage terapijo), zgodnjih relapsov in nekaterih poznih relapsov (glej zgoraj).

V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni presaditvi PKMC ali ob kasnejših ponovitvah bolezni (po dveh predhodnih linijah zdravljenja) tudi brentuksimab vedotin. Pri bolnikih, ki so odgovorili na prvo zdravljenje z brentuksimabom (popolni ali delni odgovor), pa prihaja v poštev ob ponovitvi limfoma tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom.

V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC) zdravljenje s pembrolizumabom ali nivolumabom.

7. SLEDENJE BOLNIKOV

7.1. POGOSTNOST KONTROL IN PREISKAVE OB KONTROLAH

• Agresivni NeHodgkinovi limfomi

- Prvo leto:

Natančna anamneza in kontrolni klinični pregled ter osnovne laboratorijske preiskave v **štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je treba ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nato priporočamo ponovitev računalniško tomografske preiskave prsnega koša in/ali trebuha 12 mesecev in opcijsko 24 mesecev (preiskavo lahko nadomestimo z UZ in RTG preiskavo) po zaključku zdravljenja. Nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasnita rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

Rutinske preiskave PET-CT za sledenje niso indicirane.

- Drugo do četrto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave v **šestmesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

natančna anamneza in kontrolni pregled ter osnovne preiskave krvi v štiri- do šestmesečnih razmikih.

Ultrazvočna preiskava trebuha v šest- do osemmesečnih razmikih in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske računalniško tomografske preiskave in preiskava PET-CT za sledenje niso indicirane.

- Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:

sprva kontrole v dvomesečnih razmikih, nato glede na dinamiko bolezni.

• Hodgkinov limfom

- Prvo leto:

Natančna anamneza in kontrolni klinični pregled ter osnovne laboratorijske preiskave v **štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je treba ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasnita rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

- Drugo do četrto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave v **šestmesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

7.2. TRAJANJE SLEDENJA V USTANOVNI, KI JE SPECIALIZIRANA ZA OBRAVNAVO LIMFOMSKIH BOLNIKOV

- Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.

- Indolentni limfomi in kronične levkemije
 - Doživljenjsko v omenjeni ustanovi, po presoji lahko tudi pri izbranem zdravniku (velja za bolnike, ki so 10 let v remisiji).

7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gama glutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline. V primeru klinične simptomatike je treba opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje vratu, je zaradi možnosti nastanka hipotiroze potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov in TSH (vključno s tiroglobulinom) in ultrazvočna preiskava vratu (zaradi večje možnosti nastanka sekundarnih rakov na vratu, predvsem karcinoma ščitnice in žlez slinavk).

Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh pred 30. letom starosti, zaradi večjega rizika razvoja sekundarnega raka dojke priporočamo skrbno samopregledovanje dojke enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 25. letu starosti (oz. najmanj 7 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (eventuelno izmenjuje z magnetno-resonančno preiskavo dojke), ter redne klinične preglede dojke pri osebem zdravniku ali ginekologu.

Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, so bolj ogroženi za nastanek sekundarnega raka pljuč, zato jim odsvetujemo kajenje, rentgenogram prsnih organov svetujemo v primeru klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu priporočamo ultrazvočno preiskavo trebuha vsako leto in občasen pregled blata na okultno krvavitev. V primeru obsevanja trebuha z odmerkom 30 Gy ali več, zaradi večje možnosti vznika raka debelega črevesja in danke, priporočamo, da bolnik opravi kolonoskopijo vsakih 5 let, začnši z izpolnjenim 35. letom starosti in več kot 10 letih po končanem obsevanju.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z antraciklini, lahko pride do okvare srca, zato priporočamo preventivni pregled pri kardiologu, vključno z ultrazvočno preiskavo srca (v pet-letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje). Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, so ogroženi za nastanek ishemične bolezni srca, zato priporočamo, da opravijo obremenitveno testiranje srca (na 5 let v primeru normalnega izvida).

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z bleomicinom, priporočamo obdobjno testiranje pljučnih funkcij zaradi možnosti okvare pljuč.

Za bolnike, ki so se zdravili zaradi limfoma želodca, poleg že omenjenih preiskav priporočamo tudi določitev folne kisline in B12 vitamina v serumu enkrat letno (in po potrebi nadomeščanje le teh), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija – predvsem zaradi večjega tveganja za razvoj adenokarcinoma želodca, eventuelna koloskopija), ter pregled pri otorinolaringologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

Bolnike s Hodgkinovim limfomom ali NeHodgkinovimi limfomi, ki so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 30 let, po 5 letih sledenja napotimo v ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu in adolescenci na OL.

7.4. VERJETNOST PONOVIŠČENJA BOLEZNI

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

Bolezen pri več kot 95 % bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo nepredvidljiv.

• Agresivni NeHodgkinovi limfomi (ne glede na primarni klinični stadij in mednarodni prognostični indeks)

Bolezen se ponovi pri približno 40 % tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popoln odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neozdravljiva na zdravljenje.

• Hodgkinov limfom (ne glede na primarni klinični stadij)

Bolezen se ponovi pri približno 25 % tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popoln odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neozdravljiva na zdravljenje.

8. LITERATURA

1. Canellos GP, Lister TA, Young B, eds. The lymphomas. 2nd edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2006.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
5. Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–67.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017; 28: 1436–47.
8. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary Cutaneous Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi149–vi154.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv52–iv61.
10. Buske C, Leblond V, Dimopoulos V, et al. Waldenström's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi155–vi159.

11. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi144–vi148.
12. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus Guidelines: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma. *Ann Oncol* 2013; 24 (4): 857–877.
13. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Consensus Guidelines: Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 561–576.
14. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): iii70–iii75.
15. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv62–iv71.
16. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v116–v125.
17. Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v100–v107.
18. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v78–v84.
19. ESMO_CLL_Guidelines_2015_Update_2017.pdf.
20. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-Cell Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v108–v115.
21. Ladetto M, Buske C, Hutchings M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for Prognostic Tools in Mature B-cell Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Ann Oncol* 2016; 00: 1–12.
22. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v69–v82.
23. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v91–v102.
24. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v83–v90.
25. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 2633–2651.
26. Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist* 2014; 19: 291–298.
27. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 233–241.
28. Chi-Chao Chan, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist* 2011; 16: 1589–1599.
29. Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 298–308.

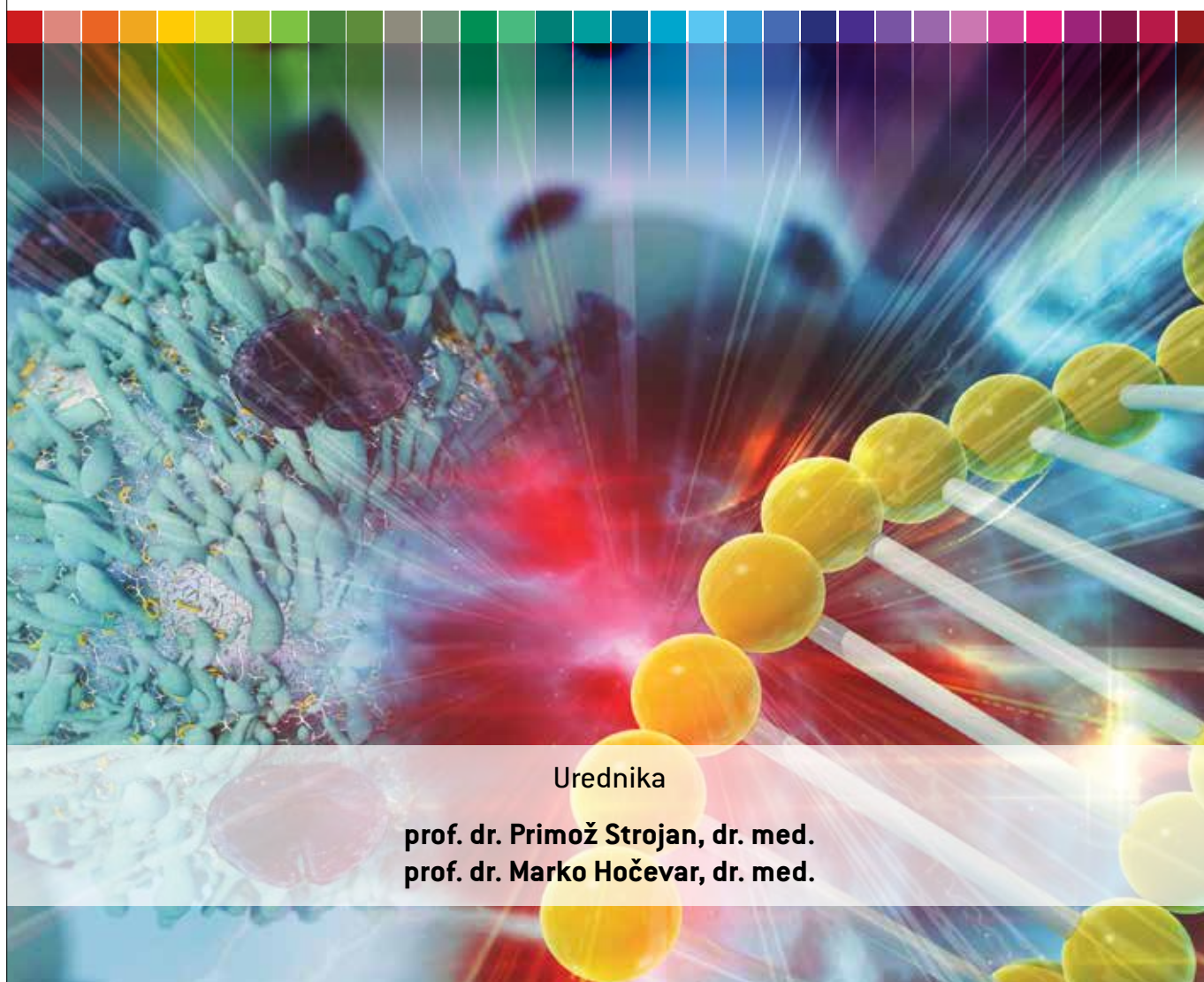


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojani, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal nov učbenik Onkologija, ki ponuja celovit vpogled v področje onkologije: od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Izdan je v elektronski obliki (pdf format). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with endometrial carcinoma

¹Šegedin Barbara, ¹Merlo Sebastjan, ²Smrkolj Špela, ¹Bebar Sonja, ¹Blatnik Ana, ¹Cerar Olga, ²Cvjetičanin Branko, ¹Gazič Barbara, ¹Gornjec Andreja, ²Kobal Borut, ¹Krajc Mateja, ¹Strojnik Ksenija, ¹Šešek Manja, ¹Škof Erik, ³Takač Iztok, ¹Vakselj Aleš, ¹Zadnik Vesna, ¹Zobec Logar Helena Barbara

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: doc.dr.Barbara Šegedin, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano/Received: 15.4.2018

Sprejeto/Accepted: 5.5.2018

doi:10.25670/oi2018-015on

1. UVOD

V Sloveniji diagnosticiramo in zdravimo letno več kot 350 bolnic z rakom materničnega telesa, ki je najpogostejši rak rodil in peti najpogostejši rak pri ženskah. Incidenca raka materničnega telesa v razvitem svetu in tako tudi v Sloveniji narašča. Dejavniki tveganja so povezani z vplivom estrogena na maternično sluznico in življenjskim slogom, saj za rakom materničnega telesa pogosteje zbolevajo ženske, ki so menstruacijo dobile zgodaj in jo pozno izgubile, ženske, ki niso nikoli rodile, ženske s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo in prekomerno telesno težo. Zaščitno vlogo ima telesna aktivnost, zdrava prehrana in vzdrževanje telesne teže. Bolezen v treh četrtinah primerov odkrijemo zgodaj, saj se krvavitev, ki je pri večini bolnic prvi znak bolezni, pojavi zgodaj v njenem poteku. Pomenopavzna krvavitev ali ponavljajoča se izvenskična krvavitev je zato razlog za pregled pri ginekologu. Bolezen potrdimo z biopsijo endometrija. Histološko gre v večini primerov za endometrioidni adenokarcinom, ostali histološki tipi so redkejši. Prvo zdravljenje je pri večini bolnic kirurško, za dopolnilno zdravljenje pa se odločamo na podlagi FIGO stadija, histologije in nekaterih drugih napovednih dejavnikov ter na podlagi bolničnega stanja zmogljivosti in pridruženih bolezni. V dopolnilnem zdravljenju imata pomembno vlogo obsevanje, tako tele- kot brahiradioterapija, in sistemska terapija, najpogosteje pride v poštev kombinacija preparatov platine in taksanov. Preživetje bolnic je več kot 80 % za vse histološke tipe v vseh starostnih skupinah in celo 95% v primeru, ko je rak omejen na maternično sluznico, kar kaže na visoko uspešnost zdravljenja.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer se pojavi skoraj dve tretjini vseh novih primerov. Razlike med regijami so tudi do 20-kratne. V svetu je s 5 % med vsemi raki šesti najpogostejši ženski rak. Ocenjeno je, da je leta 2012 za rakom materničnega telesa zbolelo 320.000 žensk. Najvišje so incidence v Severni in Vzhodni Evropi ter Severni Ameriki; v Afriki in Aziji je bolezen redka. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 je bila v Evropi 19,3 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 20,8/100.000 malo nad evropskim povprečjem. Razlike v umrljivosti so med področji precej manjše – v svetu okrog 5-kratne. Letno zaradi raka materničnega telesa umre 76.000 žensk. Slovenija je s 3,9 umrlih na 100.000 prebivalcev v evropskem povprečju.

V Sloveniji zavzema rak materničnega telesa s 5,6 % peto mesto po pogostosti in je najpogostejši ginekološki rak. V obdobju 2009 - 2013 je v Sloveniji povprečno letno za rakom materničnega telesa zbolelo 313 žensk (30,2/100.000), umrlo pa 49 (4,7/100.000). V zadnjih letih se incidenca raka materničnega telesa ne spreminja, medtem ko se je groba umrljivostna stopnja v zadnjih desetih letih znižala za povprečno 2,6 % letno, starostno standardizirana pa za 7,4 %. Ob koncu leta 2013 je med nami živelo 4.345 bolnic, ki jim je bila kadarkoli v življenju postavljena diagnoza raka materničnega telesa; 295 jih je zbolelo v zadnjem letu, 991 pa v zadnjih petih letih. Za rakom materničnega telesa

zbolevajo starejše ženske. Bolezen je najpo- gostejša med 60. in 65. letom starosti; pred 50. letom zboli manj kot deset odstotkov bolnic. Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v omejenem stadiju. Deleži posameznih stadijev so v zadnjih desetih letih enaki, približno 2 % bolnic stadij ob diagnozi ni določen.

Skoraj vse (98 %) bolnice z rakom materničnega telesa imajo rak endometrija, med njimi 80 % endometrioidni adenokarcinom, 6 % adenokarcinom s ploščatocelično metaplazijo in 3,5 % neopredeljen adenokarcinom. Ostale histološke vrste so se pojavile pri manj kot enem odstotku bolnic. Med umrlimi opazamo sorazmerno večji delež bolnic z ne-endometrioidnimi adenokarcinomi, saj je narava teh tumorjev večinoma bolj agresivna.

Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa se v zadnjih 20 letih ni bistveno spreminjalo; pet in več let po diagnozi preživi okoli 80 % bolnic. Petletno relativno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2008 - 2012, je bilo tako 82 %. Sorazmerno dobra preživetja bolnic z rakom materničnega telesa so v prvi vrsti posledica zgodnjega odkrivanja boleznih, saj so imele bolnice zbolele med leti 2001 in 2005 v razsejanem stadiju le 34 % petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen 54 %, če je bil tumor omejen le na endometriju pa 95 %. Preživetja bolnic z rakom materničnega telesa po sta- dijih se s časom niso bistveno spreminjala. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno relativno preživetje mlajših od 50 let 91 %, starejših od 75 let pa 47 %. Izsledki študije EUROCARE-5 kažejo, da je bilo v Evropi povprečno starostno standardizirano relativno petletno preživetje bolnic z rakom materničnega telesa v obdobju 2000 - 2007 77,6 %, v Sloveniji pa 80,4 %. Največje preživetje je bilo 85,2 % na Švedskem. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrioidnih karcinomov tipa I po Bokhmanu je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom. Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov – ocenjujejo, da naj bi imela pomembno vlogo kar pri 40 % vseh endometrijskih karcinomov. Ogroženost veča tudi hrana, v kateri je preveč maščob. O večji ogroženosti žensk, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen, znanstveniki še niso sprejeli dokončnega zaključka. Med eksogenimi estrogeni večjajo tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa naj bi tveganje nasprotno celo zniževali. Nevarnost raka materničnega telesa veča tudi zdravilo tamoksifen, ki se že dolgo uspešno uporablja za zdravljenje raka dojke. Njegov zdravilni učinek je seveda toliko večji, da ga bolnicam z rakom dojke vseeno priporočajo. Približno 5 % vseh rakov materničnega telesa je dednega izvora.

