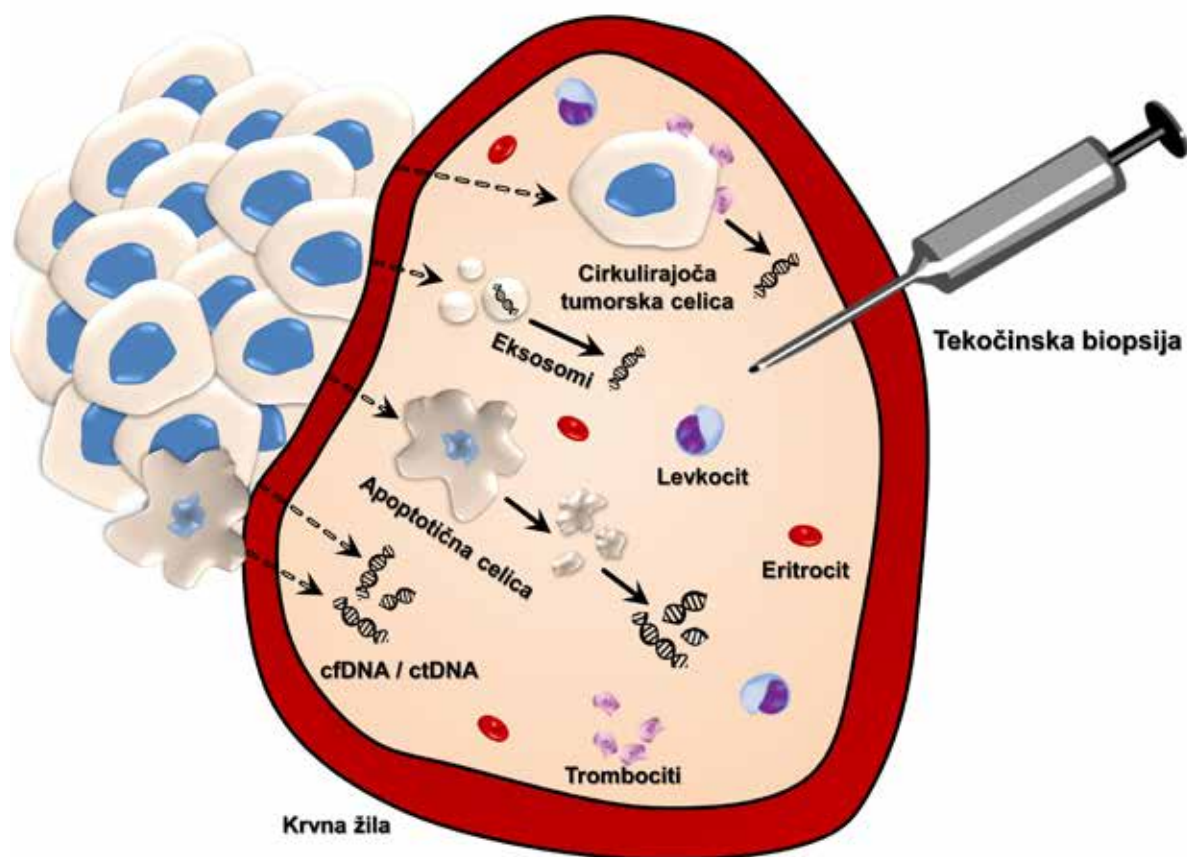


# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



## Pregledni strokovni članki

- 6 **Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji / *Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for Slovenian population***  
Vesna Zadnik, Mateja Krajc
- 12 **Uporabnost slikovno preiskovalnih metod pri določanju HPV statusa karcinomov glave in vratu / *The use of radiographic imaging techniques in determining HPV status of head and neck squamous cell carcinoma***  
Cene Jerele, Katarina Šurlan Popovič
- 20 **Karcinom Merklvih celic – novosti v sistemske zdravljenju / *Merkel cell carcinoma – Innovations in systemic treatment***  
Janja Ocvirk
- 26 **Tekočinska biopsija pri raku / *Liquid biopsy in cancer***  
Tanja Jesenko, Cvetka Grašič Kuhar, Maja Čemažar

## Smernice

- 32 **Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom / *Reccomendations for the treatment of patients with cotaneous melanoma***  
Marko Hočevar, Primož Strojan, Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko Boc, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Jože Pižem, Olga Blatnik, Katarina Karner, Tomi Bremec, Tanja Ručigaj Planinšek
- 52 **Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv in kosti / *Reccomendations for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with sarcomas and bonecancers***  
Marko Novak, Olga Blatnik, Jože Pižem, Tina Žagar, Monika Jagodic, Lorna Zadavec Zaletel, Mojca Unk, Blaž Mavčič, Jerca Blazina, Snežana Đokić, Darja Eržen, Simona Jereb, Andreja Klevišar Ivančič, Gregor Kos, Mateja Kropivnik, David Martinčič, Eva Možina, Andraž Perhavec, Marija Skoblar Vidmar, Uroš Smrdel, Marko Špiler, Danijela Štrbac, Branko Zakotnik, Ana Katarina Limpel Novak, Vladka Salapura, Žiga Snoj

## Navodila avtorjem

- 82 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**
- 85 ***Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript***

## ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

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

Revija objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitve 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 10.045 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.

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS).

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: 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 10,045 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.*

*Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support.*

*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: vvelenic@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

Dvojno slepa zunanja recenzija.  
Double blind external peer review.

### Spletno mesto / Website

<https://revijaonkologija.si/>  
[www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)  
[www.onko-i.si/eng/onkologija/](http://www.onko-i.si/eng/onkologija/)

Revija je odprtodostopna.  
Open access journal.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.250 izvodov.  
The journal is published twice a year in 10,250 copies.

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

CODEN ONKOCZ  
UDC 616-006  
DDC 616.99

*Slika na naslovnici prikazuje vse potencialne biološke označevalce raka, ki jih lahko analiziramo v krvi s tekočinsko biopsijo. Ti so cirkulirajoče tumorske celice (CTC) ter cirkulirajoča prosta DNA (cfDNA)/cirkulirajoča tumorska DNA (ctDNA), ki se sprosti iz tumorskih celic, apoptotičnih tumorskih celic, CTC ali eksosomov. The cover page shows all potential biological markers of cancer that can be analyzed in the blood by liquid biopsy. These are circulating tumor cells (CTC) and circulating free DNA (cfDNA)/circulating tumor DNA (ctDNA) released from tumor cells, apoptotic tumor cells, CTC or exosomes.*



# Moj čas je dragocen

## Potrebujem dober načrt

### 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-efozagealnega 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-efozagealnega 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-efozagealnega prehoda** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg vsaka 2 tedna, dan z intravensko infuzijo pred dajanjem sheme FOLFIRI. 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 docetaksela. Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup>, 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 dajate 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 ožiljvanje. **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, krvavitve 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 neuravnavano 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 krvavitve. 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 stomatitisa 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. Na farmakokinetiko irinotekana in njegovega aktivnega presnovka, SN 38, sočasno dajanje ramucirumaba ni vplivalo. Na farmakokinetiko docetaksela sočasno dajanje ramucirumaba ni vplivalo. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogonej 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) nevtropenija, 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** 20.09.2018 Režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem zdravila natečajno preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### Pomembno obvestilo:

Pričujoče gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Zdravilo Cyramza se predpisuje in 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](http://www.ema.europa.eu). in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

**Lilly**

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

PP-RB-SI-0020, 19.11.2018

**CYRAMZA**<sup>®</sup>  
(ramucirumab)

# Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji

Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for Slovenian population

Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

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

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 13.8.2018

Sprejeto / Accepted: 4.9.2018

doi:10.25670/oi2018-016on

## POVZETEK

Danes poznamo različne matematične modele za izračunavanje individualne ogroženosti za raka dojk. Trenutno je kot najbolj dosleden model razpoznan Tyrer-Cuzickov algoritem vključen v program IBIS. V Sloveniji smo v okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji, ki ga izvajamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, razvili program S-IBIS, ki je namenjen izračunavanju individualne ogroženosti za raka dojk slovenskih žensk. Gre za prilagoditev programa IBIS, kjer je v izračunih uporabljena slovenska generacijsko specifična populacijska ogroženost za raka dojk. Slovenski IBIS (S-IBIS) je pripravljen za uporabo v slovenskem zdravstvenem sistemu in omogoča z dokazi podprto razvrščanje asimptomatske posameznice v skupino splošno, zmerno in visoko ogroženih za raka dojk. Kot mejo za uvrstitev Slovenke stare 25 let med zmerno ogrožene za rakom dojk predlagamo vrednost doživljenjskega tveganja izračunanega s programom S-IBIS 16 ali več odstotkov, podane pa so tudi mejne vrednosti na podlagi deset-letne ogroženosti.

V primerjavi z današnjim sistemom, ko Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni opredeljuje bolj ogrožene ženske samo na podlagi nekaj zelo ohlapnih kvalitativnih kriterijev, je možno s programom S-IBIS asimptomatske ženske v skupine ogroženosti razvrstiti na podlagi individualnih numeričnih kriterijev. Pilotno preizkušanje programa v Centrih za bolezni dojk kaže spodbudne rezultate – verjamemo, da bi implementacija S-IBIS v slovenski zdravstveni sistem lahko zmanjšala število nepotrebnih preventivnih intervencij, hkrati pa bi se zmanjšale tudi čakalne dobe za upravičene preventivne preglede zmerno in visoko ogroženih žensk.