V primarni preventivi raka materničnega telesa so pomembne vse aktivnosti s katerimi znižujemo izpostavljenost estrogenom. Bolj premišljena raba hormonske nadomestne terapije je pri nas in drugje v razvitem svetu v zadnjih dveh desetletjih ustavila trend rasti pojavljanja raka materničnega telesa. Za zmanjšanje ogroženosti svetujemo tudi vzdrževanje normalne telesne teže, pravilno prehrano, telesno dejavnost in zdravljenje morebitne sladkorne boleznih. Za pravočasno odkritje in zdravljenje boleznih je pomembno, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog.

3. HISTOPATOLOGIJA RAKA ENDOMETRIJA

Pred pričetkom zdravljenja je potrebno diagnozo raka materničnega telesa potrditi s histološko preiskavo. Opredeliti je potrebno

histološki tip tumorja in glede na tip tudi druge značilnosti tumorja ter določiti stadij boleznih. Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija boleznih, optimalno zdravljenje in napoved poteka boleznih. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za primerjavo epidemioloških in histopatoloških parametrov različnih populacij in raziskave, ki bodo morda pripeljale do novih spoznanj in uspešnejšega zdravljenja.

Klasifikacija svetovne zdravstvene organizacije (WHO 2014) deli tumorje materničnega telesa v šest skupin: epiteljski tumorji in njihove predstopnje, mezenhimski tumorji, mešani epiteljski in mezenhimski tumorji, limfoidni in mieloidni tumorji, preostali redkejši tumorji in sekundarni tumorji.

Večino malignih tumorjev, ki vzniknejo v maternici, tvorijo karcinomi (epiteljski maligni tumorji), ki vzniknejo v endometriju (tkivo, ki obdaja notranost maternice). Histološki tip tumorja moramo opredeliti tako na biopsiji (manjšem vzorcu), kakor tudi na resektatih. Karcinom endometrija/endometrijski karcinom je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu in drugi najpogostejši med ginekološkimi raki v manj razvitih državah, kjer na prvem mestu še vedno ostaja karcinom materničnega vratu. Ločimo več histoloških tipov endometrijskega karcinoma (EC), ki pa jih, glede na klinično-patološke lastnosti, lahko razdelimo v dve skupini:

- Endometrijski karcinomi tipa I so karcinomi, ki imajo praviloma ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori endometrioidni karcinom, endometrijski karcinom tipa I pa je tudi mucinozni karcinom. Karcinomi tipa I so posledica dolgotrajne estrogenske stimulacije brez progesteronske oz. progestacijske zavore, nastanejo iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepiteljske neoplazije (EIN), v večini primerov so dobro diferencirani in jih običajno diagnosticiramo v nizkem stadiju boleznih.
- Endometrijski karcinomi tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabo prognozo. V to skupino spadajo serozni, svetlocelični, neuroendokrini, mešano-celični ter nediferencirani in dediferencirani endometrijski karcinomi, mednje pa prištevamo tudi karcinosarkome. Karcinomi tipa 2 niso povezani z delovanjem estrogena, vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa.

V primeru agresivnih tumorjev, kot so serozni karcinom, svetlocelični karcinom, karcinosarkom, nediferencirani karcinom ali endometrioidni karcinom gradus 3, je potrebno opraviti obsežno operacijo, vključno s pelvično in para-aortno limfadenektomijo in omentektomijo. Karcinosarkomi so glede na WHO klasifikacijo 2014 še vedno uvrščeni v skupino mešanih epiteljskih in mezenhimskih tumorjev, kljub temu, da so tudi karcinosarkomi epiteljske neoplazme s sarkomatoidno metaplazijo in imajo podobno prognozo kot drugi visoko maligni endometrijski karcinomi.

WHO klasifikacija 2014 endometrijskih karcinomov vključuje tudi serozni endometrijski intraepiteljski karcinom (SEIC), ki lahko kljub odsotnosti invazije v stromo zaseva po peritoneju na oddaljene anatomske lokacije.

Neuroendokrini tumorji so redki v endometriju, diagnozo potrdimo z dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami. Delimo jih na neuroendokrine tumorje nizkega gradusa (karcinoid) in neuroendokrine karcinome visokega gradusa (drobnocelični neuroendokrini karcinom in velikocelični neuroendokrini karcinom). Nediferenciran karcinom je maligni epiteljski tumor brez diferenciacije, ki je lahko pozitiven na epiteljske imunohistokemične označevalce le v posameznih celicah. Dediferenciran karcinom poleg nediferencirane komponente vsebuje tudi drugo komponento, ki jo tvori endometrioidni

karcinom FIGO gradus 1 ali 2. Mešani karcinom vsebuje dve ali več različnih komponent endometrijskega karcinoma, vsaj ena komponenta mora biti visokega gradusa oz. endometrijski karcinom tipa II, ki predstavlja najmanj 5 % tumorja.

V primeru, da v preparatu histerektomije ni rezidualnega tumorja, je potrebno revidirati predhodno biopsijo. Če so v biopsijskem vzorcu prisotni agresivni tipi endometrijskega karcinoma, v vzorcu histerektomije pa ne, moramo opredeliti histološki tip glede na najagresivnejšo komponento.

Endometrioidne in mucinozne karcinome gradiramo po sistemu FIGO gradusa, ki upošteva arhitekturne lastnosti tumorja:

- Gradus 1: 5 % ali manj solidnih področij
- Gradus 2: 6 % do 50 % solidnih področij
- Gradus 3: več kot 50 % solidnih področij

Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, zgolj žlezno. Če je jedrna atipija izrazitejša od pričakovane glede na arhitekturni gradus, zvišamo gradus tumorja za 1. Če se gradus tumorja, ki je bil določen na podlagi pred-operativne biopsije razlikuje od gradusa, ki je bil določen na podlagi pregleda vzorcev po histerektomiji, upoštevamo slednjega kot dokončni gradus tumorja. Karcinomov tipa II oz. seroznega, svetloceličnega, nevroendokrinskega, nedife- renciranega karcinoma in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji tumorji visokega gradusa.

V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente in označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti.

Neredko najdemo endometrijski karcinom, navadno endometrioidni, sočasno v maternici in jajčniku. Čeprav na podlagi histološke slike največkrat ni možno ugotoviti, ali gre za zasevek karcinoma materničnega telesa v jajčnik, zasevek karcinoma jajčnika v maternico ali za sinhroni karcinom jajčnika in materničnega telesa, pa je podatek pomemben, ker vpliva tako na izbiro dodatnega zdravljenja, kakor na prognozo bolnice. V prid sinhronemu karcinomu govori majhen endometrijski karcinom, ki je minimalno invaziven, ob njem pa je obsežen karcinom v jajčniku. Primarni endometrijski karcinom, ki je zaseval v jajčnik, je verjetnejši kadar sta prisotni obsežna invazija miometrija in limfovaskularna invazija, v jajčniku pa multipli tumorji, manjši od 5 cm. Medtem ko endometrijski karcinomi neredko zasevajo v jajčnik, pa karcinom jajčnika le izjemoma zaseva v endometrijo oz. maternico.

V uporabi sta dva sistema za določanje stadija bolezni pri bolnicah z ginekološkimi raki: sistem FIGO, ki je specifičen za ginekološke rake in sistem TNM, ki je uporaben za vsa tumorska področja. Večina ginekoloških patologov, onkologov in drugih specialistov, ki obravnavajo bolnice z ginekološkimi raki, za določanje stadija bolezni uporablja sistem FIGO. Tudi večina kliničnih raziskav je zasnovana glede na FIGO stadij, zato ga upoštevamo tudi patologi v svojih priporočilih in histološkem izvidu. Dokončni FIGO stadij določi konzilij, ki upošteva vse klinične, radiološke, patološke in citološke ugotovitve opravljenih preiskav.

3.1. NAVODILA ZA PATOLOGA

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo unimorfno patoloških izvidov, ti pa zagotavljajo standardizirano kirurško in sistemsko zdravljenje. Osnovni podatki v histološkem izvidu zagotavljajo ključne informacije, ki skupaj s kliničnimi določajo prognozo, omogočajo povezave z genetskimi sindromi ter zanesljive epidemiološke in klinične raziskave.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- Opis vrste vzorca (histerektomija, histerektomija z bilateralno adneksotomijo, drugo)
- Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij fiksiran/nefiksiran, vrsta uporabljenega fiksativa, intakten/prerezan, orientiran/neorientiran.
- Določitev teže in velikosti vzorca (teža v gramih, velikost vzorca merimo v treh dimenzijah, opišemo in izmerimo tudi vse druge anatomske strukture, ki so pridružene maternici in njihovo velikost)
- Spremljajoči vzorci

Omentum: izmerimo in opišemo ter izmerimo morebitne tumorske infiltrate.

Bezgavke: Določimo število bezgavk iz posamezne anatomske regije in opišemo vse makroskopsko vidne patološke spremembe.

Vzorce peritoneja z različnih anatomskih lokacij izmerimo in opišemo makroskopsko vidna odstopanja.

- Opis tumorja - velikost (določimo vsaj največji dimenziji), prisotnost ali odsotnost invazije v miometrijo, širjenje tumorja na maternični vrat, širjenje tumorja v parametrije, prisotnost ali odsotnost tumorja na serozni površini, širjenje tumorja na istmus maternice v zgodnjem stadiju endometrijskega karcinoma je neodvisni napovedni dejavnik za širjenje bolezni v bezgavke, oddaljene zasevke in slabšo prognozo, zato je potrebno opisati tudi, ali tumor zajema spodnji segment maternice oz. istmus. Lokacija tumorja znotraj materničnega telesa je pomembna in jo opredelimo kot istmus, korpus ali fundus. Približno 14 % endometrijskih karcinomov vznikne v istmusu maternice in ti so pogosteje povezani z okvaro genov MMRP in sindromom hereditarnega nepolipoznega kolorektalnega raka oz. sindromom Lynch.

[Korelacija med mestom vznika tumorja in dednim rakom endometrija: Nivo dokaza-C]

[Korelacija med infiltracijo istmusa maternice in prognozo: Nivo dokaza-C]

MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- Histološki tip tumorja

Endometrijske karcinome klasificiramo v skladu z WHO klasifikacijo 2014 (tabela 1). Histološki tip tumorja moramo opredeliti tako na biopsiji (manjšem vzorcu), kakor tudi na resektatih. Karcinosarkomi so, glede na WHO klasifikacijo 2014, še vedno uvrščeni v skupino mešanih epiteljskih in mezenhimskih tumorjev, kljub temu, da so tudi karcinosarkomi epiteljske neoplazme s sarkomatoidno metaplazijo in imajo podobno prognozo kot drugi visoko maligni endometrijski karcinomi. V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente in označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti. WHO klasifikacija 2014 endometrijskih karcinomov vključuje tudi serozni endometrijski intraepiteljski karcinom (SEIC), ki lahko kljub odsotnosti invazije v stromo zaseva po peritoneju na oddaljene anatomske lokacije. V primeru, da v preparatu histerektomije ni rezidualnega tumorja, je potrebno revidirati predhodno biopsijo. Če so v biopsijskem vzorcu prisotni agresivni tipi endometrijskega karcinoma, v vzorcu histerektomije pa ne, moramo opredeliti histološki tip glede na najagresivnejšo komponento. Vzorčiti moramo vsaj 4 bloke, da lahko zanesljivo opredelimo histološki tip tumorja.

[Prognostični pomen histološkega tipa tumorja: Nivo dokaza–B]

- Histološki gradus

Histološki FIGO gradus je eden od pomembnejših prognostičnih dejavnikov bolnic z endometrijskim karcinomom. Osnova histološkega FIGO gradusa je vzorec rasti tumorskih celic, ki tvorijo žlezne strukture. Tumor FIGO gradus 1 tvorijo pretežno žleze, solidna rast predstavlja manj kot 5 % tumorja. Pri tumorjih FIGO Gradus 2 tvorijo solidna področja 5–50 % tumorja, pri tumorjih FIGO Gradus 3 pa solidna področja tvorijo več kot 50 % tumorja. Področij s ploščatocelično metaplazijo pri tem ne upoštevamo.

Izrazita jedrna atipija v več kot 50 % tumorja dvigne histološki FIGO gradus za 1 pri tumorjih gradusa 1 ali 2. Histološki FIGO gradus določamo endometrioidnim in mucinoznim karcinomom. Serozni, svetlocelični, nediferencirani karcinom in karcinosarkom so po definiciji visokega gradusa (gradus 3) in jim histološkega FIGO gradusa ne določamo.

[Prognostični pomen histološkega gradusa: Nivo dokaza–B]

- Invazija v miometrij

Globoka infiltracija v miometrij je pomemben prognostični dejavnik pri bolnicah z endometrijskim karcinomom. Je edini neodvisni napovedni dejavnik hematogenega razvoja karcinoma endometrija in zato pomembno vpliva na odločitev o adjuvantnem zdravljenju. Globina invazije v miometrij določa FIGO stadij, prognozo in način zdravljenja. Globino invazije v miometrij merimo od endometrijsko-miometrijske meje (ne od površine eksofitičnega tumorja) do najglobljega mesta tumorja v miometriju. Merjenje globine invazije je lahko zelo težavno v primeru neravne endometrijsko-miometrijske meje, polipoidne rasti tumorja, intramuralnih leiomiomov in adenomioze. Tumorja v limfnih ali krvnih žilah ne upoštevamo pri meritvi globine invazije v miometrij.

[Prognostični pomen globine invazije tumorja v miometrij: Nivo dokaza–C]

- Delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem

Oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, sta neodvisna napovedna dejavnika razvoja bolezni v bezgavke, vendar pa dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2. Delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, je definiran kot razmerje med največjo globino invazije v miometrij in debelino celotnega miometrija na mestu največje globine invazije v miometrij.

- Oddaljenost tumorja od seroze

V številnih raziskavah sta bila oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež infiltrirane debeline miometrija napovedna dejavnika razvoja bolezni v bezgavke v univariatni analizi, v multivariatni pa je napovedni pomen ohranila le globina invazije v miometrij. Dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2.

- • Limfovaskularna invazija

Limfovaskularna invazija v miometriju je neodvisni napovedni dejavnik ponovitve bolezni in razvoja bolezni v bezgavke. Vendar pa prisotnost limfovaskularne invazije tako v miometriju, kakor tudi cervikalni stromi, parametrijih ali paraovarijskih žilnih prostorih ne vpliva na tumorski stadij. Pogosto lahko v histoloških preparatih vidimo vaskularno psevdoinvazijo, ki je posledica

določenih intraoperativnih posegov ('baloon manipulator').

[Prognostični pomen limfovaskularne invazije: Nivo dokaza–B]

[Prisotnost vaskularne psevdoinvazije zaradi intraoperativnih postopkov: Nivo dokaza–C]

- Invazija v sluznico endocerviksa

Ni pomembna za določanje stadija bolezni, nekateri pa glede na prisotnost invazije v sluznici endocerviksa priporočajo brahiterapijo slepega konca nožnice. Dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2.

- Invazija v stromo endocerviksa

Infiltracija cervikalne strome s karcinomom endometrija je povezana z večjo verjetnostjo recidiva in je napovedni dejavnik razvoja bolezni v pelvične bezgavke.

[Prognostični pomen invazije endocervikalne strome: Nivo dokaza–B]

- Oddaljenost tumorja od cervikalne reseksijske ploskve

Bližina cervikalne reseksijske ploskve je lahko indikacija za brahiterapijo slepega konca nožnice.

- Infiltracija seroze maternice

Infiltracija seroze je prisotna v primeru, da karcinom endometrija penetrira preko serozne površine maternice. Infiltracija seroze (FIGO stadij IIIA) pomeni večje tveganje za lokalni recidiv kot tumorsko preraščanje adneksov.

[Infiltracija seroze maternice je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija parametrijev

Endometrijski karcinom z vraščanjem v parametrije opredelimo kot stadij FIGO IIIB. Kljub temu, da infiltracija parametrijev ni samostojni napovedni dejavnik poteka bolezni, neposredno vraščanje tumorja v parametrije pomeni slabšo prognozo. Prisotnost limfovaskularne invazije v parametrijih ne pomeni infiltracije parametrijev.

[Infiltracija parametrijev je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija adneksov

Infiltracija jajcevodov ali jajčnikov vpliva na FIGO stadij (stadij IIIA). V primeru endometrioidnega karcinoma nizkega gradusa, ki zajema telo maternice in adneксе, moramo pomisliti na možnost sinhronega tumorja, ki je verjetnejši od zasevka iz endometrija v adneксе.

[Infiltracija adneksov je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija omentuma

Infiltracija omentuma je povezana s slabšo napovedjo poteka bolezni in slabšim preživetjem, FIGO stadij pa opredelimo kot IVB. Infiltracija omentuma korelira z globino invazije v miometrij, gradusom tumorja, ne-endometrioidnim histološkim tipom, razsojem v bezgavke in infiltracijo adneksov.

[Infiltracija omentuma je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Zasevki v bezgavkah

Status pelvičnih in paraaortnih bezgavk opredelimo ločeno, za vsako skupino bezgavk posebej, ker status bezgavk vpliva na FIGO stadij. Prizadetost pelvičnih bezgavk brez prizadetosti paraaortnih opredelimo kot FIGO stadij IIIC1, prizadetost paraaortnih bezgavk pa kot FIGO stadij IIIC2. Število prizadetih bezgavk in anatomsko področje prizadetih bezgavk sta napovedna kazalnika poteka bolezni in lahko vplivata na način adjuvantnega zdravljenja.

[Zasevki v bezgavkah so kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza – C]

4. POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak. Pogosteje se pojavlja pri starejši populaciji žensk, saj jih je ob postavitvi diagnoze več kot 80 % starejših od šestdeset let in le 5 % mlajših od 40 let. Dejavniki tveganja za nastanek tega raka so debelost, dolgotrajno zdravljenje z estrogini, zdravljenje s tamoksifonom, policistični ovarijski sindrom, nerodnost in drugi manj pogosti dejavniki.

Prvi znak raka materničnega telesa je v 90 % primerov krvavitev iz nožnice, tako da ga običajno odkrijemo zgodaj, ustrezno zdravljenje zagotavlja tem bolnicam dobro preživetje. Pomenopavna krvavitev najpogosteje nastane zaradi patoloških sprememb znotraj maternice, lahko pa je izvor krvavitve tudi na zunanem spolovilu, v nožnici, na materničnem vratu, krvavitev lahko nastane zaradi tumorjev na jajcevodih ali jajčnikih. Izvor krvavitve je lahko tudi v tkivih izven genitalnega trakta, npr. v sečnici, mehurju ali črevesu.

Pri ženskah s pomenopavno krvavitvijo je možnost odkritja raka na telesu maternice približno 10 % in naraste z 1 % v starosti okoli 50 let na 25 % v starosti nad 80 let. Presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka telesa maternice v splošni populaciji ni (nivo dokaza 2).

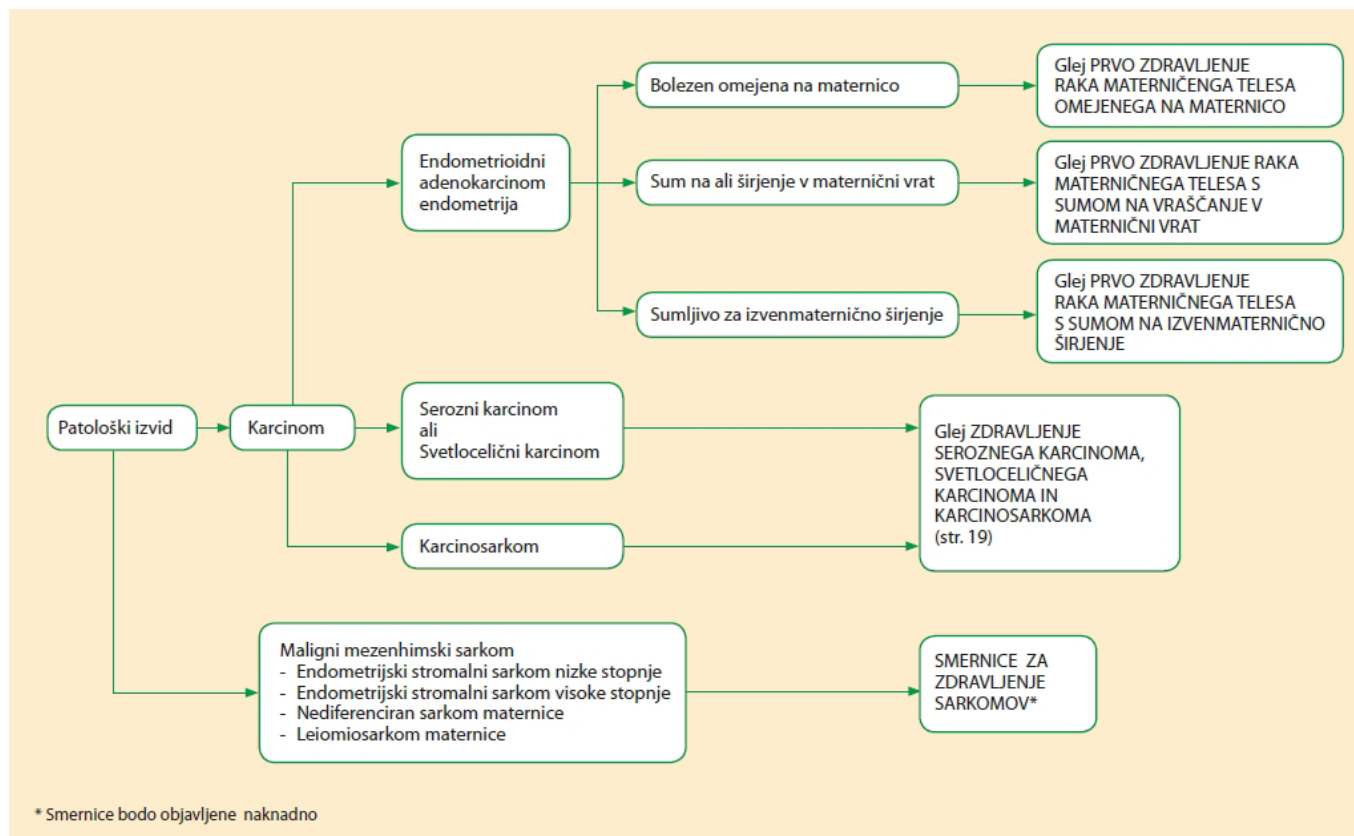
Tabela 1: Algoritem osnovnih in nadaljnjih preiskav

Osnovne preiskave	Nadaljnje preiskave
<p>Anamneza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osebna anamneza (OA) • Družinska anamneza (DA) • Sedanja anamneza <p>Splošni klinični pregled</p> <p>Ginekološki klinični pregled z vaginalnim ali transrektalnim ultrazvokom</p> <p>UZ trebuha</p> <p>Laboratorijski izvidi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemogram • DKS • Ledvični retenti 	<p>Potrditev diagnoze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abrazija ali • Biopsija endometrija ali • Histeroskopija z biopsijo <p>Patološka ocena</p> <p>RTG pc</p> <p>Glede na klinično presojo:</p> <p>MRI</p> <p>CT medenice, prsnega koša,</p> <p>PET CT</p> <p>Glede na OA in DA:</p> <p>Genetsko svetovanje</p>

Pred zdravljenjem je potrebna histološka postavitev diagnoze. Tkivne vzorce odvajamo iz notranjosti maternice z različnimi invazivnimi postopki (histeroskopija, kiretaža idr.) Pri odvzemu citoloških brisov materničnega vratu najdemo maligne endometrijske celice v 25 – 50 %. Pri tej skupini bolnic je pričakovati globljo mio- metrijsko invazijo, slabšo diferenciacijo tumorjev, pozitivno peritonealno citologijo in višje stadije bolezni ob postavitvi diagnoze maligne bolezni. Najstarejša metoda za odvzem vzorcev sluznice je dilatacija in kiretaža mater- nice. Pojmuje se kot zastarel diagnostični poseg, saj imamo na voljo sodobnejše, manj invazivne preiskave. V anesteziji z dilatatorji razširimo maternični vrat in nato z ločenimi kiretami odvajamo vzorce za histološko preiskavo iz kanala materničnega vratu in nato iz votline maternice. Gre za slepo metodo, saj vzorce tkiva odvajamo naključno. Raziskave kažejo, da pridobimo bioptični material iz le okoli 60 % površine endometrija. Nekateri menijo, da frakcionirana kiretaža kanala materničnega vratu ni priporočljiva, saj je število lažno pozitivnih in lažno negativnih izvidov veliko. Danes je bolj priporočena biopsija endometrija z aspiracijskim katetrom, ki je ambulanten poseg. Razviti so bili številni aspiracijski katetri, ki omogočajo enostaven odvzem vzorcev. Poseg je manj invaziven, je enostaven in poceni in ne zahteva anestezije, saj ni potrebna dilatacija materničnega vratu. Nekateri menijo, da je diagnostična vrednost te preiskovalne metode manjša, saj odvajamo le pičle drobce tkiva in je zato pričakovati znatno število zgrešenih lezij.

Novejša diagnostična metoda za odvzem vzorcev maternične sluznice je histeroskopija, ki danes velja za zlati standard v diagnostiki raka materničnega telesa. Histeroskopija omogoča vizualizacijo sumljivih sprememb in direkten odvzem vzorcev pod kontrolo očesa. Z razvojem novih histeroskopskih sistemov z manjšim premerom lahko preiskavo opravljamo ambulantno in brez anestezije. Metoda je tudi bolj senzitivna pri odkrivanju benigne patologije, kot so polipi endometrija ali submukozni miomi.

Po odkritju okoli leta 1980 je postala vaginalna ultrazvočna preiskava (VUZ) pogosto uporabljena diagnostična metoda pri ženskah s pomenopavno krvavitvijo. VUZ je neinvazivna preiskava in je zaradi tega zlasti pri starejši ženski populaciji sprejemljivejša. Z VUZ natančneje določimo debelino endometrija in tudi morfologijo. Pri debelini endometrija pod 5 mm je manj kot 1 % možnosti, da je prisoten rak materničnega telesa, če krvavitve iz maternice ni, dodatna diagnostika ni potrebna. Pri asimptomatskih ženskah naj bi bile pri debelini endometrija 11 mm in več, potrebne dodatne diagnostične preiskave. Stadij bolezni postavimo kirurško, zato delamo dodatne diagnostične preiskave le pri sumu na razširjeno ali metastatsko bolezen. Računalniška tomografija, magnetna resonanca in pozitronska emisijska tomografija služijo za oceno vraščanja karcinoma v miometriju, maternični vrat in oceno zasevanja v bezgavke.



Slika 2: Algoritem diagnostike

5. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA TELES A

5.1. BOLNICE Z NIZKIM IN SREDNJIM TVEGANJEM

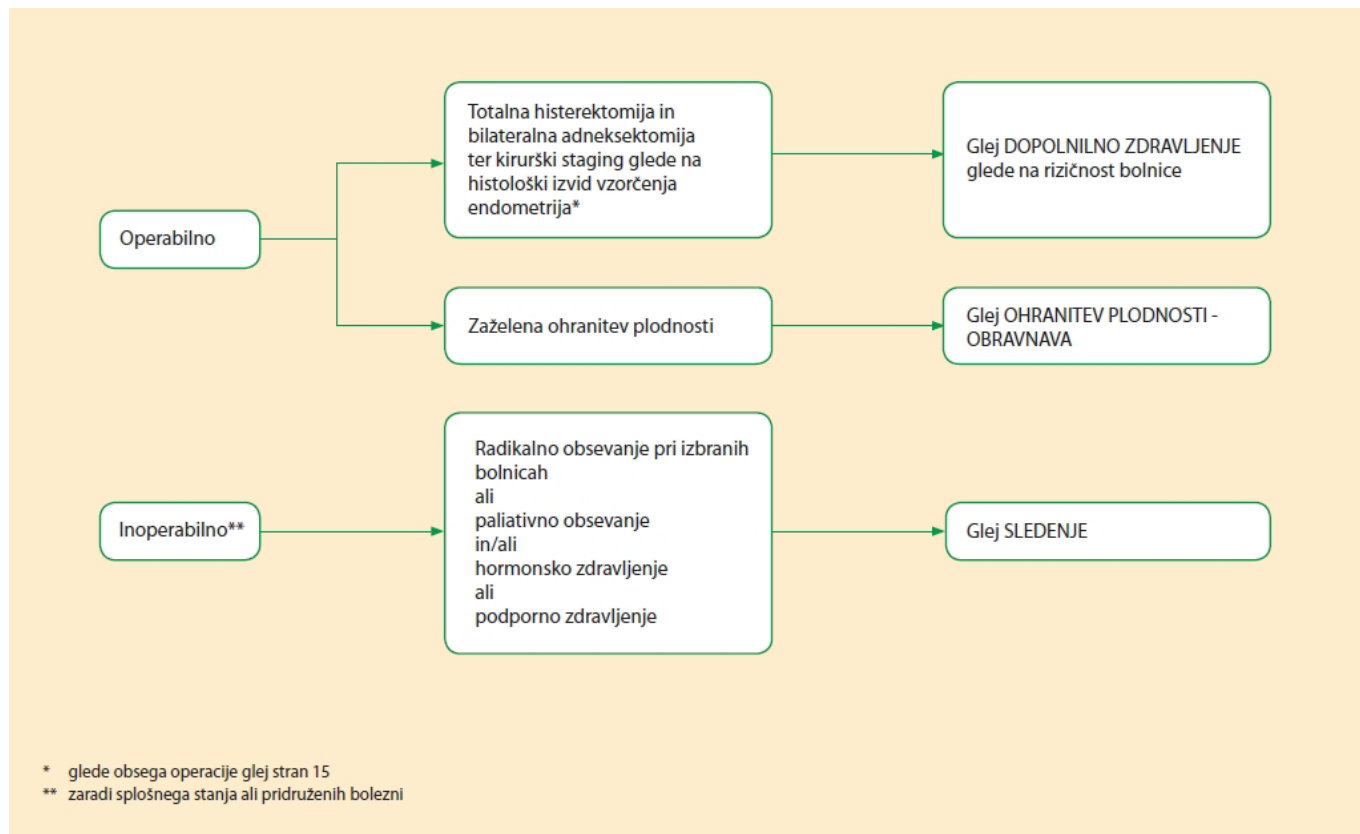
Standardni pristop v zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega telesa FIGO stadij IA –IIA) je kirurški, z odstranitvijo maternice in njenih priveskov.

Po priporočilih ESGO-ESTRO-ESMO iz leta 2015 uvrščamo med nizko in srednje tvegani rak materničnega telesa stadij IA (invazija odsotna ali manj kot polovica debeline miometrija) in IB (invazija več kot polovica debeline miometrija) po zadnji FIGO klasifikaciji s stopnjo diferenciacije G1 in G2, ne glede na novejšo, predvsem molekularne razlike znotraj tipa I. Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja tako sloni na, s histoskopijo ali abrazijo ter izjemoma z aspiracijsko biopsijo, pridobljenem histološkem vzorcu ter na neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metodah. Prvo izbiro predstavlja magnetna resonanca s kontrastom, vse bolj pa pridobiva svoje mesto tudi transvaginalni ultrazvok z možnostjo tridimenzionalnega prikaza, ki ga izvaja za to usposobljen ginekolog. Minimalno invaziven kirurški pristop je prva izbira priporočil ESGO-ESMO- ESTRO za bolnice z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa.

Stopnja tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je v skupinah bolnic z nizkim in srednje tveganim rakom materničnega telesa, po podatkih SEER raziskave, okrog 1,4 %. Tveganje, ki bi upravičilo medenično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih dosegati vsaj 3 %, zato se v večini primerov rutinska medenična limfadenektomija v tej skupini bolnic ne priporoča. Priporočila za opustitev medenične limfadenektomije v teh dveh skupinah so tudi v smernicah ESGO-ESMO-ESTRO iz leta 2015. Temeljijo na, poleg že omenjene SEER raziskave, tudi

na dveh velikih multicentričnih prospektivnih randomiziranih raziskavah, ki nista pokazali izboljšanja preživetja po odstranitvi bezgavk pri bolnicah z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa, povečalo pa se je tveganje za oboperativne (podaljšan čas operacije, večja izguba krvi ipd.) in kasne pooperativne zaplete, predvsem povečan pojav limfocist in limfedema nog. Poudariti je treba, da bili sta obe raziskavi deležni številnih kritik, predvsem, da bolnice niso prejele adjuvantnega zdravljenja glede na ugotovitve zasevanja v bezgavke, ampak samo na podlagi histoloških prognostičnih dejavnikov maternice. Avtorji so tako ugotavljali, da limfadenektomija nima terapevtskega učinka, obenem pa potrdili rezultate raziskave PORTEC, da ni izboljšanja preživetja, kadar bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke.