**Ključne besede:** rak dojk, računanje individualne ogroženosti, program S-IBIS, preventivna mamografija

## ABSTRACT

*Various mathematical models for calculating individual breast cancer risk are known nowadays. Currently, the Tyrer-Cuzick algorithm included in the IBIS program is recognized as the most consistent one. In Slovenia, the S-IBIS software was developed within the framework of the Targeted Research Project Development and Implementation of Personalised Breast Cancer Risk Evaluation Tool for Slovenian Population, which is being carried out at the Institute of Oncology Ljubljana. Slovenian IBIS (S-IBIS) is specifically designed to calculate the individual risk of breast cancer in Slovenian women. It is an adjustment of the IBIS software, where Slovenian generation specific population breast cancer risks are applied. S-IBIS is ready for use in the Slovene health system and allows an evidence-based assignment of an asymptomatic individual to a group of general, moderate and high breast cancer risk. As a cut-off for the moderate risk group the S-IBIS life-time risk of 16 percent or more is suggested for a Slovene women at age 25. The cut-offs for ten-years risk are offered as well.*

*Compared with today's system, where the Terms of the health prevention at the primary health care level classifies breast cancer high risk women applying very subjective qualitative criteria, it is today already possible to classify asymptomatic Slovenian women to a group of general, moderate and high breast cancer risk on the basis of individual numerical criteria using S-IBIS software. Pilot testing of the S-IBIS in the national Breast Disease Centers shows encouraging results - we believe that the implementation of S-IBIS in the Slovenian healthcare system could reduce the number of unnecessary preventive interventions, while also reducing the waiting time for justified preventive examinations of moderate and high risk women.*

**Key words:** breast cancer, individual risk calculation, S-IBIS software, preventive mamography

## UVOD

Rak dojk je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah. Ocenjujejo, da se je število novih primerov po svetu povečalo z 1.050.300 v letu 2000 na 1.670.000 v letu 2012 (1). Povprečna groba incidenčna stopnja v Sloveniji se je povečala od 37,2/100.000 žensk v obdobju 1968-1972 na 117,2/100.000 v obdobju 2008-2012. V Sloveniji je med leti 2011 in 2015 povprečno letno na novo zbolelo 1273 žensk (2). Breme raka dojk se povečuje zaradi večanja vpliva nevarnostnih dejavnikov (nižja starost ob menarhi, višja starost ob prvem porodu, idr.), in staranja prebivalstva.

Z rednimi in sistematičnimi preiskavami, z uporabo z dokazi podprtih presejalnih testov in z odkrivanjem raka v zgodnjih fazah, ki mu sledi ustrezno zdravljenje, se zmanjšuje umrljivost in izboljšuje kakovost življenja bolnikov. V Sloveniji poteka organizirano populacijsko presejanje za raka dojk za ženske, stare 50 do 69 let, na dve leti z mamografijo (program DORA). Pri vključevanju oseb upošteva samo starost žensk in predhodno diagnozo raka dojk kot izključitveno merilo. V okviru Programa DORA po Sloveniji deluje 20 presejalnih centrov, kjer radiološki inženirji opravljajo presejalne mamografije. Vsako leto je v okviru programa slikanih okoli 100.000 žensk (3,4).

Populacijsko presejanje prinaša koristi ne le za posameznika, ampak tudi za družbo kot celoto, saj se zmanjšuje ekonomsko in socialno breme raka. Posameznike, ki jih vabimo v presejalne programe danes, izbiramo na podlagi povprečnih populacijskih ogroženosti, predvidevamo pa, da bo v bodoče, tudi s pomočjo orodij, ki jih opisujemo v tem prispevku, mogoče določiti individualno ogroženost posameznika in na tej podlagi ustrezno ponuditi individualne preventivne ukrepe. Individualno prilagojena primarna in sekundarna preventiva bo posamezniku nudila preventivne ukrepe, ki bodo skladni ne samo z njegovo genetsko ogroženostjo, temveč tudi s trenutnim življenjskim okoljem ter starostjo.

## IZRAČUNAVANJE INDIVIDUALNE OGROŽENOSTI ZA RAKA DOJK

Danes poznamo različne matematične modele za izračunavanje individualne ogroženosti za raka dojk (5). V slovenskem prostoru smo za izračun ogroženosti posamezne ženske za rakom dojk do nedavnega najpogosteje uporabljali zgodovinsko gledano najstarejša modela: Clausov in Gailov model. Modela imata mnogo omejitev, ki jih moramo pri uporabi in interpretaciji dosledno upoštevati. Pomembno je poudariti, da Gailov in Clausov model močno podcenita ogroženost za raka dojk pri ženskah, ki so iz družin, kjer je navzoč sindrom dednega raka dojk. Pri Gailovem modelu lahko ogroženost ženske za raka dojk podcenimo tudi pri ženskah z nizko ogroženostjo.. Zgodnje raziskave ocenjujejo, da je ogroženost precenjena v skupini mlajših žensk in podcenjena pri starejših ženskah. Kasneje so model nekoliko izpopolnili in se tako ognili tem pomanjkljivostim. V primerjavi s Clausovim modelom Gailov izračunava za iste ženske nekoliko višje ogroženosti, kar je treba vzeti v obzir med genetskim svetovanjem (6-11).

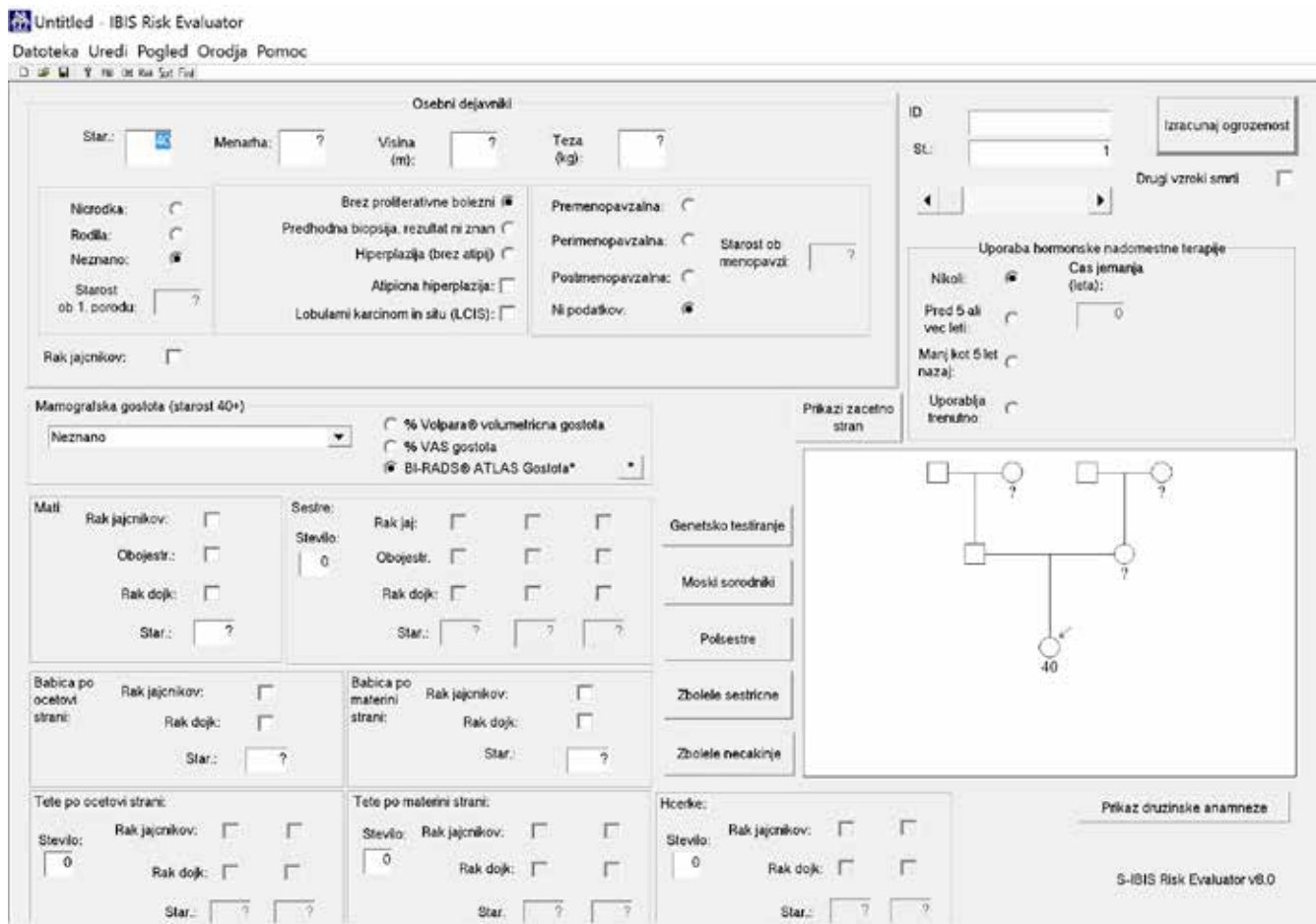
Matematični modeli, ki so jih razvili kasneje, na primer BOADICEA (12,13), pri izračunavanju ogroženosti za raka dojk vključujejo tako genetske kot ne-genetske nevarnostne dejavnike in imajo prav zato veliko večjo uporabno vrednost. Trenutno je kot najbolj dosleden model za ocenjevanje individualne ogroženosti za raka dojk v svetu razpoznan Tyrer-Cuzickov algoritem vključen v program IBIS (International Breast cancer Intervention Study). Gre za nadgradnjo najširše uporabljanega programa BOADICEA, ki v algoritme izračunavanja poleg družinskih rodovnikov ter podatkov o generacijsko specifičnih populacijskih ogroženostih za raka dojk vključuje tudi osebne

lastnosti žensk kot so starost, menarha, starost ob prvem porodu, rodnost, telesna teža in višina, starost ob menopavzi in jemanje nadomestne hormonske terapije za lajšanje menopavzalnih težav ter radiološko gostoto dojk. Program vključuje tudi izračun verjetnosti za prisotnost mutacije na genih BRCA1 in BRCA2 pri posameznici in pomaga pri odločitvah za nاپotitev na genetsko svetovanje in testiranje na terciarni nivo (14). Trenutno sta IBIS in BOADICEA dokazano najbolj validirana modela izračunavanja ogroženosti (12,14,15).

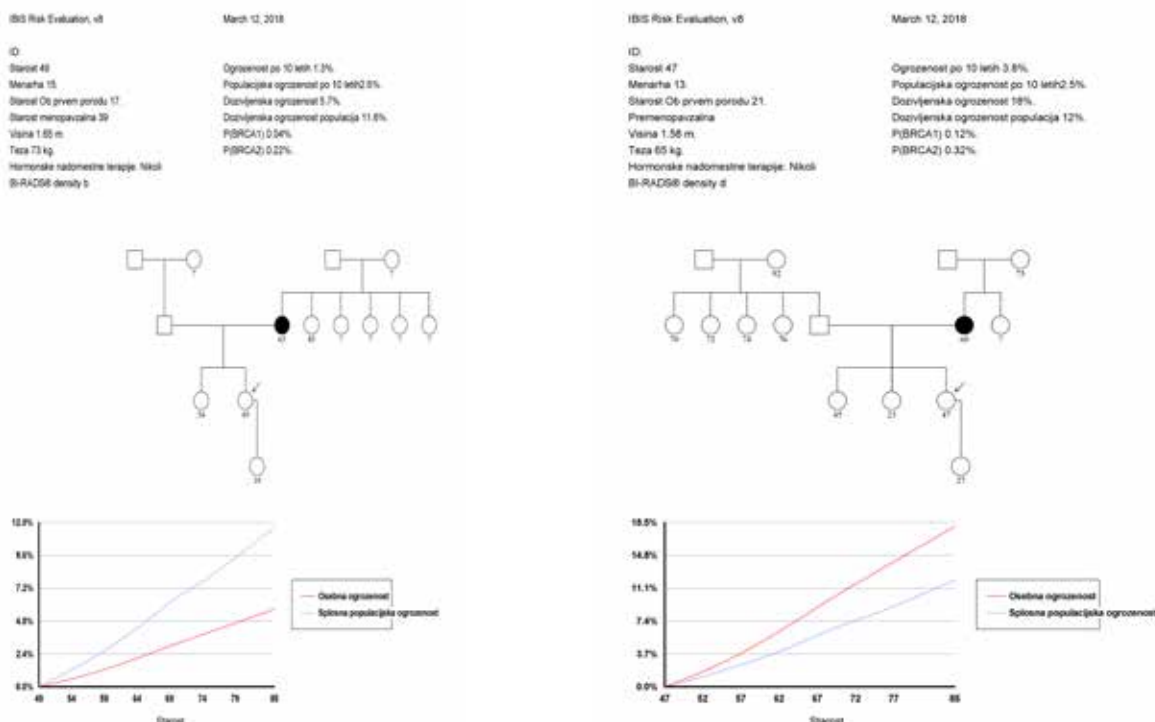
## S-IBIS PROGRAM

V Sloveniji smo v okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji, ki ga izvajamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana razvili program S-IBIS, ki je namenjen izračunavanju individualne ogroženosti za raka dojk slovenskih žensk (16). Gre za prilagoditev angleškega Tyrer-Cuzickovega programa IBIS, kjer so v izračunih uporabljene slovenske generacijsko specifične populacijske ogroženosti za raka dojk – vključili smo podatke o incidenci in umrljivosti za več generacij Slovenk kot jih vodi Register raka Republike Slovenije. Angleška različica programa namreč zaradi večjih populacijskih ogroženosti za raka dojk preceni ogroženost slovenskih žensk za do 10 %.

S-IBIS je pripravljen za uporabo v slovenskem zdravstvenem sistemu. Že pred časom smo ga uvedli v rutinsko delo Ambulante za genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Pilotno pa smo ga tudi že preskusili v štirih slovenskih centrih za boleznii dojk (CBD): v Domžalah, v Mariboru, v Novem mestu ter v Ljubljani na Onkološkem inštitutu. Vnosne maske (Slika 1) so prevedene v slovenščino. Med vnašanjem podatkov se na desni strani računalniškega ekrana izrisuje družinsko drevo. Izkušen uporabnik potrebuje za vnos podatkov ene osebe približno tri minute. Slika 2 prikazuje končna izračuna programa S-IBIS z izrisi družinskih dreves za nizko in visoko ogroženo posameznico. Program izriše tudi graf, ki primerja individualno ogroženost pacientke (rdeča linija) in ogroženost splošne populacije žensk (modra linija).



Slika 1: Program S-IBIS, stran za vnos podatkov



Slika 2: Primer izračuna ogroženosti za raka dojk s programom S-IBIS. Levo: posameznica ima nižjo ogroženost v primerjavi s splošno populacijsko ogroženostjo. Desno: posameznica ima višjo ogroženost v primerjavi s splošno populacijsko ogroženostjo.



## VLOGA IZRAČUNAVANJA INDIVIDUALNE OGROŽENOSTI ZA RAKA DOJK V PREVENTIVNEM ZDRAVSTVENEM VARSTVU

Programi, ki izračunavajo ogroženost za raka dojk in verjetnost prisotnosti mutacije na genih BRCA pri posameznici glede na osebne lastnosti, družinsko anamnezo in karakteristike posameznega raka pri družinskih članih, imajo svoje mesto pri načrtovanju preventivnih pregledov in posegov ter pri načrtovanju napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Angleške klinične smernice za obravnavo ogroženih za rakom dojke (17) predvidevajo razdelitev populacije v skupine glede na individualno ogroženost. Vsako od skupin (nizko, zmerno in visoko ogrožene) obravnavajo po ločenih algoritmih. Za izračun individualne ogroženosti svetujejo uporabo programa BOADICEA. Angleške NICE smernice za ženske, ki nimajo osebne anamneze raka dojk tako priporočajo:

- mamografija na 12 mesecev: za vse ženske od 40. do 49. leta starosti z zmerno ogroženostjo (> 17 % doživljenjsko tveganje) za raka dojk; za vse ženske v starosti od 40. do 59. leta starosti z visoko ogroženostjo za raka dojk in 30 % verjetnostjo, da so nosilke BRCA ali TP53 mutacije; za vse ženske v starosti od 40. do 59. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnost, da so nosilke BRCA okvare in ženske v starosti od 40. do 69. leta starosti z znano BRCA1 ali BRCA2 mutacijo.
- magnetna resonanca dojk na 12 mesecev: za vse ženske od 30. do 49. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnosti, da so nosilke BRCA okvare; za vse ženske od 30. do 49. leta starosti z znano BRCA1 ali BRCA2 mutacijo; za vse ženske od 20. do 49. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnosti, da so nosilke TP53 mutacije in za vse ženske od 20. do 49. leta starosti, ki imajo znano TP53 mutacijo.

Postopke za spremljanje žensk, ki niso vključene v državni presejalni program za raka dojk – DORA, na področju zgodnjega odkrivanja raka dojk v Sloveniji opredeljuje Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04,

31/05, 83/07, 22/09, 17/15 in 47/18). Pri ženskah med 20. in 50. letom starosti klinični pregled dojk na primarni ravni izvaja ginekolog enkrat na tri leta. Če ženska sodi v ogroženo skupino (ženska, ki ima mamo, sestro ali hčer zdravljeno zaradi raka dojk; ženska, ki je prvič rodila po 30. letu starosti; ženske z benignimi spremembami v dojki, ki večajo nevarnost raka dojk; ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka na eni dojki), nadaljuje s pregledi v CBD po 40. letu starosti vsakih 12 do 24 mesecev. V CBD se na podlagi pregleda zdravstvene dokumentacije, družinske, osebne ginekološke in porodniške anamneze, dejavnikov tveganja ter kliničnega pregleda zdravnik odloči za nadaljnjo obravnavo.

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni je v marsikateri točki zastarel, predvsem pa zelo ohlapen. Zaznavamo, da so mnoge ženske na mamografijo napotene po nepotrebnem in prepogosto, kar poleg odvečne obremenitve posameznice povzroča tudi nepotrebne stroške ter povečuje čakalne dobe v področnih CBD.

Do sedaj v Sloveniji še nismo imeli ustreznega orodja, ki bi omogočalo kvantitativno individualno oceno ogroženosti za posamezno žensko na podlagi njene družinske anamneze in drugih nevarnostnih dejavnikov. Program S-IBIS, ki smo ga razvili in pilotno že implementirali, omogoča z dokazi podprto razvrščanje asimptomatske posameznice v skupino splošno, zmerno in visoko ogroženih za rakom dojk. Ker je slovenska populacijska ogroženost za raka dojk manjša kot angleška, direktna preslikava mej za razvrščanje v skupine ogroženosti iz NICE smernic ni ustrezna. V okviru projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji smo na podlagi podatkov o kumulativnih desetletnih in doživljenjskih ogroženostih za raka dojk iz Registra raka Republike Slovenije izračunali in predlagali za našo populacijo ustrezne meje za določitev splošno, zmerno in visoko ogroženih za rakom dojk. Tabela 1 prikazuje predlog razdelitve v skupine ogroženosti za raka dojk glede na desetletno ogroženost posameznice izračunane s programom S-IBIS. Kot mejo za uvrstitev slovenke stare 25 let med zmerno ogrožene za rakom dojk predlagamo vrednost doživljenjske ogroženosti izračunanega s programom S-IBIS 16 ali več odstotkov.

Tabela 1. Predlog razdelitve v skupine ogroženosti za raka dojk glede na desetletno ogroženost posameznice izračunano s programom S-IBIS.

	Pri starosti 40 let (%)	Pri starosti 50 let (%)	Pri starosti 60 let (%)
Nizko ogrožena	-	< 1,3	< 1,3
Splošno ogrožena	1,3 - 2,0	1,3 - 4,0	1,3 - 5,5
Zmerno ogrožena	2,0 - 6,5	4,0 - 6,5	5,5 - 6,5
Visoko ogrožena	> 6,5	> 6,5	> 6,5

## ZAKLJUČEK

Obstoječi Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni opredeljuje bolj ogrožene ženske samo na podlagi nekaj zelo ohlapnih kvalitativnih kriterijev, medtem ko prenovljene nacionalne Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (18) že predlagajo izračun ogroženosti za raka dojk s programom S-IBIS in presejanje asimptomatskih žensk glede na izračun.

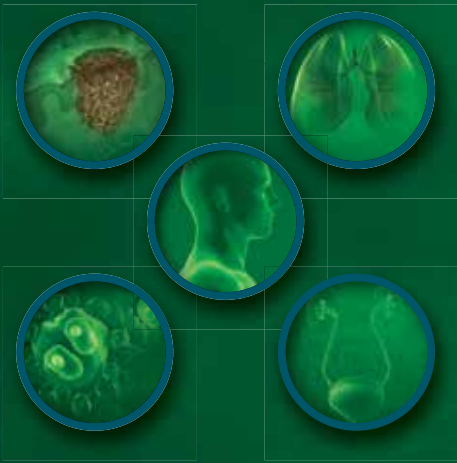
Na podlagi v prispevku predstavljenih z dokazi podprtih strokovnih priporočil za zgodnje odkrivanje raka dojk pri slovenskih ženskah, ki še ne dosegajo starosti za vključitev v državni presejalni program za raka dojk – DORA, bomo lahko usmerjali asimptomatske ženske na preventivne mamografije oziroma na genetsko svetovanje na nacionalnem nivoju poenoteno. Število nepotrebnih preventivnih intervencij se bo zmanjšalo, hkrati pa se bodo zmanjšale tudi čakalne dobe za upravičene preventivne preglede zmerno in visoko ogroženih žensk. Več mlajših bolnic z rakom dojk bo odkritih v zgodnejši fazi bolezni, kar bo izboljšalo njihova in posledično tudi populacijska preživetja.