Pri bolnicah s predoperativno uvrstitvijo v nizko ali srednje tvegano skupino obstaja možnost napačne ocene tveganja. Po poročilih manjših serij, je lahko stopnja diferenciacije po odstranitvi maternice višja od preoperativne pri 19 % bolnic, stadij bolezni pa pri 18 % bolnic. V nejasnih primerih uvrstitve v skupine tveganja je tako ustrezno napraviti kompletno medenično limfadenektomijo do njenih anatomskih meja oziroma slediti algoritmu varovalne bezgavke.



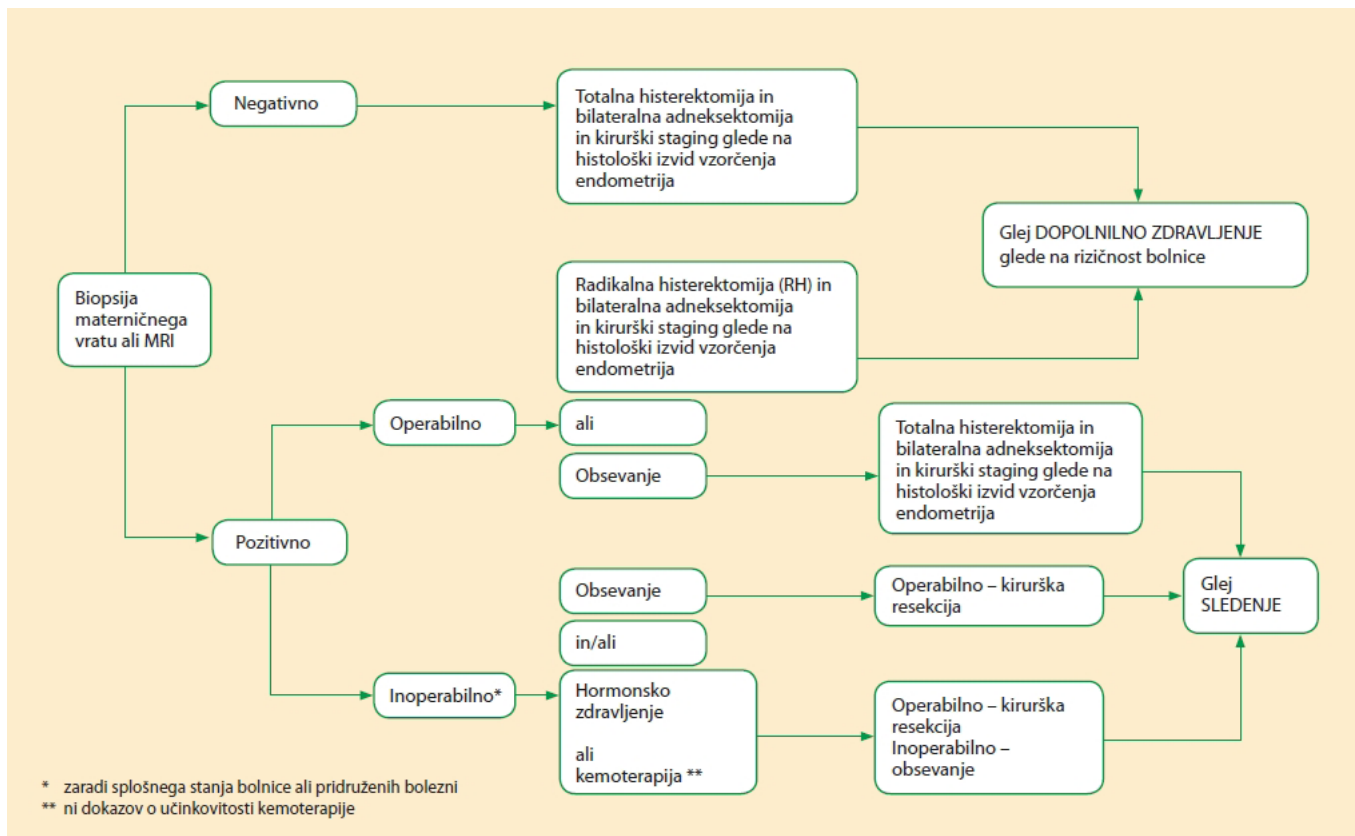
Slika 3: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa, omejenega na maternico

5.2 BOLNICE Z VISOKIM TVEGANJEM

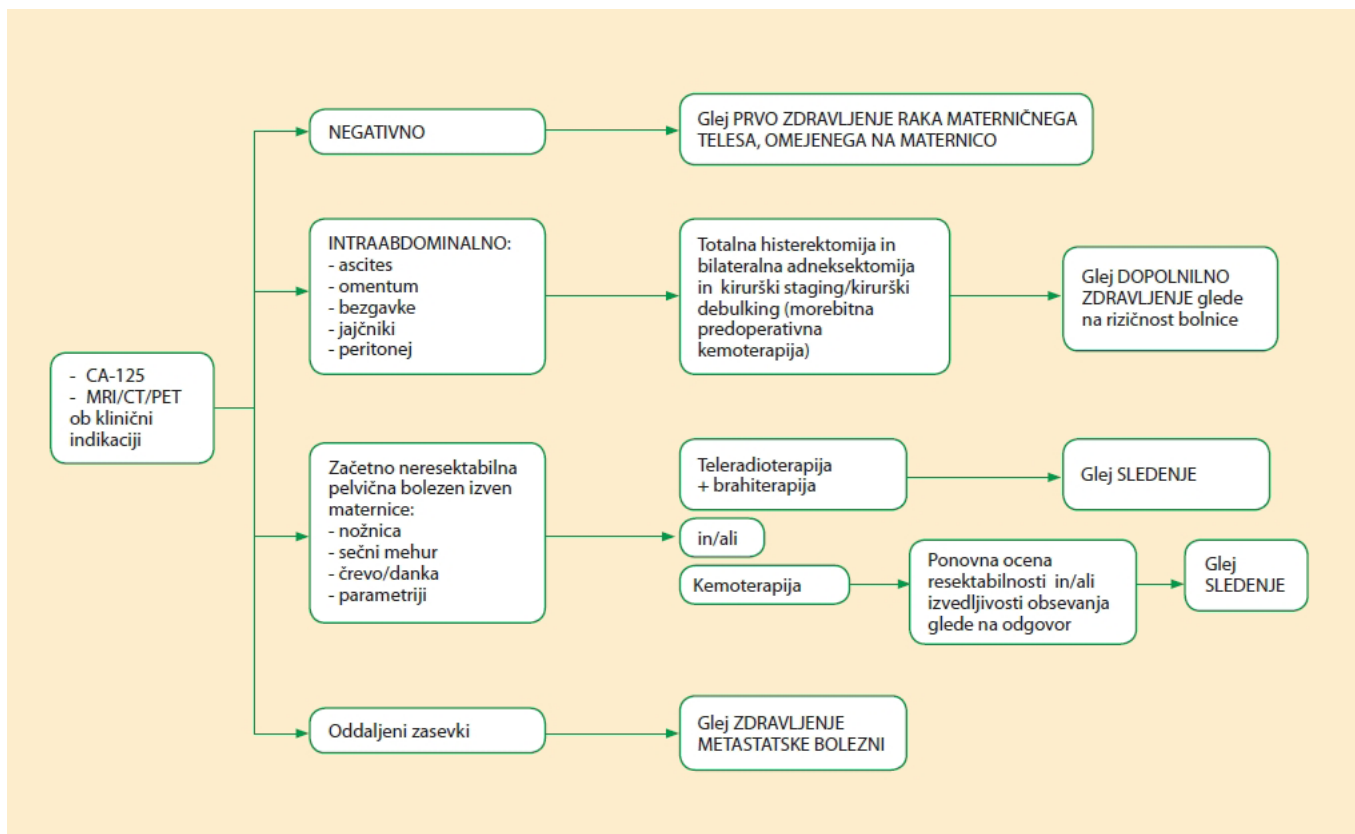
Pri raku materničnega telesa z visokim tveganjem (endometrioidni: gradus 3 + globina invazije več kot $\frac{1}{2}$ debeline miometrija, stadij II in III, serozni, svetlo- celični, dediferenciran, karcinosarkom) vključuje del kirurškega zdravljenja poleg histerektomije z obojestransko adneksotomijo tudi pelvično in para- aortno limfadenektomijo do ledvičnega žilja. Dosedanje raziskave so pokazale, da je preživetje bolnic boljše, če odstranimo najmanj 10-12 pelvičnih bezgavk. Ustreznost limfadenektomije predstavlja 10 ali več odstranjenih pelvičnih bezgavk. Dokazano je bilo, da so paraaortne bezgavke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah, zato ob indicirani limfadenektomiji svetujemo odstranitev tako pelvičnih, kot paraaortnih bezgavk. Pozitivne paraaortne bezgavke najdemo pri endometrioidnem raku telesa maternice, gradus 3 in širjenjem v zunanjo tretjino miometrija v 23 %. 77 % pozitivnih paraaortnih bezgavk je lociranih v predelu nad arterijo mesenterico inferior, zato priporočamo odstranitev paraaortnih bezgavk do renalnega žilja. Paraaortna limfadenektomija do ledvičnih ven ima pri pozitivnih pelvičnih bezgavkah odločilen pomen pri ponovitvi bolezni. Glede na izsledke raziskav ima skupina bolnic brez paraaortne limfadenektomije pri stadiju IIIC za 13 % višji delež ponovitev bolezni. Obsežna paraaortna limfadenektomija poveča delež bolnic brez ponovitve bolezni v petletnem obdobju sledenja in nekoliko višje je tudi 5 - letno preživetje. Prav tako je dokazano, da je število odstranjenih bezgavk (pelvičnih in paraaortnih) ključnega pomena pri zamejitveni oceni. Znano je, da radikalna histerektomija pri stadiju II raka materničnega telesa ne izboljša preživetja v primerjavi s klasično histerektomijo ob tem pa je povezana z več neželenimi perioperativnimi zapleti in poznimi neželenimi učinki. V operativnem zdravljenju raka materničnega telesa se lahko izjemoma poslužimo radikalne histerektomije pri očitni razširitvi bolezni v parametrije za doseg popolne odstra-

nitve. Pri razširjenih stadijih III in IV optimalna citoreduktivna operacija izboljša preživetje. Da to dosežemo, je običajno potrebna delna ali popolna pelvična ekzenteracija.

Limfadenektomija torej predstavlja le del zamejitvene operacije (staging). Nikakor ne predstavlja terapijskega postopka, ampak je namenjena izključno optimalni prilagoditvi nadaljnjih postopkov zdravljenja.



Slika 4: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa s sumom na širjenje v maternični vrat

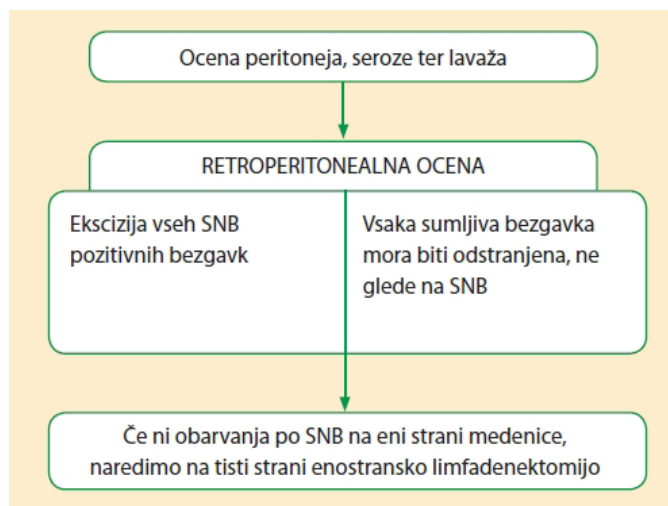


Slika 5: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa s sumom na izvenmaternično širjenje

5.3 POMEN VAROVALNE BEZGAVKE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Odstranitev varovalne bezgavke je kompromis med opustitvijo limfadenektomije in radikalno limfadenektomijo pri kirurškem zdravljenju in zamejitvi raka endometrija. Slabost opustitve medenične limfadenektomije v oceni napredovanja bolezni in pri odločitvi glede adjuvantnega zdravljenja bi predvsem v skupini z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa lahko preseglji z oceno bolezni v varovalni bezgavki (angl. sentinel lymph node - SLN), s čimer bi zadostili zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni v bezgavke, obenem pa znižali možnost zapletov, ki jih prinaša limfadenektomija.

Ne glede na številna odprta vprašanja o izbiri sledila (angl. tracer) in mesta aplikacije, nadaljnjih postopkih pri pozitivni varovalni bezgavki, je algoritem varovalne bezgavke že uvrščen v smernice National Comprehensive Cancer Network (NCCN) iz 2014 za nizko in srednje tvegane skupine bolnic s tipom I raka materničnega telesa. Podobno so v letu 2015 uvrstili algoritem varovalne bezgavke v priporočila ESGO-ESMO-ESTRO kot varen in izvedljiv za detekcijo majhnih zasevkov in izoliranih rakavih celic s pripombo, da pomen takega odkritja v nadaljnjih postopkih zdravljenja zaenkrat še ni jasen. Tehnike določanja SLN (angl. SLN mapping techniques) sestavlja aplikacija radioaktivnega sledila in/ali barvila s tanko iglo v maternični vrat, serozo maternice ali direktno v sam tumor s pomočjo histeroskopa. Indocyanin zeleno barvilo (ICG), ki pri bližnji infra rdeči svetlobi fluorescira, se je v zadnjem času izkazal za najbolj obetavnega, saj za razliko od radio-koloidea omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko. Ob visoki stopnji obojestranske detekcije bezgavk je določanje enostavnejše, kot pri radio-koloиду.



Slika 6: Algoritem za kirurški staging

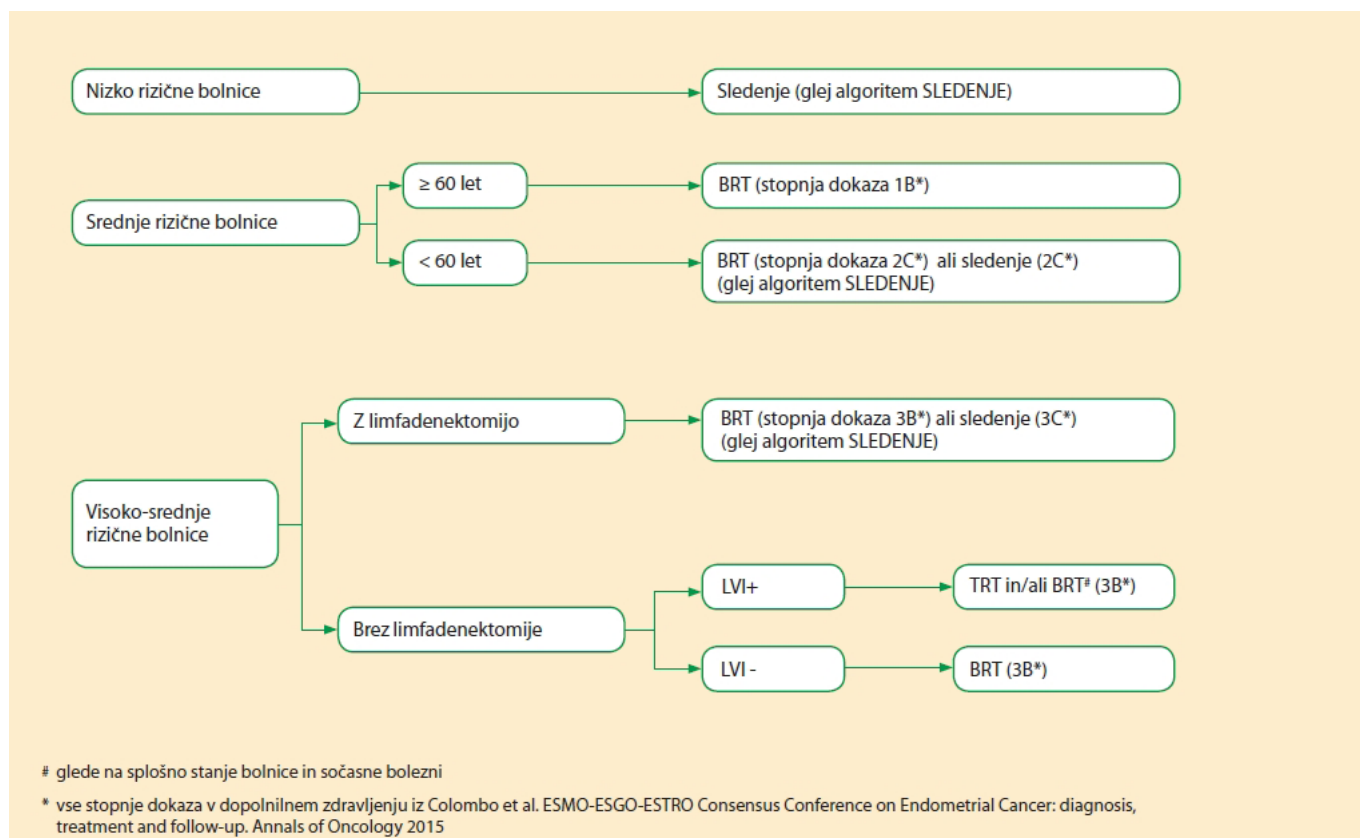
6. OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

6.1 DOPOLNILNO OBSEVANJE PO OPERACIJI RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Glede na stadij bolezni, stopnjo diferenciacije, globino invazije v miometriju in prisotnost limfovaskularne invazije bolnice po operaciji razdelimo v štiri skupine glede na dejavnike tveganja. Poleg omenjenih dejavnikov tveganja so v literaturi kot dejavniki tveganja navedeni tudi vraščanje v spodnji segment maternice, starost bolnic nad 60 let in pozitivna peritonealna citologija. Najpogostejše mesto ponovitve bolezni pri lokaliziranem raku materničnega telesa je svod nožnice. Verjetnost lokalne ponovitve

po operaciji brez pooperativnega zdravljenja je pri bolnicah z nizkim tveganjem < 5 %, pri bolnicah s srednjim in visokim-srednjim tveganjem 5 – 30 %, bolnice v skupini z visokim tveganjem pa so ogrožene tako zaradi lokalne, kot tudi sistemske ponovitve bolezni. Zaradi majhne verjetnosti lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah z nizkim tveganjem ne priporočamo dopolnilnega zdravljenja (stopnja dokaza IA).