Zmanjšanje števila nepotrebnih mamografij in genetskih svetovanj pomeni samo po sebi ustrezen prihranek v zdravstveni blagajni. Ker pa je približno 10 do 15 % mamografij lažno pozitivnih, se prihranek poveča tudi zaradi vseh nadaljnjih posegov, s katerimi skušamo rezultate lažno pozitivne mamografije dodatno opredeliti. Pri ženskah, pri katerih smo s preventivno mamografijo odkrili raka, pa so tumorji praviloma manjši, kar zmanjša stroške zdravljenja in rehabilitacije.

Sposobnost nedvoumne opredelitve žensk, ki so zmerno ogrožene za raka dojk in bi jim bilo potrebno omogočiti obdobje preventivne mamografije pred 50. letom, predstavlja izhodišče za presojo o smiselnosti širše opredelitve ciljne populacije, ki jo zajema Državni presejalni program za raka dojk - DORA. Trenutno je DORA namenjena ženskam med 50. in 69. letom starosti. Celotni program je eden kompleksnejših in bolje organiziranih sistemov v slovenskem preventivnem zdravstvenem varstvu. Poteka skladno z vsemi mednarodnimi smernicami in dogovorjenimi protokoli za zagotavljanje kakovosti. Spremljanje zmerno ogroženih mlajših žensk v okviru programa DORA bi omogočalo koriščenje vseh že vzpostavljenih visokokakovostnih storitev širši populaciji. Tako se lahko v prihodnje na podlagi rezultatov tega projekta vzpostavi individualno presejanje v okviru državnega presejalnega programa DORA, kar je prihajajoči trend tudi v drugih državah EU.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Zadnik V, Primic-Žakelj M, Lokar K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55.
3. Državni presejalni program za raka dojk DORA [spletne stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <https://dora.onko-i.si>.
4. Kraje M. Državni presejalni program za raka dojk – DORA: specialistična naloga s področja javnega zdravja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
5. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 680–91.
6. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643–51.
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115–20.
8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879–86.
9. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 600–7.
10. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 358–66.
11. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 115–22.
12. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008; 98: 1457–66.
13. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580–90.
14. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111–30.
15. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Breast Cancer Association Consortium. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer* 2014; 110: 535–45.
16. Ciljni raziskovalni projekt Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti/razvoj-in-implementacija-orodja-za-dolocanje-individualne-ogrozenosti-z-rakom-dojk-v-slovenski-populaciji-crp/>.
17. National institute of health and clinical excellence (NICE) (2013). Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risk in people with a family history of breast cancer, str. 167–78. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/evidence/full-guideline-190130941>.
18. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018.



- Melanom<sup>1</sup>
- Nedrobnocelični pljučni rak<sup>1</sup>
- Urotelijski karcinom<sup>1</sup>
- Hodgkinov limfom<sup>1</sup>
- Ploščatocelični karcinom glave in vratu<sup>1</sup>

Reference: 1. Keytruda - Povzetek glavnih značilnosti zdravila

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano:

- za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih;
- za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK;
- za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije. Bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje;
- za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno;
- za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino;
- za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1  $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS);
- za zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino;

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK.

**Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim karcinomom ali HNSCC; Pri bolnikih z NSCLC je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo. Pri bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC, ki imajo tumorje z visoko izraženostjo PD-L1, je treba tveganje za pojav neželenih učinkov pri kombiniranem zdravljenju presojati v primerjavi s tveganjem za pojav neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom in ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem kombiniranega zdravljenja pri vsakem bolniku posebej. Bolnike s predhodno nezdravljenim urotelijskim karcinomom ali HNSCC je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA je 200 mg, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah, na 3 tedne. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba z zdravilom KEYTRUDA zdraviti do napredovanja boleznih ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri starejših bolnikih, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ocena statusa PD-L1: Pri ocenjevanju statusa PD-L1 tumorja je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da bi čim bolj zmanjšali možnost lažno negativnih ali lažno pozitivnih določitev. **Imunsko pogojeni neželeni učinki** (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Imunsko pogojeni neželeni učinki so se pojavili tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba. Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki prizadenejo več organskih sistemov, se lahko pojavijo hkrati. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide. Po izboljšanju na  $\leq 1$ . stopnjo je treba začeti postopoma zmanjševati odmerek kortikosteroida v obdobju vsaj 1 meseca. Na podlagi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij se lahko pri bolnikih, pri katerih se imunsko pogojenih neželenih učinkov ne da obvladati z uporabo kortikosteroidov,

razmisli o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov. Pembrolizumab se lahko začne znova uporabljati v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA, če neželeni učinek ostane na  $\leq 1$ . stopnji in je bil odmerek kortikosteroida znižan na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Pembrolizumab je treba trajno ukiniti, če se kateri koli imunsko pogojeni neželeni učinek 3. stopnje znova pojavi oziroma če se pojavi toksičen imunsko pogojeni neželeni učinek 4. stopnje, razen v primeru endokrinopatij, ki so obvladljive z nadomeščanjem hormonov. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja s pembrolizumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa. **Z infuzijo povezane reakcije:** Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. V primeru hudih z infuzijo povezanih reakcij je treba infundiranje ustaviti in pembrolizumab trajno ukiniti. Bolniki z blago ali zmerno z infuzijo povezano reakcijo lahko pembrolizumab še naprej prejemajo pod skrbnim nadzorom; razmisliti je treba o premedikaciji z antipiretikom in antihistaminikom. **Za bolezen specifični previdnostni ukrepi:** prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po uvedbi zdravljenja s pembrolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov.

**Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pembrolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s pembrolizumabom. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja s pembrolizumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s pembrolizumabom za mater.

**Neželeni učinki:** Povzetek varnostnega profila: Pembrolizumab je najpogosteje povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina, vključno s hudimi učinki, je po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi zdravljenja s pembrolizumabom izvenela. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 4.439 bolnikih z napredovalim melanomom, NSCLC, cHL, urotelijskim karcinomom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom utrujenost (21 %), izpuščaji (17 %), pruritus (16 %), diareja (11 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine so ocenili pri 488 bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC, ki so v dveh kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (47 %), anemija (37 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (22 %), zmanjšanje apetita (21 %), diareja (20 %) in bruhanje (19 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 47 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 37 %. Za pogoste, občasne in redke neželene učinke, ki so jih opazili v kliničnih študijah s pembrolizumabom, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

**Datum zadnje revizije besedila:** 4. september 2018



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

Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50  
Pripravljeno v Sloveniji, oktober 2018. ONCO-1271830-0000 EXP: 10/2020

**Samo za strokovno javnost.**

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

# Uporabnost slikovno preiskovalnih metod pri določanju HPV statusa karcinomov glave in vratu

## The use of radiographic imaging techniques in determining HPV status of head and neck squamous cell carcinoma

Jerele Cene<sup>1</sup>, Šurlan Popovič Katarina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Na griču 76, 4000 Kranj

<sup>2</sup>Klinični inštitut za radiologijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Cene Jerele

E-mail: cene.jerele@gmail.com

Poslano / Received: 5.7.2018

Sprejeto / Accepted: 8.9.2018

doi:10.25670/oi2018-017on

### IZVLEČEK

Karcinomi glave in vratu predstavljajo pomemben zdravstveni problem in so šesti najpogostejši karcinom na svetu. Okoli 90 % karcinomov glave in vratu je ploščatoceličnih karcinomov, ki predstavljajo globalno letno incidenco okoli 650.000, v Sloveniji pa okoli 440 primerov (2015).

V zadnjih desetletjih strmo raste incidenca karcinomov orofarinksa. Vzrok je epidemija okužb s humanim papiloma virusom (HPV), visokorizični tip 16 izoliramo kar iz 40–60 % ploščatoceličnih karcinomov orofarinksa. Bolniki s HPV-pozitivnimi PCKGV imajo občutno boljše preživetje in odzivnost na zdravljenje v primerjavi s HPV-negativnimi, zaradi česar je postalo določanje HPV statusa karcinoma ključno pri načrtovanju zdravljenja in napovedi preživetja. Trenutni zlati standard za dokaz HPV predstavlja pomnoževanje virusne RNA z verižno reakcijo s polimerazo, čedalje večjo veljavo pa dobivajo tudi radiološke slikovno preiskovalne metode. Zaenkrat izključno s pomočjo tovrstnih metod ne moremo rutinsko razlikovati med HPV-pozitivnimi in HPV-negativnimi karcinomi. Kljub temu pa raziskave kažejo na specifične, tudi radiološke lastnosti HPV-pozitivnih karcinomov, ki jih poleg rezultatov ostalih preiskav lahko uporabimo pri določanju HPV statusa. Vrednotimo tako primarni karcinom kot zasevke v bezgavkah. Primarni HPV-pozitivni karcinomi so v primerjavi s HPV-negativnimi običajno manjši, bolj zamejeni, metabolno manj aktivni in z manj nekrozami ter ulceracijami. Značilno se pojavljajo v tonsilarni regiji in na bazi jezika. Zasevki v bezgavkah so pri HPV-pozitivnih karcinomih zgodnejši in pogostejši kot pri HPV-negativnih, poleg tega imajo pogosteje cističen videz.

**Ključne besede:** karcinom glave in vratu, ploščatocelični karcinom orofarinksa, humani papiloma virus (HPV), radiološke značilnosti, slikovno preiskovalne metode.

### ABSTRACT

Head and neck cancer presents a serious health issue and is the sixth most common cancer in the world. With an estimated annual burden of 650,000 incident cases worldwide and approximately 440 incident cases in Slovenia, squamous cell carcinoma accounts for about 90 % of head and neck cancer (2015).

In the last few decades, the number of oropharyngeal carcinoma cases has notably increased. The reason lies in the human papillomavirus (HPV) epidemic, with high-risk HPV type 16 being isolated from 40–60 % cases of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Patients with HPV-positive HNSCC have a notably higher survival rate as well as better treatment response opposed to their HPV-negative counterparts. Therefore, the evaluation of HPV status in these patients has become the main factor in treatment planning and outcome prediction. The current golden standard for determining the viral aetiology of carcinoma is amplifying viral RNA with PCR. While recent studies indicate that radiographic imaging techniques are useful in determining HPV status, there is not enough evidence for them to be used as the sole method for HPV status determination. However, certain radiographic parameters were proven to be specific for HPV-related carcinomas and can be, when combined with other methods, used for determining HPV status. Primary HPV-positive carcinomas are generally smaller, less metabolically active, cause less necrosis and ulcerations, and have well-defined borders. They are usually found in the tonsillar region and at the base of the tongue. HPV-positive HNSCC presents with more frequent and earlier nodal metastases than HPV-negative HNSCC. HPV-positive HNSCC nodal metastases typically have a cystic appearance.

**Keywords:** head and neck carcinoma, oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus; radiographic features, radiographic imaging.

## UVOD

Karcinomi glave in vratu vključujejo karcinome ustne votline, orofarinksa, hipofarinksa, grla, nosne in obnosnih votlin, žlez slinavk in kože tega področja, po nekaterih opredelitvah pa tudi karcinome ščitnice. Predstavljajo pomemben zdravstveni problem v mnogih delih sveta in so šesti najpogostejši karcinom na svetu. Ti karcinomi so etiološko povezani predvsem s kajenjem in uživanjem alkohola. Tipično se pojavljajo v šestem in sedmem desetletju življenja (izjema je karcinom nazofarinksa: ti bolniki so približno 10 let mlajši od ostalih) in so pogostejši pri moških. Okoli 90 % karcinomov glave in vratu je ploščatoceličnih karcinomov, ki predstavljajo globalno letno incidenco okoli 500.000 primerov (1). V Sloveniji je bilo v letu 2015 breme raka glave in vratu okoli 4000 primerov, s povprečno letno incidenco okrog 440 primerov (2).

Številne raziskave so pokazale stabilno in celo upadajočo incidenco ploščatoceličnih karcinomov glave in vratu (PCKGV) v zadnjih dveh desetletjih, kar je predvsem v zadnjem obdobju posledica zmanjšanja kajenja in uživanja alkohola ter boljše ustne higijene. Istočasno pa narašča incidenca raka orofarinksa, predvsem na bazi jezika in nebnici. V Združenih državah Amerike se je tako med leti 1971 in 2004 breme tega raka povečalo za 225 %, do 2020 pa naj bi po nekaterih napovedih celo preseгло incidenco raka materničnega vratu (3). Rast je povezana z epidemijo okužb z virusom HPV. Visokorizični sevi tega virusa (predvsem sevov 16 in 18) kar štirinajstkrat povečajo tveganje za nastanek karcinoma orofarinksa v splošni populaciji, v zahodnih državah pa jih izolirajo iz 40–60 % tovrstnih karcinomov (4). Trenutne raziskave kažejo, da je epidemija najverjetneje povezana z večjo spolno promiskuiteto in s spremembami spolne prakse (5).

Ta etiološki preskok v večinoma virusno povzročeno karcinogenezo je prinesel tudi pojem »novega« pacienta z rakom glave in vratu. Ta se precej razlikuje od »tradicionalnega« pacienta s tovrstnim rakom, ki je značilno starejši moški, z obilno izpostavitvijo alkoholu in tobaku ter pogosto sinhronimi karcinomi v različnih delih zgornjih prebavil in dihal (6). Trenutno so najpogostejši pacienti s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa mlajši moški (srednja starost ob diagnozi 54 let), ki niso ali pa so minimalno izpostavljeni alkoholu in tobaku, so bolj izobraženi in imajo višji socialnoekonomski status (7). Ti pacienti imajo bogatejšo spolno zgodovino (> 25 vaginalnih spolnih partnerjev in > 5 oralnih spolnih partnerjev). Spreminja se tudi klinična prezentacija karcinomov, saj pri pacientih s HPV-pozitivnim PCKGV navadno odkrijemo bolezen v napredovalem stadiju z relativno majhnim primarnim karcinomom (6).

Kljub napredovali boleznim ob postavitvi diagnoze pa so HPV-pozitivni karcinomi povezani z občutno boljším preživetjem, ki je posledica večje občutljivosti karcinomov na radio- in kemoterapijo (4). Ta je verjetno povezana s produkcijo virusnih onkogenih proteinov E6 in E7, značilnih za HPV, ki povzročita nestabilnost celičnega cikla. Omenja pa se tudi mehanizem imunsko posredovane občutljivosti. HPV namreč zavira lokalni imunski odziv, ki ga lahko z dodajanjem specifičnih substanc povečamo (24–26). Umrljivost je tako pri HPV-pozitivnih karcinomih kar 58 % manjša v primerjavi s HPV-negativnimi (4). Trenutno potekajo številne študije, ki preučujejo manj invazivno zdravljenje HPV-pozitivnih karcinomov orofarinksa z uporabo manjših doz kemoterapije, prilagojenih za tovrstne karcinome.

Določanje HPV statusa karcinoma je tako postalo eden ključnih dejavnikov pri načrtovanju zdravljenja in napovedi preživetja bolnikov s karcinomom glave in vratu. Trenutni zlati standard za dokaz HPV v orofaringealnem tumorju je določanje transkripcijske aktivnosti virusnih onkoproteinov E6 in E7. V ta namen se

uporablja RNA verižna reakcija s polimerazo (PCR), predvsem pa RNA in situ hibridizacija (ISH), ki omogoča neposredno vizualizacijo virusnih transkriptov v tkivih in je primerna za uporabo v kliničnem okolju (27). Metodi se uporabljata tudi v kombinaciji z imunohistokemičnim barvanjem na p16, s pomočjo katerega po prenovljenem TNM-sistemu UICC/AJCC (1. 1. 2018, 8. izdaja) ločujemo med p16-negativnimi in p16-pozitivnimi tumorji, za katere se uporablja tudi nova klasifikacija.

Dosedanje raziskave so pokazale, da tudi s slikovnimi diagnostičnimi metodami lahko ločimo med HPV-negativnimi in pozitivnimi karcinomi. Namen članka je primerjati uporabnost različnih slikovno diagnostičnih metod, predvsem pa narediti presek najnovjših tehnik in pokazateljev za razlikovanje med HPV-pozitivnimi in negativnimi karcinomi glave in vratu.

## SLIKOVNO PREISKOVALNE METODE

Slikovne preiskave se v diagnostiki PCKGV rutinsko uporabljajo za anatomsko oceno primarnega tumorja in odkrivanje regionalnih in oddaljenih metastaz (T, N, M). Stadij ob odkritju bolezni ima namreč osrednjo vlogo pri načrtovanju zdravljenja, prognozi in končnemu izidu. Lokalno razširjenost bolezni (T-stadij) najbolje ocenimo z računalniško tomografijo, s kontrastnim sredstvom ali brez (CT s KS/CT), in z magnetno resonanco (MRI). Pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) je uporabna metoda za določanje metabolne aktivnosti tumorja, lokalizacije primarnega tumorja in oceno lokalnih (N-stadij) in oddaljenih metastaz (M-stadij). Ultrazvok (UZ) se zaradi pomanjkljivosti, kot so subjektivnost operaterja in težavnost ocene retrofaringealnih bezgavk, redkeje uporablja (8).

CT je najširše uporabljana in najdostopnejša preiskava v diagnostiki PCKGV. Uporablja se za diagnostiko orofaringealnih, hipofaringealnih in laringealnih tumorjev, še posebno za analizo kostne in hrustančne invazije. Prednost pred MRI predstavljajo manjši stroški in krajši čas preiskave. Posledično je manjše tudi število artefaktov zaradi dihanja in premikanja pacienta. Uporaba kontrasta omogoča natančen prikaz žilnih struktur in njihov odnos s primarnim tumorjem ter vratnimi bezgavkami.

MRI se uporablja za diagnostiko primarnih tumorjev nazofarinksa, sinonazalne regije, žlez slinavk in korena jezika. Z dodatkom gadolinijevega kontrastnega sredstva si dobro prikažemo perinevralno širjenje tumorja, zato je ta tehnika pomembna pri oceni morebitne prizadetosti možganskih živcev, še posebno na bazi lobanje. Pri PCKGV lahko z MRI odkrijemo blage asimetrije Waldeyerjevega obroča, ki kažejo morebitno lokacijo neznanega primarnega tumorja.

Pozitronska emisijska tomografija - računalniška tomografija (PET-CT) s fluorodeoksiglukozo (FDG) se uporablja za določanje metabolne aktivnosti tumorja, ni pa dovolj natančna pri določanju stadija (8). Vse bolj se uveljavlja kot osnovna slikovna metoda za iskanje neznanih primarnih tumorjev in oceno lokalnih in sistemskih zasevkov, kot tudi za kontrole po končanem zdravljenju. Kljub odlični negativni napovedni vrednosti (> 90 %) pa izziv predstavlja velik delež lažno pozitivnih rezultatov (28). Uporaba PET-CT po predhodno ustrezno izpeljani diagnostiki (klinični pregled, CT/MR) je tako vprašljiva. Slabost preiskave je tudi slaba ločljivost, najmanjša debelina rezine je 5 mm.

Glede na nizko ceno, prenosnost in možnost serijskih slikanj ultrazvok (UZ) predstavlja obetavno možnost na področju slikovne diagnostike orofaringealnih karcinomov. V nedavni raziskavi so Faraji s sod. (9) primerjali zanesljivost ultrazvoka v primerjavi s standardnimi metodami (SM) - CT in MRI.

Dokazali so zmerno skladnost anatomske lege karcinoma s SM v primerjavi z UZ ( $\kappa = 0,47$ ). Prav tako je bila dokazana dobra korelacija med oceno prostornine karcinoma s SM in UZ. Glede na rezultate Faraji s sod. ugotavljajo, da je transcervikalni ultrazvok občutljiva in relativno natančna dodatna preiskava k standardnim preiskavam za oceno orofaringealnih karcinomov.

Ultrazvok je uporaben tudi za odkrivanje sprememb v vratnih bezgavkah. Zgolj z uporabo UZ sicer ni mogoče potrditi oz. ovreči, ali gre za metastatsko spremembo, kljub temu pa lahko z določanjem velikosti, oblike in omejenosti spremenjenih bezgavk bolje ocenimo, ali gre za metastatsko bolezen (29). Avtorji ugotavljajo, da je UZ nepogrešljiv v diagnostiki metastaz v vratnih bezgavkah.