Nedavno objavljeni rezultati populacijske analize so prvič pokazali izboljšanje preživetja z dopolnilno tele- ali brahiradioterapijo pri bolnicah z visoko- srednjim in visokim tveganjem v stadiju I (razmerje obojestranskih, $p < 0,001$), kar pa do sedaj ni bilo potrjeno v randomiziranih raziskavah. Objavljeni so rezultati več randomiziranih raziskav učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja po operaciji raka materničnega telesa, predvsem za bolnice v skupinah s srednjim in visoko-srednjim tveganjem, vendar doslej brez zanesljivih dokazov o vplivu dopolnilnega zdravljenja na celokupno preživetje. Kriteriji za vključitev v raziskave so bili zelo heterogeni, limfadenektomija je bila v večini raziskav opska. V raziskavi Aaldersa in sodelavcev je pooperativna teleradioterapija zmanjšala incidenco lokoregionalne ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami brez dopolnilnega zdravljenja (2 % : 7 %, $p = 0,01$). V raziskavi PORTEC-1 je dopolnilno obsevanje pomembno zmanjšalo verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni (4 % : 14 %, $p < 0,001$). Enaki so bili tudi rezultati raziskave ASTEC/EN.5. V nobeni od raziskav dopolnilno obsevanje ni vplivalo na celokupno preživetje. Verjetnost kasnih zapletov je večja pri obsevanih bolnicah (26 % : 4 %), kasni zapleti 3. in 4. stopnje pa so bili tudi pri teh bolnicah redki (3 %). Raziskava PORTEC-2 je dokazala primerljivo učinkovitost dopolnilne teleradioterapije in intravaginalne brahiradioterapije. Celokupno preživetje in 5-letna lokalna kontrola sta bili primerljivi v obeh skupinah, z incidenco ponovitev v svodu nožnice 1,6 % v brahiradioterapevski in 1,8 % v teleradioterapevski skupini. Kvaliteta življenja je bila boljša po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo na račun manjše verjetnosti kronične proktoenteritične simptomatike. Pri bolnicah z lokoregionalno napredovalo boleznijo in bolnicah z neugodnimi histološkimi vrstami rakov se vse bolj uveljavlja pooperativna sistemska kemoterapija, saj je objavljena metaanaliza pokazala dobrobit sistemske kemoterapije v primerjavi z obsevanjem. Bolnice z boleznijo FIGO stadija III in IV, ki so bile zdravljenje s pooperativno sistemske kemoterapije, so imele boljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene le z obsevanjem. (HR 0,75 oz. 0,74, 95 % CI). Rezultati nekaterih randomiziranih raziskav, ki so primerjale kombinacijo citostatikov s pooperativnim obsevanjem, niso dokazali razlik v preživetju med obsevanimi bolnicami in bolnicami, ki so prejele pooperativno kemoterapijo, medtem ko so rezultati drugih raziskav dokazali boljše preživetje bolnic, ki so prejele sistemske zdravljenje.



Slika 7: Algoritem dopolnilnega zdravljenja 1. del

Jasnih dokazov o dobrobiti pooperativnega obsevanja pri bolnicah z makroskopskim ostankom po operaciji ni. Pri bolnicah v dobrem stanju zmogljivosti se lahko odločimo za teleradioterapijo z dodatkom doze na mesto ostanka, če je le-to intraoperativno označeno z radiopačnimi sponkami.

Pooperativna teleradioterapija poteka na podlagi vrisovanja tarčnih volumnov in načrtovanja obsevanja na CT posnetkih. Bolnice so obsevane s tehniko intenzitetno modulirajoče radioterapije (angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT) ali volumetrično modulirajoče ločne radioterapije (angl. volumetric modulated arch therapy) z dnevno slikovno vodenim obsevanjem (angl. image guided radiotherapy – IGRT). V obsevalno polje vključimo krn nožnice s pooperativno brazgotino v okolici, obturatorne bezgavke ter bezgavke ob zunanem, notranjem in skupnem iliakalnem žilju. Pri tumorjih stadija II vključimo tudi presakralne bezgavke. Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami zgornji nivo obsevalnega polja določimo glede na lokacijo prizadetih bezgavk. V primeru zajetosti bezgavk v paraaortnem področju ali ob skupnem iliakalnem žilju v obsevalno polje praviloma vključimo tudi paraaortne bezgavke. Priporočena predpisana doza je 45 do 50 Gy, 1,8 do 2 Gy dnevno, 5-krat tedensko.

Ob pooperativni brahiradioterapiji v nožnico vstavimo vaginalni vložek ustreznega premera, ki se tesno prilega steni nožnice. Obsevanje poteka s tehniko visoke hitrosti pretoka doze (angl. high dose rate – HDR) na podlagi šablonskih planov. Najpogosteje uporabljena shema obsevanja je 4 x 5 Gy, s predpisom doze na globino 5 mm od površine aplikatorja v referenčni ravnini, lahko pa se, glede na klinično situacijo, odločimo za individualno modifikacijo doze. Stopnje dokaza so opredeljene v algoritmu dopolnilno zdravljenje pri posameznih stadijih bolezni.

6.2 RADIKALNO OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Osnovno in najpomembnejše zdravljenje raka materničnega telesa je operativno zdravljenje. Radikalno obsevanje prihaja v poštev v primeru lokalne (lokoregionalne) ponovitve bolezni in v primeru, ko operativno zdravljenje ni izvedljivo zaradi pridruženih bolezni ali pa zaradi obsega bolezni proces ni operabilen.

6.2.1 OBSEVANJE PRI PONOVI TVI BOLEZNI

Radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa najpogosteje uporabljamo v primeru lokalne ponovitve raka v nožnici ali slepem koncu nožnice. Najpogostejše mesto ponovitve je zgornja tretjina nožnice, na drugem mestu pa periuretralno področje. V kolikor gre za lokalno ponovitev bolezni in bolnica še ni bila obsevana, nudi obsevanje visoko možnost ozdravitve. Največjo možnost ozdravitve imajo bolnice, ki niso bile predhodno obsevane in pri katerih lahko uporabimo kombinacijo tele- in brahiradioterapije (TRT in BRT), ker le na ta način lahko dosežemo dovolj visoko tumorsko dozo. V PORTEC1 raziskavi je bila dosežena popolna remisija v 89 % primerov ponovitve bolezni v nožnici, v 77 % so bile dosežene trajne remisije (mediani čas spremljanja 44 mesecev). Ozdravitev je bila največja pri histološkem tipu endometrioidnega karcinoma. Dosežena 2-letna in 5-letna lokalna kontrola ter celokupno preživetje sta bili 82% in 75 % ter 69 % in 43 %. Celokupno preživetje je bilo slabše zaradi pojava oddaljenih zasevkov.

Individualno se pri posameznih bolnicah pred pričetkom obsevanja lahko odločimo tudi za kirurško odstranitev recidivnega tumorja, predvsem v primeru, če obstaja možnost makroskopsko popolne odstranitve tumorja, pri pecljatih, ozkobaznih tumorjih in pri manjših tumorjih v zgornji polovici nožnice. Na

ta način se zmanjša volumen obsevanega tkiva, hkrati pa lahko namesto intersticijske uporabimo zgolj intrakavitarno BRT, za katero poseg v anesteziji ni potreben.

Z modernimi tehnikami obsevanja, kot sta intenzitetno modulirajoče obsevanje (angl. intensity modulated radiotherapy - IMRT) in volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. volumetric modulated arc radiotherapy - VMAT) je ob višji tumorski dozi, doza na okolne strukture nižja kot pri klasičnem obsevanju. S tem se izboljša lokalna kontrola bolezni, stranski učinki zdravljenja pa so manj izraženi. 3-letna lokalna kontrola in celokupno preživetje z uporabo IMRT tehnike obsevanja v kombinaciji s HDR brahiradioterapijo (angl. high dose rate brahiradioterapy) znašata 95 % in 67 %.

V primeru lokoregionalne ponovitve bolezni v medenici je izid zdravljenja ponavadi slabši in odvisen od vrste dejavnikov kot so: predhodno zdravljenje z obsevanjem, lokalizacija ponovitve bolezni (bezgavka, organi medenice), vraščanje v okolne strukture, kot so žile, kosti, velikost tumorja, dostopnost tumorja za BRT in možnost makroskopske odstranitve tumorja. V večini primerov lega tumorja omogoča zgolj uporabo TRT, zato je tudi dosežena tumorska doza, kljub uporabi modernih tehnik obsevanja nižja, kot v primeru kombiniranega obsevanja. V posameznih primerih se lahko pri omejeni ponovitvi bolezni v medeničnih bezgavkah pred obsevanjem odločimo tudi za kirurško odstranitev tumorsko spremenjene bezgavke ali pa uvodno kemoterapijo. Vloga sočasne kemoterapije pri obsevanju zaradi ponovitve bolezni v nožnici ali medeničnih bezgavkah ni jasna. V teku je randomizirana raziskava faze II GOG0238 (NCT00492778), ki primerja obsevanje medenice do skupne doze 45 Gy v 25 frakcijah z ali brez sočasne kemoterapije s cisplatinom v dozi 40 mg/m² v tedenskih odmerkih z dodatkom doze (angl. "boost") TRT ali BRT na področje ponovitve bolezni.

6.2.2 PRIMARNO RADIKALNO OBSEVANJE

Primarno radikalno zdravljenje raka materničnega telesa pride v poštev pri nizkih stadijih v primeru kontraindikacij za operativni poseg oz. pri napredovalih oblikah bolezni, kot del multimodalnega zdravljenja, ko primarni radikalni kirurški poseg zaradi obsega bolezni ni izvedljiv oz. ne omogoča celotne odstranitve tumorske mase.

Bolnice stadija I in II, ki imajo medicinske kontraindikacije za operativni poseg, lahko zdravimo z BRT ali s kombinacijo TRT in BRT, v kolikor nimajo kontraindikacij za poseg v regionalni anesteziji. Mediano preživetje brez bolezni in celokupno preživetje bolnic stadija I in II zdravljenih zgolj z obsevanjem je po podatkih iz literature več kot 43 oz. 47 mesecev (povprečni čas spremljanja 31 mesecev). Podobno kot pri raku materničnega vratu, tudi pri raku materničnega telesa uporabljamo slikovno vodeno brahiradioterapijo na podlagi magnetne resonance (MR). Ta omogoča boljši prikaz tumorja in okolnih struktur in s tem bolj konformno porazdelitev doze obsevanja. Na ta način se po analogiji z rakom materničnega vratu lahko zmanjša toksičnost na okolne organe in izboljša lokalna kontrola. S takšnim zdravljenjem lahko dosežemo 94 % 2-letno celokupno preživetje bolnic z endometrijskim rakom stadija I. Pri bolnicah z napredovalim rakom materničnega telesa (stadij IIIB s širjenjem v parametrije ali nožnico in pri bolnicah z obsežno boleznijo (angl. bulky disease) stadija III/IVA) pride v poštev obsevanje, ponavadi kot del multimodalnega zdravljenja. Operativno zdravljenje po zaključenem obsevanju lahko izvedemo v posameznih primerih, kadar je pričakovati makroskopsko popolno odstranitev tumorja. Možna je tudi operativna citoredukcija pred pričetkom obsevanja oz. uporaba kemoterapije z namenom zmanjšanja tumorske

mase. Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav s tega področja je odločitev o vrsti zdravljenja individualna in prilagojena kondiciji bolnice.

7. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA TELESA

7.1 DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni:

- Bolezen v stadiju III - ne glede na histološki tip karcinoma
Histološki tip:
- G3 endometrioidni - stadij bolezni \geq IB,
- Ne-endometrioidni (serozni, svetlocelični, karcinosarkom) - ne glede na stadij bolezni.

Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju III, ne glede na histološki tip, je pričakovano 5-letno preživetje 50-60 %, medtem ko je npr. v stadiju I preživetje 85-90 %, v stadiju II 75-85 %, v stadiju IV pa 20-25 %. Bolnice, ki imajo bolezen v stadiju IB (\geq 50 % invazija v miometrijo) in histološki tip gradus 3 karcinoma imajo pričakovano 5-letno preživetje le 58 %. Pri seroznem karcinomu ima približno 60-70 % bolnic ob postavitvi diagnoze bolezen že razširjeno izven maternice. 5-letno preživetje bolnic s seroznim karcinomom je le 20-25 %.

Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo lahko poteka kot samostojno dopolnilno zdravljenje ali kot zdravljenje v kombinaciji z dopolnilnim obsevanjem. Dosedanja spoznanja o vlogi in pomenu dopolnilnega sistemskega zdravljenja s kemoterapijo so navedena v besedilu, ki sledi.

Leta 2006 je bila objavljena manjša raziskava faze II, v kateri so bile bolnice zdravljene z dopolnilnim obsevanjem in sočasno kemoterapijo s cisplatinom, po zaključenem obsevanju so bolnice prejele še štiri cikle kemoterapije s cisplatinom in paklitakselom. Rezultati raziskave so pokazali, da je bilo 4-letno preživetje bolnic 85 % (vsi stadiji), medtem ko je bilo 4-letno preživetje bolnic s stadijem III 77 %.

Leta 2010 je bila objavljena združena analiza dveh randomiziranih raziskav faze III pri bolnicah z visokim tveganjem, ki je pokazala značilno daljše 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni (78 % proti 69 %; HR 0.63; p=0,009) in trend k izboljšanju celokupnega 5-letnega preživetja (82 % proti 75 %; HR 0.69; p=0.07) pri bolnicah, zdravljenih z dopolnilnim obsevanjem in kemoterapijo na osnovi platine. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo je potekalo pred ali po zaključenem dopolnilnem obsevanju.

Leta 2011 je bila objavljena metaanaliza petih randomiziranih raziskav, ki so primerjale izhode zdravljenja bolnic, ki po operaciji niso bile dopolnilno zdravljene, z bolnicami, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo in/ali dopolnilnim obsevanjem. Rezultati te metaanalize so pokazali, da so imele bolnice, zdravljene z dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, za 25 % relativno daljše preživetje brez ponovitve bolezni (HR 0,75). V absolutnih številkah so imele bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo za 5 % manjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov izven medenice in za 4 % boljše srednje celokupno preživetje, kot bolnice, ki niso prejele dopolnilne kemoterapije.

Leta 2014 je bila objavljena metaanaliza štirih randomiziranih raziskav pri bolnicah z rakom materničnega telesa stadija FIGO III/IV, ki so primerjale preživetje in toksičnost zdravljenja bolnic z dopolnilno kemoterapijo in dopolnilnim obsevanjem. Bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, so imele

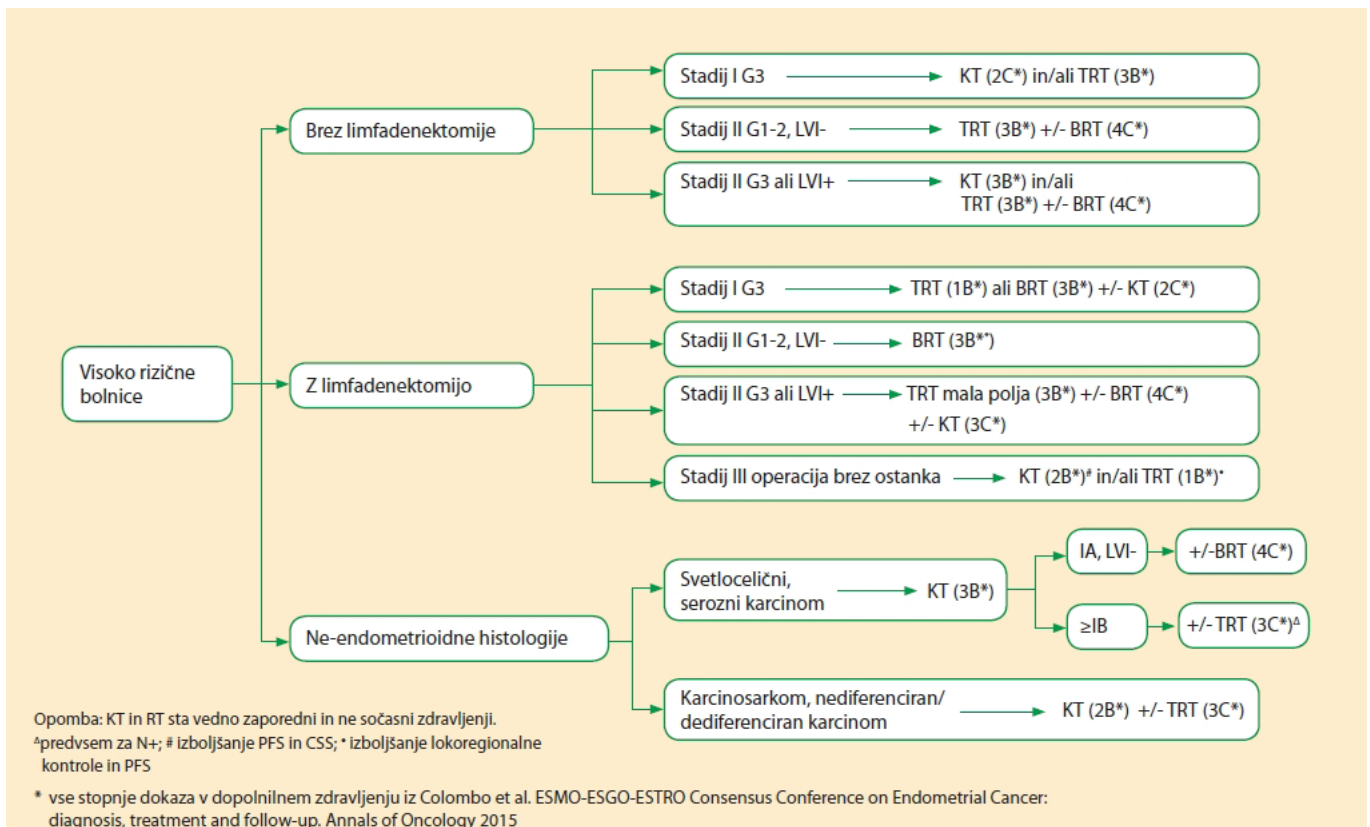
za 25 % relativno boljše preživetje brez ponovitve oz napredovanja bolezni (HR 0,74) in celokupno preživetje (HR 0,75), kot bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilnim obsevanjem. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo je bilo povezano z več neželenimi učinki zdravljenja (hematološki, nevrološki, alopecija).

Na osnovi rezultatov zgoraj omenjenih raziskav sta bili zasnovani dve randomizirani raziskavi (PORTEC-3 in GOG 258), ki sta pred kratkim zaključili z vključevanjem bolnic z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V raziskavi PORTEC 3 so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z dopolnilnim obsevanjem. V raziskavi GOG 258 so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z dopolnilno kemoterapijo (paklitaksel/karboplatin). Rezultati obeh raziskav bodo predvidoma objavljeni v kratkem.

Trenutno v standardnem dopolnilnem sistemskem zdravljenju raka materničnega telesa uporabljamo kemoterapijo, ki vsebuje preparate platine in taksane. Običajno bolnice prejmejo 4-6 ciklusov kombinacije paklitaksela in karbo- platina. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo pričnemo bodisi neposredno po zaključenem kirurškem zdravljenju (še pred zdravljenjem z dopolnilnim obsevanjem) ali po zaključenem zdravljenju z dopolnilnim obsevanjem. Vrstni red adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem določimo na multidisciplinarnem konziliju, predvsem glede na patohistološki izvid tumorja, ki je bil odstranjen pri operaciji. Namen dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov po telesu, medtem ko je namen dopolnilnega obsevanja zmanjšati verjetnost lokalne ponovitve bolezni.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina so slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 2 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaxel. Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštev kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina.

Stopnja zaupanja glede na trenutne dokaze o adjuvantnem sistemskem zdravljenju: 2B



Slika 8: Algoritem dopolnilnega zdravljenja 2.del

7.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Čeprav je večina rakov materničnega telesa diagnosticirana v zgodnjih stadijih, pride do lokalne ponovitve in/ali pojava oddaljenih zasevkov tudi pri 15 do 20 %. Tveganje ponovitve je odvisno od stadija in histološkega podtipa raka materničnega telesa. Možnosti preživetja pri napredovalem oz. ponovljenem raku materničnega telesa se v zadnjih 25 letih žal niso bistveno spremenile – mediano preživetje je še vedno 7 do 15 mesecev, zaradi česar iščemo nove možnosti zdravljenja. Metastatska bolezen je neozdravljiva, zato moramo pri odločitvi o vrsti sistemskega zdravljenja poleg značilnosti, vezanih na bolezen (histološki podtip, primarno zdravljenje, izraženost hormonskih receptorjev, čas od zaključka primarnega zdravljenja), upoštevati tudi značilnosti, ki so vezane na bolnico (starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni, predviden čas preživetja in želje bolnice).

7.2.1 VLOGA HORMONSKE TERAPIJE

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1,2) endometrioidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so brez simptomov in/ali z minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev sistemska hormonska terapija, ki ima manj izražene stranske učinke v primerjavi s kemoterapijo. Pričakovan odgovor na zdravljenje je dosežen pri 15 do 30 % bolnic. Večinoma gre za delni odgovor na zdravljenje, ki je pri večini bolnic kratkotrajen. Pri posameznih bolnicah pa je lahko le-ta daljši od dveh let. Kljub dolgoletni uporabi hormonskega zdravljenja imamo na razpolago zelo malo kliničnih raziskav faze III. Še največ podatkov imamo z uporabo progesteronov – v Sloveniji uporabljamo megestrol acetat, ki je v raziskavah pokazal delež odgovorov na zdravljenje pri do 25 % bolnic, z medianim preživetjem 3 mesece brez napredovanja bolezni in celokupnim preživetjem 11 mesecev. V zadnjih letih uporabljamo tudi tamoksifen, fulvestrant in zaviralce aromataz. Za omenjena zdravila zaenkrat nimamo trdnih dokazov o učinkovitosti – na voljo imamo le rezultate manjših kliničnih raziskav faze II.

V primeru napredovanja bolezni je sicer možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala, vendar o tem nimamo podatkov iz kliničnih raziskav. Običajno ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo bolnicam predlagamo kemoterapijo, predvsem v primeru izražene simptomatike s strani zasevkov.

Stopnja soglasja glede na trenutne dokaze o uporabi hormonske terapije: 2A.

7.2.2 VLOGA SISTEMSKE KEMOTERAPIJE

Pri zdravljenju bolnic s kemoterapijo lahko uporabljamo citostatike v mono-terapiji ali v kombinaciji. Pričakovan odgovor na zdravljenje v monoterapiji je dosežen pri do 35 % bolnic, v primeru kombinacije več citostatikov pa v do 60 % bolnic. Povprečno preživetje brez napredovanja bolezni je približno 8 mesecev, celokupno preživetje pa 15 mesecev.

V meta-analizi, ki je vključila 11 kliničnih raziskav s 3000 bolnicami in je primerjala različne kombinacije citostatikov, ni bilo razlik v učinkovitosti med različnimi shemami citostatikov, zaradi ugodnega profila neželenih učinkov pa se je v praksi najbolj uveljavila shema paklitaksel in karboplatin.

V študiji GOG 117 so ugotavljali, da kombinacija TAP (cisplatin, doksorubicin, paklitaksel) s podporo rastnih dejavnikov za nevrotrofne granulocite sicer poveča odgovor na zdravljenje (34 proti 57 %), za 3 mesece podaljša preživetje brez napredovanja bolezni

(8 mesecev proti 5 mesecev) in podaljša celokupno preživetje za 3 mesece (15 mesecev proti 12 mesecev), vendar na račun bistveno večje pomembne toksičnosti (gradus 3/4), zaradi česar te sheme ne priporočamo kot standardno zdravljenje.

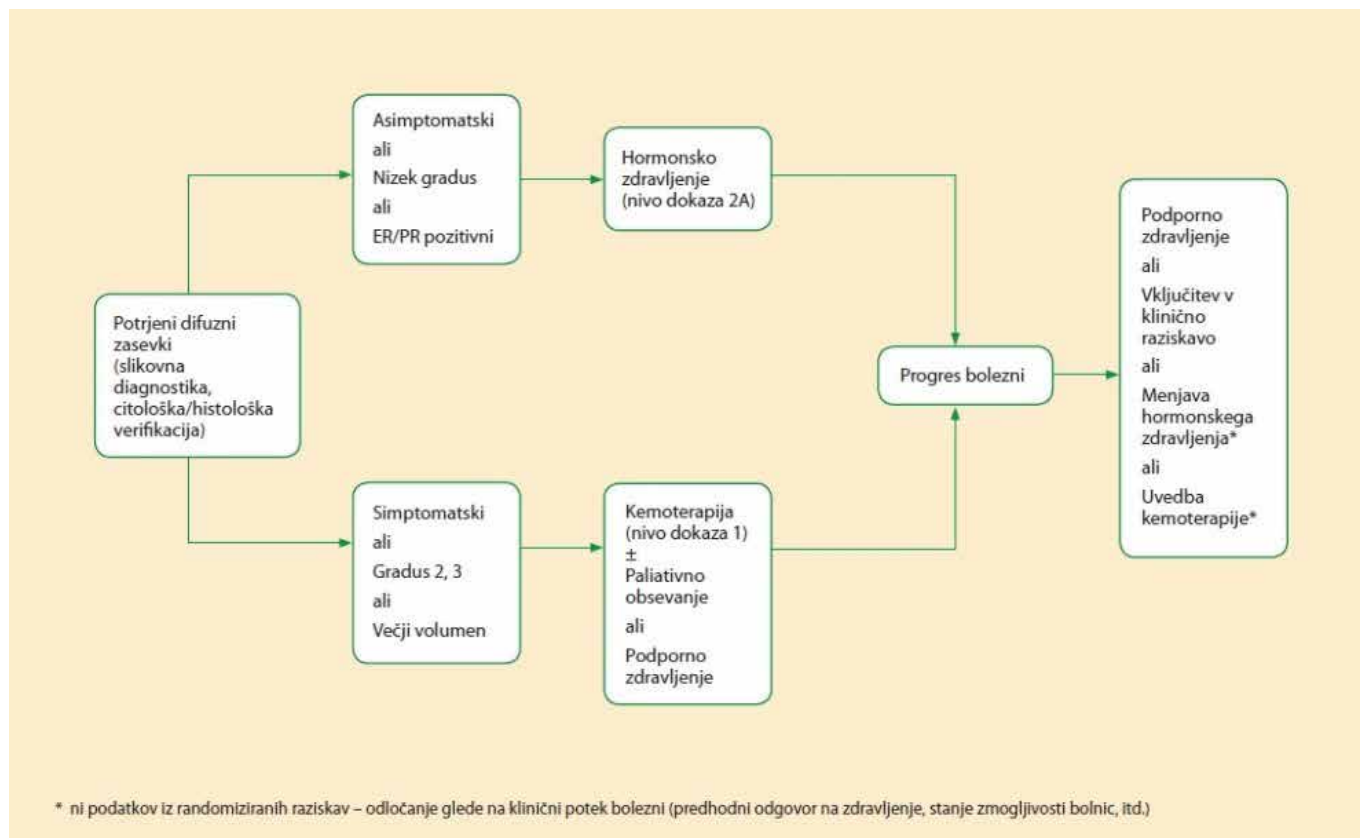
V primeru nadaljnega napredovanja bolezni po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo, je prognoza zelo slaba. Pri bolnicah, kjer je minilo več kot 6 mesecev od zaključene kombinirane sistemske kemoterapije, ki je vsebovala preparate platine, prihaja v poštev ponovno zdravljenje s preparati platine v kombinaciji in/ali monoterapiji. Pri bolnicah, kjer pride do napredovanja bolezni prej kot v 6 mesecih po zaključenem prvem sistemskem zdravljenju, je vloga ponovne kemoterapije vprašljiva. Pri bolnicah, ki si želijo nadaljevanja zdravljenja s sistemsko kemoterapijo, v primeru, da njihovo splošno stanje to dopušča, prihaja v poštev monoterapija oz. je priporočena vključitev bolnic v klinično raziskavo.

Najpogosteje uporabljeni citostatiki v monoterapiji so doksorubicin z opisanim odgovorom na zdravljenje 19-37 %, paklitaksel z odgovorom na zdravljenje do 25 % pri kemonavnih bolnicah, cisplatin z odgovorom na zdravljenje do 30 %.

Najpogosteje uporabljena kombinacija je paklitaksel in karboplatin z odgovorom približno 55 %, preživetjem brez ponovitve bolezni 8 mesecev in celokupnim preživetjem 15 mesecev.

Stopnja soglasja glede na trenutne dokaze o uporabi citostatske terapije: 1.

Z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja metastatske bolezni potekajo številne klinične raziskave z različnimi tarčnimi zdravili, vendar zaenkrat še nobeno od njih ni registrirano za klinično uporabo. Med njimi omenjajo: bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGF (raziskava GOG 86P), mTOR inhibitorje, EGFR, HER2 in VEGFR inhibitorje.



Slika 9: Algoritem zdravljenja metastatske bolezni

8. REDKI PRIMERI

8.1 OHRANITEV PLODNE SPOSOBNOSTI

Nezanemarljivo število primerov raka materničnega telesa odkrijemo tudi pred 40. letom starosti, v zahodnih državah od 4 do 5 %. V Sloveniji je takih bolnic 11,9 na leto, če upoštevamo oceno registra raka Slovenije za incidenčno stopnjo v letu 2014 (29/100.000) in število obolelih (298). Skupaj s trendom poznejšega rojevanja ter povečevanja telesne teže se verjetnost zbolevanja nerodnic povečuje. Pred 40. letom zbolijo ženske z genetsko predispozicijo (Lynchov sindrom) in hiperestrogenim stanjem npr. pri sindromu policističnih jajčnikov, ženske z debelostjo in anovulatornimi menstrualnimi cikli, kar so glavni dejavniki tveganja za nastanek raka materničnega telesa tipa 1. Nekaterim bolnicam z boleznijo v začetnem stadiju lahko, če si tega želijo in za tako zdravljenje nimajo kontraindikacij, ponudimo možnost zdravljenja z ohranitvijo plodne sposobnosti. V poštev pride konzervativno zdravljenje s progestini.