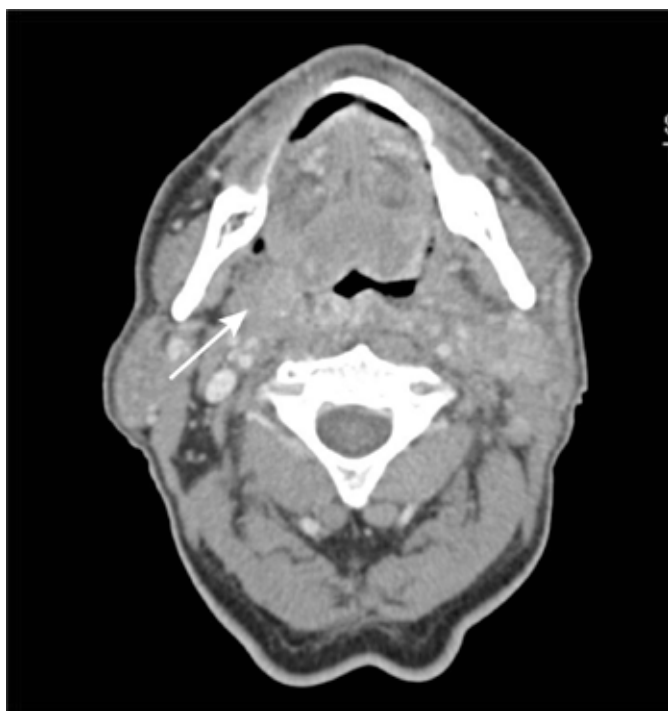
## RADIOLOŠKE RAZLIKE MED HPV-POZITIVNIMI IN HPV-NEGATIVNIMI PLOŠČATOCELIČNIMI KARCINOMI OROFARINKSA

### 1. PRIMARNI KARCINOM

#### 1.1 ANATOMSKA LOKACIJA IN VELIKOST

Medtem, ko lahko HPV-negativni karcinomi vzniknejo v katerem koli delu orofarinksa, so HPV-pozitivni karcinomi najpogostejši v tonzilarni regiji (Slika 1), ki ji po pogostosti sledi baza jezika (10). Razlog za takšno anatomsko preferenco ni pojasnjen, eden od možnih vzrokov pa je navzočnost prehodne mukoze v orofarinksu, ki je histološko podobna sluznici cerviksa (30, 31). Druga možnost je v genetskih značilnostih HPV 16, ki povečujejo preživetje virusa v limfatičnem tkivu - epiteliju tonzilarnih kript.

Primarni HPV-pozitivni karcinomi so statistično pomembno manjši od HPV-negativnih (11). Zaradi njihove majhnosti prihaja



Slika 1: HPV-pozitiven primarni karcinom na značilnem mestu v desni tonzilarni regiji. (CT, aksialno)

do težav pri radiološkem zaznavanju, posledično pa se je kot podtip uveljavil karcinom neznanega izvora (angl. unknown primary). Več kot 90 % tovrstnih karcinomov glave in vratu se pojavlja v področju Waldeyerjevega obroča. Takšni karcinomi so zaradi svoje majhnosti in ojačitve ozadja na CT in MRI lahko prikriti, FDG PET-CT pa jih ne zazna zaradi povečanega privzema glukoze normalnega limfatičnega tkiva. Kljub vsemu je zaradi široke uporabe PET v kombinaciji s CT primarni karcinom neznanega izvora relativno redek fenomen (8).

K nizkemu deležu primerov karcinomov neznanega izvora v področju glave in vratu prispevajo tudi diagnostični algoritmi, ki vključujejo tonzilektomijo in po potrebi tudi odstranitev lingvalne tonzile.

### NEKROZE IN ULCERACIJE

Nekroza je eden izmed pomembnih radioloških znakov, s katerimi lahko radiološko ločimo med obema tipoma karcinomov. Chan s sod. (11) so v raziskavi na 682 pacientih z orofaringealnim karcinomom ugotovili, da so ulceracije in nekroze primarnih karcinomov redke tako v HPV-pozitivni kot v HPV-negativni skupini, vendar je njihovo število pomembno manjše v HPV-pozitivni skupini.

### 1.2 OMEJENOST KARCINOMA

Cantrell s sod. (12) ugotavljajo, da imajo HPV-pozitivni primarni karcinomi v večjem delu jasno ločljivo, eksofitično mejo. Nasprotno so HPV-negativni slabo zamejeni in pogosteje vraščajajo v okolna mišična tkiva (Slika 2). Zamejenost HPV-pozitivnih karcinomov je bila pomembno boljša tudi v populaciji 682 pacientov v Chanovi raziskavi (11).



Slika 2: HPV-negativen karcinom ustnega dna. Vidni sta nejasna zamejenost in lokalno invazivna rast. (CT, aksialno)

### 1.3 METABOLNA AKTIVNOST

Tahari s sod. (13) ugotavljajo, da so HPV-negativni primarni karcinomi na FDG PET-CT pomembno večji in imajo višje glikolitične kazalce v primerjavi s HPV-pozitivnimi. Aktivnejši metabolizem HPV-negativnih karcinomov se kaže kot večji privzem glukoze (SUV – standardized uptake value), in sicer v vrednostih SUVmax, SUVpeak in SUVmean.

Joo in sod. (14) ugotavljajo, da srednja vrednost SUVmax 7.1 v primarnem karcinomu lahko služi kot dodaten diagnostični pripomoček za določanje HPV-statusa karcinoma. HPV-negativni karcinomi so namreč povezani z višjim SUVmax kot HPV-pozitivni. Vrednost SUV, večja od 7,1, nakazuje na HPV-negativni karcinom, manjša pa na HPV-pozitivni. Metoda ima 78-odstotno občutljivost in 68-odstotno specifičnost.

Metabolna aktivnost primarnega HPV-pozitivnega karcinoma napoveduje tudi verjetnost za ponovitev oddaljenih zasevkov (20). Pacienti s ponovitvijo oddaljenih metastaz po enem letu od začetka zdravljenja so imeli povprečno vrednost SUV 10,4, tisti brez pa 7,0. Z odkritjem sovpadajo tudi rezultati raziskave na pacientih z agresivnimi HPV-pozitivnimi karcinomi (19).

HPV-pozitivni karcinomi kadilcev na FDG PET-CT niso pokazali višjih morfoloških ali glikolitičnih parametrov v primerjavi s HPV-pozitivnimi karcinomi nekadilcev (13).

### 1.4 DIFUZIJSKO OBTEŽENO SLIKANJE (DWI)

Chan s sod. so v raziskavi (15) z difuzijsko obteženim slikanjem (DWI) primerjali difuzijo vode v HPV-pozitivnih in HPV-negativnih karcinomih. Rezultate so prikazali v obliki navideznega difuzijskega koeficienta (angl. apparent diffusion coefficient – ADC). ADC je MR slika, na kateri s kombinacijo več klasičnih DWI slik prikažemo hitrost difuzije, pri čemer je slika ADC



Slika 3: Zasevek HPV-pozitivnega karcinoma v bezgavki regije 3 levo. (CT, aksialno)

natančnejša od slik DWI. Omejena difuzija se kaže kot nižja vrednost ADC in ustreza temnejšemu področju na sliki. HPV-pozitivni karcinomi so imeli v primerjavi s HPV-negativnimi pomembno nižje vrednosti ADC koeficienta. Diagnostična natančnost pri uporabi povprečne vrednosti ADC za razločevanje med HPV-pozitivnimi in HPV-negativnimi karcinomi se je izkazala za odlično, s površino pod krivuljo 0,85 za primarne karcinome.

Rezultati omenjene preiskave so v nasprotju z izsledki raziskave Yuna in sod. (16), ki nakazujejo višje vrednosti ADC v dobro diferenciranih TGV v primerjavi s srednje in slabo diferenciranimi.

## 2. METASTAZE V BEZGAVKAH

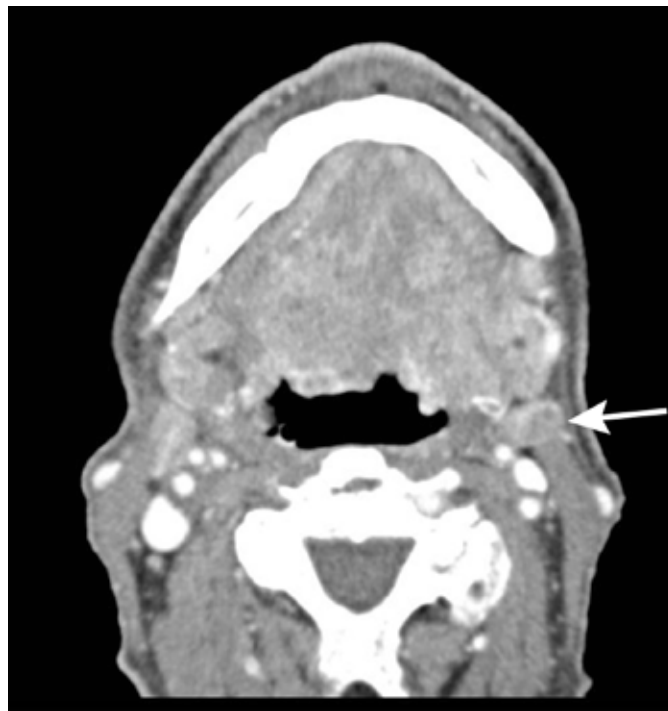
### 2.1 ANATOMSKA LOKACIJA, ŠTEVILO IN VELIKOST

Bogata limfna drenaža glave in vratu prispeva k zgodnjemu zasevanju in pogosti obojestranski prizadetosti bezgavk. Karcinome v tem področju tako pogosto odkrijemo šele v napredovali fazi, s prisotnimi regionalnimi metastazami (v 60 % ob odkritju) (8).

Prizadetost bezgavk je pogostejša in bolj obširna pri HPV-pozitivnih karcinomih kot pri HPV-negativnih. HPV-pozitivni karcinomi se zgodaj kažejo z vsaj eno prizadeto bezgavko (15) (Slika 3). To je verjetno posledica nezveznosti bazalne membrane epitelija tonzilarnih kript (32).

Chan s sod. (15) v raziskavi ne navajajo anatomskih razlik v porazdelitvi prizadetih bezgavk med HPV-pozitivnimi in HPV-negativnimi metastazami. Pri obeh vrstah je najpogostejše prizadeta regija II (Slika 4) in najredkeje regija I.

Davis s sod. (17) so ugotovili, da manjši volumen prizadetih



Slika 4: Zasevek HPV-negativnega karcinoma v bezgavki v regiji 2 levo. Regija 2 je najpogostejše mesto zasevanja tako HPV-pozitivnih kot HPV-negativnih karcinomov. (CT, aksialno)

bezgavk pri pacientih s HPV-pozitivnim PCKGV napoveduje boljše preživetje.

## 2.2 CISTIČNOST IN NEKOTIČNOST

HPV-pozitivna adenopatija se lahko kaže z bezgavkami, ki so solidne, solidne z nekrozami ali cistične (8) (Slika 5).

Cistične metastaze v bezgavkah so definirane kot zajete bezgavke, ki vsebujejo homogeno tekočo vsebino (>70 % s Hounsfieldovimi enotami < 20), brez notranjih kompleksnih, nepravilnih ali solidnih področij ter s tanko (< 2 mm) kapsulo. Podoben videz ima tudi branhialna cista vratu, ki jo je treba ločiti od metastaz (8).

Več raziskav je pokazalo povezavo med karcinomi Waldeyerjevega obroča in cističnimi karcinomsko spremenjenimi bezgavkami. Hkrati pa so cistične karcinomsko spremenjene bezgavke povezane tudi s karcinomi tonzil in baze jezika. Ker se v teh področjih najpogosteje pojavljajo HPV-pozitivni karcinomi, lahko cistične karcinomsko spremenjene bezgavke služijo kot biomarker za napoved HPV statusa karcinoma (12, 15, 18, 22). Goldenberg s sod. (18) so dokazali HPV-pozitiven status karcinoma pri 87 % pacientov s cističnimi karcinomsko spremenjenimi bezgavkami, Cantrell s sod. (12) pa večjo verjetnost za cistične karcinomsko spremenjene bezgavke pri HPV-pozitivnih v primerjavi s HPV-negativnimi pacienti (36 % proti 10 %,  $P = 0,002$ ). Morani (22) je dokazal, da dodatni kriterij »intranodalna cista v morfološko normalno manjši (< 1,5 cm) bezgavki« še poveča verjetnost za HPV-pozitivno bolezen (specifičnost in pozitivna napovedna vrednost sta 100-odstotni).

Rath s sod. (23) so primerjali uspešnost zdravljenja pri HPV-pozitivnih pacientih s solidnimi in cističnimi metastazami. Solidne metastaze so se pokazale kot napovedni dejavnik manjše uspešnosti, medtem ko cistične metastaze napovedujejo večjo uspešnost zdravljenja.



Slika 5: Spremembi v bezgavkah, značilni za HPV-pozitivne karcinome. Vidni sta cistično spremenjena bezgavka (polna puščica) in bezgavka s centralno nekrozo (črtkana puščica), obe v področju posteriornega cervikalnega prostora. (CT, aksialno)

Na drugi strani pa so nekrotične metastaze v bezgavkah definirane kot mase z debelo in nepravilno steno, s kompleksno centralno nizko oslavitvijo signala. Goldenberg s sod. so odkrili povezavo med nekrotičnimi metastazami in HPV-pozitivnim PCKGV (18).

V raziskavi visoko agresivnih HPV-pozitivnih karcinomov (karcinomi s sočasno prisotnostjo oddaljenih metastaz na neobičajnih mestih – metastaze izven pljuč) so ti pokazali večjo pogostost centralne tumorske nekroze v bezgavkah (> 80 %) v primerjavi s kontrolami (40 %) (19).

Nekroze bezgavk lahko predstavljajo motnje na PET-CT in prikažejo lažno negativne rezultat pri vrednotenju metabolne aktivnosti zasevka.

## 2.3 OMEJENOST IN EKSTRAKAPSULARNO ŠIRJENJE

Ekstrakapsularno širjenje je definirano kot infiltracija okolnega maščevja ali mišice, pa tudi kot nepravilnost v obliki kapsule bezgavke.

Cantrell s sod. (12) niso dokazali statistično pomembne razlike v pojavnosti ekstrakapsularnega širjenja metastaz preko meje bezgavk med HPV-pozitivnimi in HPV-negativnimi karcinomi.

Raziskava visoko agresivnih HPV-pozitivnih karcinomov (19) pa je pokazala pomembno večje ekstrakapsularno širjenje agresivnih HPV-pozitivnih limfnih metastaz kot kontrole. Ekstrakapsularno širjenje je bilo pri pacientih povezano s slabšo prognozo.

## 2.4 METABOLNA AKTIVNOST

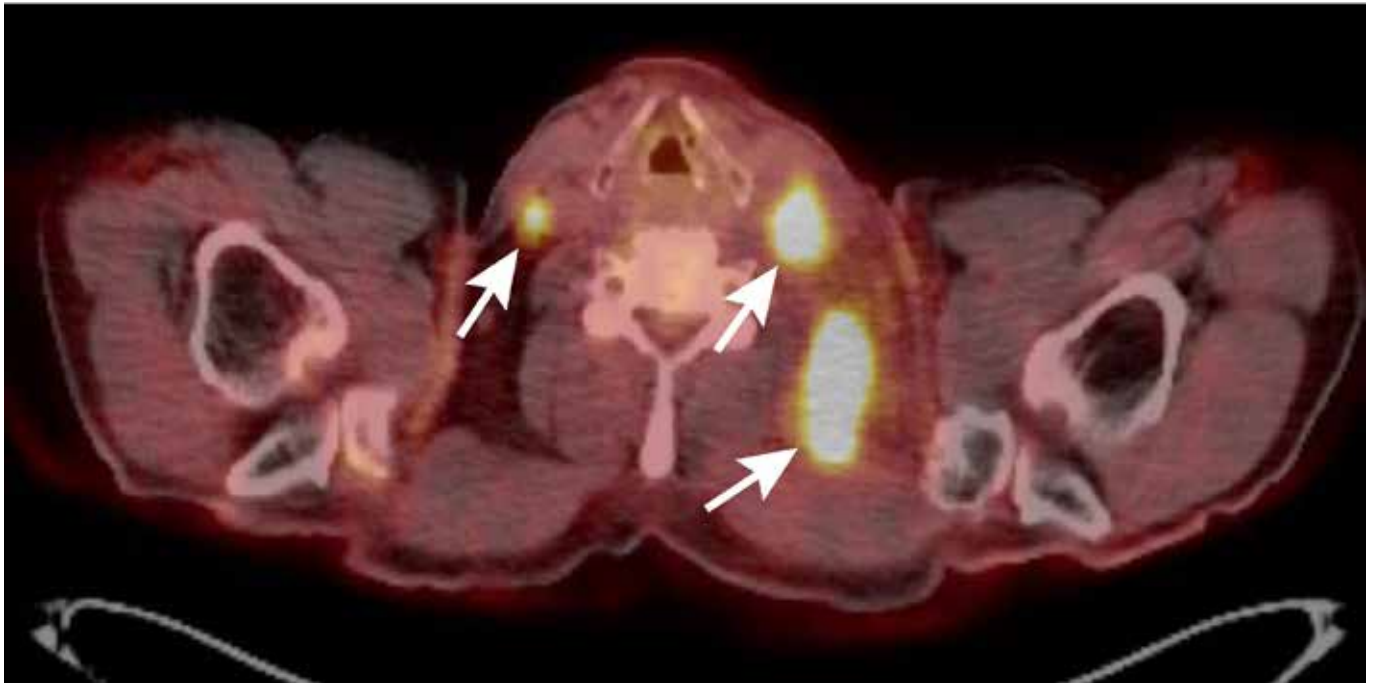
Tahari s sod. (13) ugotavljajo, da so HPV-pozitivne metastaze na FDG PET-CT v splošnem večje, poleg tega pa imajo v nasprotju s primarnim karcinomom višje glikolitične indekse od HPV-negativnih (Slika 6). Parametra pa v nekaterih primerih nista kazala statistične pomembnosti.

Raziskava (20) je pokazala, da SUV-vrednost, določena v bezgavkah s PET-CT, sovпада s prognozo. Kendi s sod. (21) ugotavljajo, da je srednja vrednost SUVmax 7,66 ali višja napovedni dejavnik za HPV-pozitiven status PCKGV in posledično boljše preživetje.

## 2.5 DIFUZIJSKO OBTEŽENO SLIKANJE (DWI)

Chan s sod. (15) so dokazali, da je vrednost ADC v metastatskih bezgavkah HPV-pozitivnih karcinomov pomembno manjša v primerjavi s HPV-negativnimi.





Slika 6: Zasevki HPV-pozitivnega karcinoma v bezgavkah. Viden izrazito povečan privzem FDG na PET-CT. (PET-CT, aksialno)

## ZAKLJUČEK

Zaenkrat izključno s pomočjo radioloških slikovno preiskovalnih metod ne moremo rutinsko razlikovati med HPV-pozitivnimi in HPV-negativnimi karcinomi. Kljub temu pa raziskave kažejo na specifične, tudi radiološke lastnosti HPV-pozitivnih karcinomov, ki jih poleg rezultatov ostalih preiskav lahko uporabimo pri določanju HPV statusa. HPV-pozitivni karcinomi se največkrat pojavljajo v tonzilarni regiji in na bazi jezika ter so pomembno manjši od HPV-negativnih. HPV-pozitivni karcinomi kažejo boljše omejenost, nekroze in ulceracije primarnih karcinomov pa so redkejše kot pri HPV-negativnih. Poleg tega so HPV-pozitivni karcinomi manj metabolno aktivni in imajo manjšo prosto gibljivost molekul vode kot HPV-negativni.

Tudi zasevki v bezgavkah lahko služijo kot pokazatelj HPV statusa karcinoma. HPV-pozitivni karcinomi namreč kažejo številčnejše in zgodnejše zasevke v primerjavi s HPV-negativnimi, ki imajo pogosteje cističen videz, medtem ko so zasevki HPV-negativnih karcinomov pogosteje solidni. V nasprotju s primarnimi karcinomi HPV-pozitivni zasevki kažejo večjo metabolno aktivnost in večjo omejenost gibanja molekul vode kot HPV-negativni.

Dosedanje raziskave so torej pokazale, da obstajajo specifične radiološke značilnosti HPV-pozitivnih karcinomov orofarinksa, s pomočjo katerih lahko predvidimo, ne pa tudi potrdimo HPV status karcinoma. V ta namen je potreben histološki pregled tkiva z ustreznimi laboratorijskimi analizami.

## LITERATURA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2): 87–108.
2. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.; pridobljeno 17. 9. 2018 s: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP\\_2015.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2015.pdf).
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4294–4301.
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 24–35.
5. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 166–81.
6. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The "new" head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2014; 151(3): 375–380.
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus related and unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 612–9.
8. Corey A.S., Hudgins P.A. Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx. *Head Neck Pathol.* 2012; 6(Suppl. 1): S25–S40.