Kandidatke za zdravljenje s progestini so bolnice, ki imajo bolezen z nizkim tveganjem – endometrioidni rak endometrija omejen na endometrij (IA), nizkega gradusa (G1) in/ali atipično hiperplazijo endometrija, nimajo kontraindikacij za zdravljenje s progestini in so mlajše od 40 let. Nestandardno zdravljenje naj poteka v specializiranih ustanovah. Pred zdravljenjem je treba histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije potrditi s frakcionirano abrazijo (dilatacijo in kiretažo maternice), samo histoskopija ne zadošča. Preparate mora pregledati histopatolog, ki se ukvarja z ginekološko onkološko patologijo. Za natančnejšo določitev globine invazije v miometrij, prizadetosti adneksov in razširjenosti bolezni v medenici moramo pred predvidenim konzervativnim zdravljenjem opraviti magnetno resonanco (MR) medenice. Ekspertna vaginalna ultrazvočna preiskava

je alternativa MR preiskavi za določanje globine invazije v miometrij. Bolnica mora pred začetkom zdravljenja podpisati osveščeno soglasje za nestandardno zdravljenje. Bolnici je treba pojasniti tveganja, ki nastanejo ob nekirurškem zdravljenju raka materničnega telesa. Kljub opravljeni diagnostiki še vedno obstaja 5–30 % možnost, da je tumor višjega gradusa in/ali bolj razširjen, kot nakazujejo preiskave. Bolnica mora biti med konzervativnim zdravljenjem redno sledena, opozoriti jo je treba na možnost neuspešnega zdravljenja in na večjo verjetnost ponovitve bolezni ter na možnost kasnejše odstranitve maternice z jajčniki in jajcevodni.

Indikacije za zdravljenje s progestini:

1. endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija
2. dobro diferenciran tumor
3. umor omejen na endometrij oz. brez znakov invazije v miometrij (po MR ali ekspertnem vaginalnem UZ)
4. brez kliničnih znakov razširjenosti bolezni izven maternice
5. močna želja po ohranitvi plodnosti
6. starost < 40 let
7. ni kontraindikacij za hormonsko zdravljenje

Podpisano osveščeno soglasje o nestandardnem zdravljenju in tveganjih le tega je pogoj za začetek zdravljenja.

Priporočamo zdravljenje z medroksiprogesteron acetatom (400–600 mg/d) ali megestrol acetatom (160–320 mg/d). Nekatere raziskave potrjujejo tudi uspešnost intrauterinoga sistema s sproščanjem 20 mcg levonorgestrela na dan (IUD-LNG). Za končno oceno uspešnosti zdravljenja svetujemo vsaj 6 mesecev kontinuiranega zdravljenja s progestini. Določanje progeste-

ronskih in estrogenskih receptorjev pred zdravljenjem ni nujno potrebno, kajti tudi tumorji z negativnimi hormonskimi receptorji odgovorijo na konzervativno zdravljenje v zadostni meri.

Sledenje bolnic naj bo sledeče:

po 3 mesecih zdravljenja naredimo kontrolno dilatacijo in kiretažo za pridobitev histoloških vzorcev maternične sluznice. V primeru popolnega histološkega odziva na zdravljenje, svetujemo jemanje enakega odmerka progestina še 3 mesece, nato ponovimo abrazijo, ob delnem odgovoru na zdravljenje, če je v vzorcih maternične sluznice prisotna atipična hiperplazija, nadaljujemo z enakim odmerkom zdravljenja še 3-6 mesecev, v primeru, da je karcinom v vzorcih maternične sluznice še prisoten, kontroliramo globino invazije z MR preiskavo. Če znakov invazije v miometriju in razširjenosti bolezni ni, zdravljenje nadaljujemo z večjim odmerkom progestinov. Nekateri svetujejo kombinirano zdravljenje z IUD- LNG in progestini. Abrazijo ponovimo čez 3 mesece. V primeru popolnega odziva na zdravljenje spodbudimo takojšnjo koncepcijo. V primeru, da želimo odložiti zanositev, svetujemo vzdrževalno zdravljenje z IUD-LNG. Če po 12 mesecih ni popolnega odgovora na zdravljenje, svetujemo histerektomijo. Po končanem konzervativnem zdravljenju sledimo bolnice po smernicah. Pri vseh bolnicah po končanem konzervativnem zdravljenju naredimo kontrolno abrazijo čez 6 in čez 12 mesecev (lahko z IUD-LNG in situ).

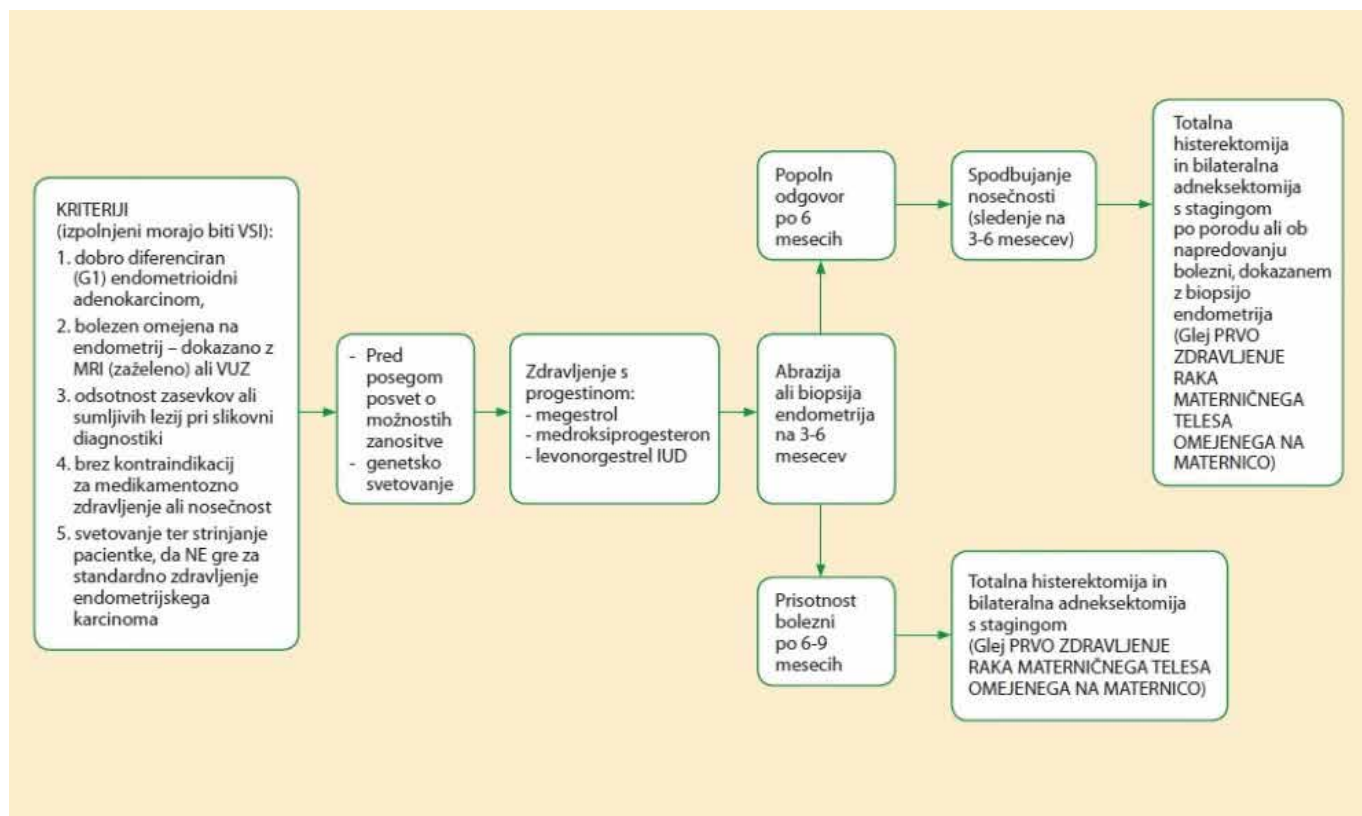
Uspešnost konzervativnega zdravljenja lahko spremljamo tudi z ultrazvočno meritvijo debeline endometrija. Ob debelini endometrija $\geq 8,3$ mm po 8 tednih zdravljenja in $\geq 4,7$ mm po 16 tednih zdravljenja obstaja večja verjetnost nepopolnega odziva na konzervativno zdravljenje. Konzervativno zdravljenje je uspešno v 48-75 %, po 6 mesecih zdravljenja pa samo v 34-55 %. Bolezen se po konzervativnem zdravljenju ponovi v 24-40 %, ponovitev je najpogostejša 15-19 mesecev po zdravljenju. Nosečnost po konzervativnem zdravljenju zmanjša verjetnost ponovitve

bolezni. Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, ki so imele takojšnji popolni odziv na zdravljenje, je ponovno konzervativno zdravljenje mogoče.

Stopnja nosečnosti po konzervativnem zdravljenju je 39,4 % po oploditvi s postopki OBMP (oploditev z biomedicinsko pomočjo) in 14,9 % pri spontanih zanositvah. 28 % bolnic je rodilo živega otroka. Dodatno tveganje ob konzervativnem zdravljenju raka materničnega telesa zajema tveganje nediagnosticiranega sočasnega primarnega ali metastatskega raka jajčnikov in zvišanje stadija primarne bolezni. Sočasni ali metastatski rak jajčnikov se pojavlja pri 3,8 % endometrioidnih rakov materničnega telesa gradusa 1 brez invazije v miometriju.

Ob konzervativnem zdravljenju s progestini predstavljajo določeno tveganje tudi stranski učinki: tromboze, spremembe počutja, glavoboli, povečanje telesne teže, disfunkcija jeter in napetost ter bolečine v prsih. Najpogosteje se pojavljata povečanje telesne teže in disfunkcija jeter. Kontraindikacije za konzervativno zdravljenje s progestini so rak dojke, jetrna disfunkcija ter predhodne tromboze ali trombofilija. Po končanem rodnem obdobju svetujemo totalno histerektomijo z oboje- stransko tubektomijo. Totalno histerektomijo svetujemo tudi ob popolnem odgovoru na zdravljenje, kajti dejavniki tveganja (debelost, anovulacija, PCO) pogosto ostanejo prisotni. Totalna histerektomija je še posebej priporočena pri bolnicah s sindromom Lynch ali drugo genetsko predispozicijo za nastanek raka materničnega telesa (Sy. Muir-Torre in Sy. Cowden). Pri teh bolnicah in pri bolnicah z družinsko obremenjenostjo za rak dojke in rak jajčnikov svetujemo tudi ovariektomijo, medtem ko lahko pri bolnicah brez dednih dejavnikov tveganja jajčnike ohranimo. Bolnicam svetujemo tudi zmanjšanje telesne teže in zdravo prehranjevanje ter redno telesno aktivnost.

Vsa priporočila so kategorija 2A, razen tistih, kjer je kategorija posebej navedena.

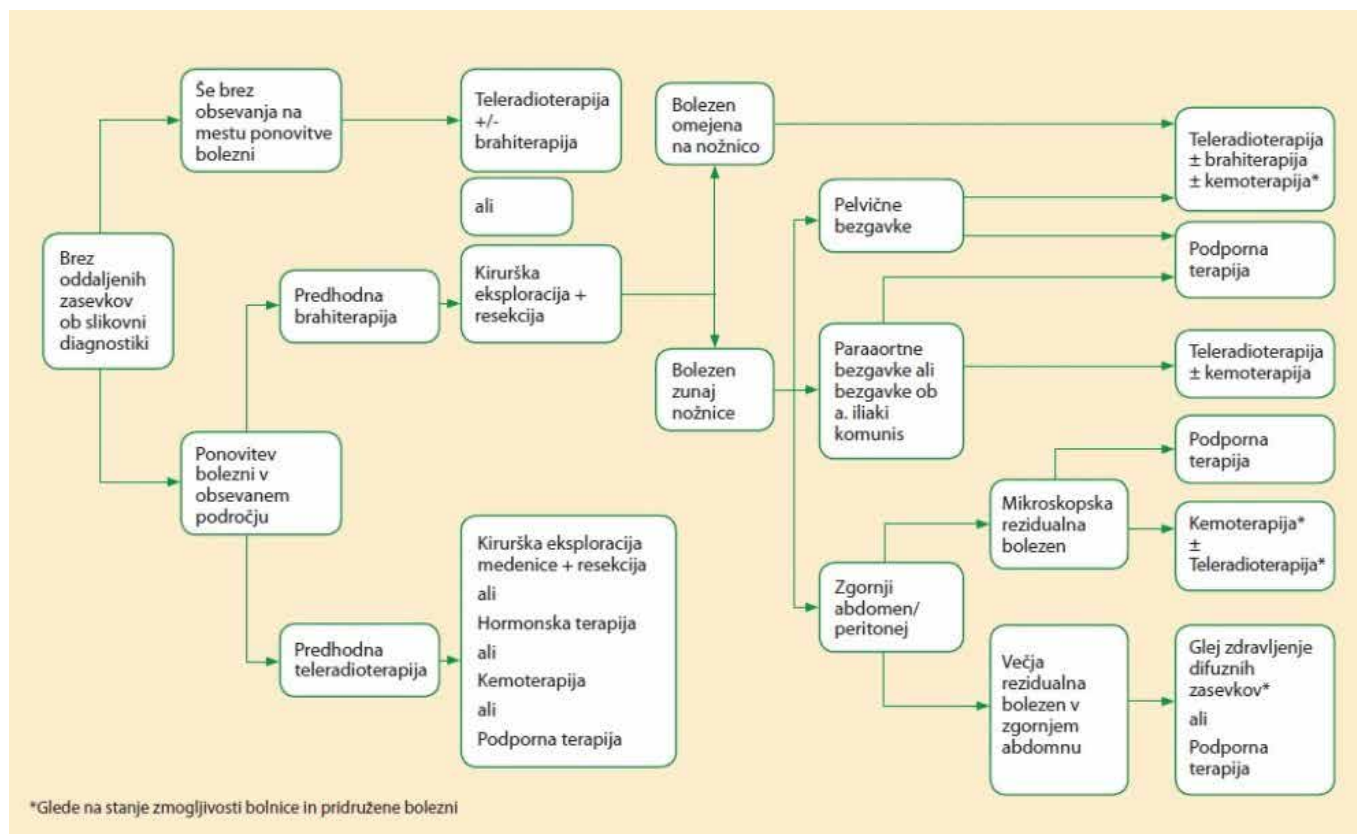


Slika 10: Algoritem za ohranitev plodnosti

9. ZDRAVLJENJE PONOVIKVE BOLEZNI

V primeru ponovitve (recidiva) raka materničnega telesa moramo opraviti slikovne diagnostične preiskave, s katerimi ugotovimo in potrdimo obseg in razširjenost ponovitve. Kirurško zdravljenje ponovitve je smiselno le v primeru, ko lahko z operacijo tumor v celoti odstranimo (R0 resekcija). Citoredukcija lahko obsega tudi odstranitev povečanih medeničnih in obaortnih bezgavk, medtem ko se sistematična limfadenektomija ne priporoča.

Izolirane zasevke v nožnici zdravimo z obsevanjem, zasevke v bezgavkah pa z obsevanjem in/ali sistemsko kemoterapijo, vendar učinek kemoterapije v teh primerih še ni potrjen. V primeru obsežne ponovitve pride pri izbranih bolnicah v poštev kirurško zmanjšanje tumorja ali sistemsko zdravljenje, ki jima sledi obsevanje. Dodatno obsevanje predhodno že obsevanih bolnic pride v poštev le pri bolnicah, ki so bile primarno zdravljene s pooperativno intravaginalno brahiradioterapijo. Pri ostalih bolnicah pride izjemoma v poštev paliativno obsevanje z nizkimi dozami npr. z namenom ustavljanja krvavitve.



Slika 11: Algoritem zdravljenja lokoregionalne ponovitve boleznii

Ponovitve endometrioidnih karcinomov zdravimo tudi s hormonsko terapijo. Pred uvedbo hormonskega zdravljenja je priporočena določitev estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) v tumorju. Zaradi možnosti sprememb v izraženosti hormonskih receptorjev med primarnim in ponovljenim tumorjem, je priporočena biopsija ponovitve in določitev hormonskih receptorjev v njem. Hormonsko zdravimo le ER in PR pozitivne tumorje, dobro in zmerno diferencirane (G1 in G2) tumorje in kadar ni hitrega napredovanja boleznii. Priporočila se uporabljajo gestagenov (medroksiprogesteron acetat 200 mg ali meggestrol acetat 160 mg), s katerimi dosežemo odgovor pri do 25 % bolnic. S tamoksifenom, anastrozolum in fulvestrantom pa dosežemo odgovor v do 10 %.

Vse trditve so stopnje soglasja 2A.

Standardno citostatsko zdravljenje obsega 6 krogov karboplatina in paklita-ksela, vsake 3 tedne (8). Učinkovitost kemoterapije drugega reda je omejena, predvsem v primerih, ko od primarne kemoterapije ni minilo več kot 6-12 mesecev.

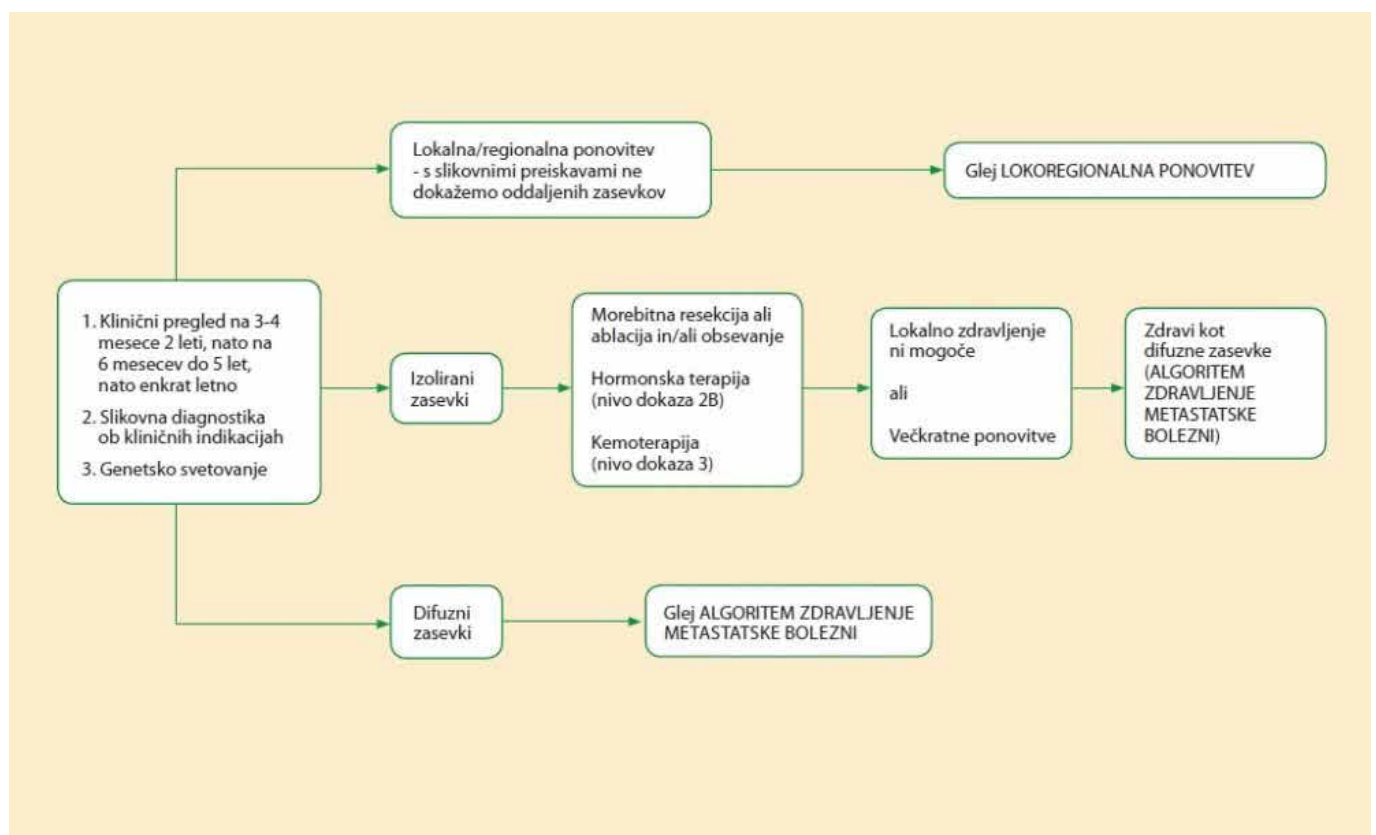
Trenutno potekajo številne raziskave, ki preučujejo učinkovitost EGFR, HER 2, mTOR in VEGFR inhibitorjev v zdravljenju ponovitve raka endometrija, vendar zaenkrat noben od teh pripravkov še ni v redni klinični uporabi pri tej indikaciji.

Vse trditve so stopnje soglasja 2B.

10. SLEDENJE PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Namen sledenja bolnic po zaključenem zdravljenju zaradi raka telesa maternice je zgodnje odkrivanje morebitne ponovitve bolezni ter sledenje kvalitete življenja in morebitnih posledic zdravljenja.

Jasnih navodil glede sledenja ni, imamo pa priporočila, ki nam pomagajo pri vodenju bolnic po zaključenem zdravljenju raka telesa maternice. Do ponovitve večinoma pride v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju, zato so v tem obdobju priporočeni pogostejši kontrolni pregledi bolnic. Ker se ponovitev bolezni v visokem odstotku pokaže s kliničnimi znaki, je potrebno bolnice dobro seznaniti z znaki in simptomi, ki bi lahko bili povezani s ponovitvijo bolezni. Najbolj primeren način sledenja je odvisen od izhodiščnega stadija in verjetnosti ponovitve bolezni.



Slika 12: Algoritem sledenja po radikalnem zdravljenju

Glede na zadnja priporočila naj bi bolnice prvi dve leti po zaključenem zdravljenju sledili na 3-4 mesece, naslednja tri leta na 6 mesecev in nato enkrat letno. Pogostnost pregledov je treba prilagoditi individualno glede na klinično sliko. Kontrolni pregled naj vsebuje natančno anamnezo in klinični pregled, ki je sestavljen iz splošnega, ginekološkega in rektalnega pregleda. Glede na simptome, klinično sumljive znake, splošno stanje bolnice in klinični pregled, se individualno lahko odločimo tudi za dodatne preiskave: radiološke, laboratorijske in citopatološke. Slikovna diagnostika se opravi ciljano glede na simptome in klinični pregled. Pri sumu na ponovitev bolezni ima PET/CT preiskava višjo senzitivnost in specifičnost, kot CT slikanje. Vloga PAP brisa pri rednem sledenju ni povsem jasna. Jasnih priporočil glede merjenja tumorskega markerja CA 125 ob rednih pregledih ni in ga rutinsko ne uporabljamo.

Sledenje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo bolezni, ki niso

bile zdravljene z namenom ozdravitve, in bolnic z metastatsko bolezniijo ne poteka po teh priporočilih. Obravnava teh bolnic je prilagojena glede na bolnično klinično stanje ter vrsto zdravljenja ob razširjeni oziroma ponovljeni bolezni.

11. GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Večina rakov materničnega telesa nastane zaradi somatskih mutacij, se pa rak materničnega telesa lahko pojavlja tudi v sklopu različnih dednih sindromov oziroma podedovanih genetskih okvar. Najpogostejši dedni vzrok raka materničnega telesa je sindrom Lynch, ki ga potrdimo pri dveh do treh odstotkih bolnic. Genetska obravnava bolnic in njihovih svojcev poteka v okviru multidisciplinarnega tima.

Poznamo več različnih genov, ki, če so mutirani, pri posameznikah zvečajo ogroženost za raka materničnega telesa in glede na to, za kateri gen gre, zvečajo ogroženost tudi za nekatere druge rake. Pri teh bolnicah običajno diagnozo postavimo 10 – 20 let prej, kot se rak materničnega telesa sicer pojavlja v populaciji.

Genetska obravnava je smiselna pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa, še posebej pri tistih, ki so zbolele pred petdesetim letom starosti.

11.1 SINDROM LYNCH

Dedni rak materničnega telesa se najpogosteje pojavlja v okviru sindroma Lynch, zato moramo pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo. Prednostno je treba preveriti prisotnost raka debelega črevesa in danke, raka materničnega telesa in raka jajčnikov in aktivno iskati nosilce mutacij. V primeru dokazanega sindroma Lynch so nosilke teh genetskih okvar bolj ogrožene, da zbolijo za novim rakom (npr. rakom debelega črevesa in danke ali rakom jajčnikov). Prav tako lahko na podlagi diagnoze sindroma Lynch tudi krvnim sorodnikom omogočimo genetsko svetovanje in testiranje ter priporočamo preventivne ukrepe.

Sindrom Lynch, znan tudi kot dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke, se sicer pojavlja tudi pri dveh do petih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa. Prav rak debelega črevesja in rak materničnega telesa sta najpogostejša raka v sklopu tega dednega sindroma. Pri bolnicah z rakom endometrija, ki imajo vsaj še eno sorodnico z isto boleznijo, je verjetnost, da so same nosilke mutacije v genih, ki nosijo zapis za beljakovine za popravljanje neujemanja (MMR), ocenjena na 9 %. Nosilci mutacij genov, ki so odgovorni za sindrom Lynch, imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Običajno nosilce že po 20. letu starosti pričnemo spremljati s kolonoskopijami, ženske pa poleg kolonoskopij usmerimo na posvet h ginekologu glede dogovora o možnih preventivnih posegih, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Prednost programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke (RDČD) preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom, rak materničnega telesa in jajčnikov pa lahko preprečimo s pravočasnimi preventivnimi operacijami, oziroma ženske v primeru raka materničnega telesa opozorimo na klinične znake, ki zahtevajo pregled pri specialistu ginekologu.

Indikacije za napotitev na posvet za sindrom Lynch, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak materničnega telesa:

- znana mutacija na genih, ki so povezani s sindromom Lynch, v družini ženske z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom (izračun z uporabo modela PREMM [5] * $\geq 2,5\%$)
- bolnik ustreza prenovljenim Bethesda kriterijem:
 - osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom
 - prisotni sinhroni ali metahroni RDČD ali raki povezani s sindromom Lynch**
 - imunohistokemično barvanje tumorja, ki je bil pri bolniku diagnosticiran pred 60. letom starosti, pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več beljakovin za popravljanje

neujemanja (MMR beljakovine) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high)

- bolnik z RDČD, ki ima vsaj enega sorodnika v prvem kolenu z rakom povezanim s sindromom Lynch**, med njimi mora biti vsaj en rak diagnosticiran pred 50. letom starosti
- bolnik z RDČD, ki ima vsaj dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom povezanim s sindromom Lynch**, ne glede na starost ob diagnozi
- bolnik ustreza Amsterdam II kriterijem:
 - vsaj trije sorodniki z RDČD ali raki povezani s sindromom Lynch** v vsaj dveh generacijah, od katerih je eden zbolel pred 50. letom, eden pa je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu
 - družinska polipoza mora biti izključena

* *PREMM [5] Model: Lynch syndrome prediction model* <http://premm.dfci.harvard.edu/>

** *raki, ki so povezani s sindromom Lynch:*

RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealni adenomi in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre.

11.1.1. PRESEJANJE TUMORJEV

Ena od možnosti aktivnega iskanja sindroma Lynch med bolnicami z epiteljskimi karcinomi materničnega telesa je testiranje tumorjev na mikrosatelitno nestabilnost (MSI) ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja MMR beljakovin. S pomočjo teh testiranj lahko odkrivamo bolnice, pri katerih se zdi zelo verjetno, da so nosilke zarodnih mutacij v genih, povezanih s sindromom Lynch. V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin pogosteje uporabljamo imunohistokemična barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Pri bolnicah, kjer preiskave tumorskega tkiva kažejo na veliko verjetnost zarodne mutacije v MMR (angl. mismatch repair) genih, nato opravimo genetsko testiranje na podlagi vzorca krvi.

Presejanje kolorektalnih karcinomov z eno od opisanih metod za izključevanje sindroma Lynch je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo, a ga v Sloveniji rutinsko še ne izvajamo. Novejša priporočila podarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku materničnega telesa – smiselno bi jih bilo opravljati v vseh primerih raka materničnega telesa, saj v primeru, da se osredotočimo zgolj na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz 60. letom), zgrešimo dober delež vseh primerov sindroma Lynch.

11.2. DRUGI GENI, POVEZANI Z ZVEČANO OGROŽENOSTJO ZA RAK MATERNIČNEGA TELESA

Mutacije gena PTEN (fosfataza in tenzin homolog) so odgovorne za sindrom s PTEN povezanih hamartomov (PHTS – PTEN hamartoma tumor syndrome), v sklopu katerega se pojavljajo sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom in Proteus/Proteus-like sindrom. Pri teh sindromih ugotavljamo večjo ogroženost za rak dojk, materničnega telesa, ščitnice, debelega črevesa, ledvic in kože. Ogroženost za rak materničnega telesa je okoli 10 %, pomembno pa se zveča ogroženost tudi za ostale prej našteje rake. Poleg sindroma Lynch in sindromov v sklopu PTEN mutacij, kjer opažamo visoko ogroženost za rak materničnega telesa, pa poznamo še druge gene, ki vsaj zmerno

zvečajo ogroženost. Trenutno še ni jasnih smernic spremljanja za zgodnje odkrivanje raka materničnega telesa za nosilke okvar teh genov. K razvoju raka materničnega telesa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (npr. polimorfizmi posameznih nukleotidov), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav tudi pred nedavnim zaključene asociacijske raziskave na velikem številu preiskovank (t.i. GWAS – genome-wide association studies) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj raka materničnega telesa, je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena. Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome pri nosilcih, preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid.

LITERATURA

1. Šegedin B, Merlo S, Smrkoj Š, uredniki. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo, 2018.

Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS²

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** za metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS**.^{*2}
V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov**.^{*3}



Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 negativnega (HER2-) raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

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

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke; v kombinaciji s zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprijemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek letrozola 2,5 mg peroralno enkrat/dan, neprekinjeno vseh 28 dni cikla, glejte SmPC za letrozol. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. **Prilaganja odmerkov:** Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. **Posebne skupine bolnikov:** **Starejši:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih ≤ 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Ženske v pred- in perimenopavzi:** Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarjska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. **Hematološke bolezni:** Pri nevotropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitiv odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **Okužbe:** Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. **Laktoza:** Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba:** *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itraconazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati. **Induktorji CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. **Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:** Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Študije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plođnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plođnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti:** okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnik specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 06.02.2018
Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

²mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura: **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 6.2.2018. **2.** Finn RS, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase 3 trial of palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. Kongres ASCO 2016, ustna predstavitav. **3.** Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439. **4.** Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Spremembe list zdravil in živil, Sprememba liste zdravil 2018_02_20.xls. <http://www.zzvs.si/zzvs/info/egradiva.nsf/o/16E523713BFC5DECI2579F7003B8ABF6>. Dostop preverjen 22.2.2018

IBR-09-18 "Samozavestno strokovno javnost"



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

IBRANCE
palbociklib

Zdravilo za predhodno že zdravljene bolnike z mKRR

Več časa za trenutke, ki štejejo



Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Spremeni zgodbo predhodno že zdravljenih bolnikov z mKRR

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR).

mKRR = metastatski kolorektalni rak

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. **SESTAVA***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE***: Zdravilo Lonsurf je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE***: Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka. Odmernjevanje, izračunano glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so največ 3 zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno. Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE***: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMBUJALA IN PREVIDNOSTNI UKREPI***: Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja, pred vsakim ciklom zdravljenja in po potrebi je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila**: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroičkov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara**: Zdravilo Lonsurf ni primerno za uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z zmerno ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetрна okvara**: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija**: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi**: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE***: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudinom), hormonskimi kontraceptivi. **PLODNOST*, NOSEČNOST IN DOJENJE***: Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA***: Ženske in moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI***: Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI***: **Zelo pogosti**: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, okužba zgornjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, monocitoza, hipalbuminemija, nespečnost, disgevgija, periferna nevtropatija, omotica, glavobol, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezestezije, izpuščaji, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni**: septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, vnetje dlesni, herpes zoster, tinea pedis, kandidijaza, bakterijska okužba, okužba, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, dehidracija, hiperpigmentacija, hiperkalemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatremija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nevrotoksičnost, disesezestija, hiperestezija, sinkopa, parezestija, pekoč občutek, letargija, zmanjšana ostrina vida, zamajen vid, diplopija, katarakta, konjunktivitis, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, hemoragični enterokolitis, krvavitev v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitev dlesni, glisit, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, boleznj nohtov, otekanje sklepov, artralgijska, bolečina v kosteh, migalgijska, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, občutek teže, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroza, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombolastinskega časa (aPTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketinske izkušnje**: pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf na Japonskem, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pricakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI***: Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimitotični, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavlja antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE***: 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA**: Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. **Številka dovoljenja za promet z zdravilom**: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila**: avgust 2017. * Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

Datum priprave informacije: april 2018.
LNF17/18C2AD3 Samo za strokovno javnost.