LASTNOST/HPV STATUS	HPV-pozitivni	HPV-negativni
Anatomska lokacija	Tonzilarna regija, baza jezika	Celoten orofarinks
Velikost	Manjša	Večja
Nekroze, ulceracije	Redkeje	Pogosteje
Zamejenost	Dobra; jasna ločenost od okolnih tkiv	Slaba; vraščanje v okolna tkiva
Metabolna aktivnost	Nižja	Višja
Difuzijsko obteženo slikanje	Nasprotujoče si raziskave.	

Tabela 1: Primerjava lastnosti HPV-pozitivnih in HPV-negativnih primarnih karcinomov

LASTNOST/HPV STATUS	HPV-pozitivni	HPV-negativni
Anatomska lokacija	Ni razlik (najpogosteje regiji I in II)	
Število	Večje število, zgodnejše	Manjše število, poznejše
Cističnost, nekrotičnost	Pogosteje: cističnost in nekrotičnost	Redkeje: cističnost in nekrotičnost
Zamejenost	Ni razlik v ekstrakapsularnem širjenju.	
Metabolna aktivnost	Višja	Nižja
Difuzijsko obteženo slikanje	Manjša vrednost ADC	Večja vrednost ADC

Tabela 2: Primerjava lastnosti HPV-pozitivnih in HPV-negativnih metastaz v bezgavkah

9. Faraji F, Coquia SF, Wenderoth MB, et al. Evaluating oropharyngeal carcinoma with transcervical ultrasound, CT, and MRI. *Oral Oncol* 2018 78: 177–185.
10. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol.* 2009; 3: 78–81.
11. Chan MW, Yu E, Bartlett E, et al. Morphologic and topographic radiologic features of human papillomavirus-related and -unrelated oropharyngeal carcinoma. *Head & Neck.* 2017; 39: 1524–1534.
12. Cantrell SC, Peck BW, Li Q, Wei EM, Sturgis EM, Ginsberg LE. Differences in imaging characteristics of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancers: a blinded matched-pair analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 2005–2009.
13. Tahari AK, et al. FDG PET/CT imaging of oropharyngeal squamous cell carcinoma: characteristics of human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Clin. Nucl. Med.* 2014; 39(3): 225–231.
14. Joo YH, Yoo IeR, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim MS. Preoperative 18F-FDG PET/CT and high-risk HPV in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014; 36: 323–327.
15. Chan MW, Higgins K, Enepekides D, et al. Radiologic Differences between Human Papillomavirus-Related and Human Papillomavirus-Unrelated Oropharyngeal Carcinoma on Diffusion-Weighted Imaging. *ORL.* 2016; 78: 344–352.
16. Yun TJ, Kim JH, Kim KH, Sohn CH, Park SW. Head and neck squamous cell carcinoma: differentiation of histologic grade with standard- and high-b-value diffusion-weighted MRI. *Head Neck.* 2012; 35: 626–631.
17. Davis KS, Lim CM, Clump DA, et al. Tumor volume as a predictor of survival in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38: E1613–17.
18. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008; 30: 898–903.
19. Kaka AS, Kumar B, Kumar P, Wakely PE, Jr., Kirsch CM, Old MO, Ozer E, Agrawal A, Carrau RE, Schuller DE, Siddiqui F, Teknos TN. Highly aggressive human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116: 327–335.
20. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, Intenzo C, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head and Neck Oncology.* 2010; 2: 19.
21. Karagulle Kendi AT, Magliocca K, Corey A, et al. Do 18F-FDG PET/CT parameters in oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinomas indicate HPV status? *Clin Nucl Med.* 2015; 40: e196–e200.
22. Morani AC, Eisbruch A, Carey TE, Hauff SJ, Walline HM, Mukherji SK. Intranodal cystic changes: a potential radiologic signature/biomarker to assess the human papillomavirus status of cases with oropharyngeal malignancies. *J Comput Assist Tomogr.* 2013; 37(3): 343–5.
23. Rath TJ, Narayanan S, Hughes MA, Ferris RL, et al. Solid Lymph Nodes as an Imaging Biomarker for Risk Stratification in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38(7): 1405–1410.
24. Barnard P, Payne E, McMillan NA (2000) The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-alpha. *Virology* 277(2): 411–419.
25. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM et al (2004) Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4<sup>+</sup> T cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 64(15): 5449–5455.
26. Albers A, Abe K, Hunt J et al (2005) Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 65(23): 11146–11155.
27. Bishop JA, Ma XJ, Wang H, Luo Y, Illei PB, Begum S, Taube JM, Koch WM, Westra WH: Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol* 2012, 36: 1874–1882.
28. Cheung MK, et al. False Positive Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scans in Treated Head and Neck Cancers. *Cureus.* 2017 Apr; 9(4): e1146.
29. Shozushima M, et al. Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Dentomaxillofac Radiol.* 1990 Nov; 19(4): 165–70.
30. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr CancNetw* 2011; 9: 665–73.
31. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 988–92.
32. Lewis JS Jr, Chernock RD. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in head and neck carcinomas: suggestions for the new WHO Classification. *Head Neck Pathol.* 2014; 8(1): 50–58.

# Karcinom Merklvih celic – novosti v sistemskem zdravljenju

## Merkel cell carcinoma – Innovations in systemic treatment

Ocvirk Janja

Korespondenca: izr.prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
E-mail: jocvirk@onko-i.si  
Poslano / Received: 21.3.2018  
Sprejeto / Accepted: 6.9.2018  
doi:10.25670/oi2018-018on

### IZVLEČEK

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, agresiven nevroendokrini kožni rak s slabo prognozo, posebno, ko je v napredovalem stadiju. Incidenca na splošno narašča, čeprav podatki o incidenci kažejo na razlike med geografskimi področji. Med dejavnike tveganja štejemo starost, imunosupresijo in izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju. Znana je povezava med MCC in okužbo s poliomavirusom, čeprav natančnega mehanizma, ki vodi v karcinogenezo, še ne razumemo v celoti. Pri lokalizirani boleznii je izbor zdravljenja kirurgija (ko je to mogoče), sledi mu dopolnilno obsevanje ali obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo. Pri razsejani boleznii je bila doslej na voljo le kemoterapija, čeprav so dolgotrajni odgovori ob njej redki. Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1.

Nedavno objavljene raziskave v prvem in drugem redu zdravljenja z inhibitorji imunskih stikal (anti-PD-1/PD-L1-protitelesi) kažejo obetajoče rezultate s sprejemljivim varnostnim profilom zdravljenja, zato tovrstno zdravljenje postaja standardno in je že priporočeno v mednarodnih smernicah za zdravljenje razsejane raka Merklvih celic.

Objavljeni podatki randomiziranih raziskav kažejo na obetajočo učinkovitost teh zdravil pri metastatski boleznii.

**Ključne besede:** karcinom Merklvih celic, nemelanomski kožni rak, razsejana bolezen, kemoterapija, imunoterapija, inhibitorji »checkpoint«, avelumab

### ABSTRACT

*Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, aggressive neuroendocrine skin cancer with a poor prognosis in advanced stage. The incidence is increasing with some deviations between different geographic regions. The risk factors are advanced age, immunosuppression, and ultraviolet light exposure. There are associations between MCC and polyomavirus infection, but the exact mechanism that leads to carcinogenesis is yet to be fully understood. For localized disease (when feasible), surgery is the recommended treatment, followed by adjuvant radiation or chemoradiation. In the metastatic setting, chemotherapy has been the standard treatment, but durable responses are rare. As tumour oncogenesis is linked to Merkel cell polyomavirus integration and ultraviolet-radiation-induced mutations, there is rationale for treatment with immunotherapy antibodies that target the PD-L1/PD-1 pathway.*

*However, recently published trials with immune checkpoint inhibitors in the first- and second-line showed promising results with a tolerable safety profile, and these are becoming the standard therapy, already included in international guidelines.*

*The published data showed a high efficacy of avelumab in the metastatic setting.*

**Keywords:** Merkel cell carcinoma, non melanoma skin cancer, metastatic disease, chemotherapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, avelumab

### 1. UVOD

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, nevroendokrini kožni rak, ki ga je prvič opisal Toker leta 1972.(1) Merklve celice v bazalnem sloju kože pa so bile poimenovane po Friedrichu Merklju, ki jih je prvič opisal leta 1875, in sicer kot svetle celice, ki so povezane z živčnimi nitmi.(2) Zaradi redkosti tega raka in

etiologije, ki ni bila v popolnosti znana, so bile klinične raziskave redke.(3)

KMC se pojavlja pogosteje pri starejši populaciji (srednja starost ob diagnozi je 75 let) in v povezavi z okužbo Merklvih celic s polioma virusom, ultravijoličnim sevanjem in imunosupresijo.(4) Incidenca in umrljivost za KMC v zadnjih 30 letih narašča.(5) Ta

redka oblika kožnega raka ima agresiven potek. Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov s KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51-odstotna, pri razširjeni 35- in le 14-odstotna pri razsejani bolezni.(6) Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija primarnega tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk. Obsevanje je možna izbira pri bolnikih, neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni se modaliteti lahko kombinirata, kemoterapija pa se uporablja le pri razsejani bolezni ali kot paliativno zdravljenje simptomatskih bolnikov. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen, so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa se niso pokazale. V smernicah NCCN za zdravljenje razsejanega karcinoma Merklovih celic s kemoterapijo navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti kemoterapije (KT) glede na literaturo pri KMC ni dobro definirana.(7) Težavo predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo kar 48-odstotna. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana).(8, 9)

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklovih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1. Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika reaktiviran proti tumorskim celicam KMC, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterapije pri bolnikih z napredovalo boleznijo.(10–12)

V članku so podrobneje opisani epidemiologija, patogeneza, diagnostika in še posebej sodobno zdravljenje karcinoma Merklovih celic. Ne dolgo nazaj je bilo, po odobritvi FDA v ZDA tudi na Evropski agenciji za zdravila, odobreno novo zdravilo za zdravljenje razsejane bolezni, in sicer anti PD-L1 humano monoklonsko protiteles avelumab (imunoterapija). Podatki iz randomiziranih raziskav kažejo na dobre, dolgotrajne odgovore in sprejemljiv varnostni profil ob zdravljenju z avelumabom.(10, 11)

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

### 2.1. INCIDENCA

Stopnja incidence karcinoma Merklovih celic se razlikuje glede na geografska področja in variira med 0,2–1,6 primera na 100.000 prebivalcev, povsod pa je skupno naraščanje, še posebno v zadnjih letih.

Najvišjo incidenco beležijo na Novi Zelandiji in v Avstraliji (1,6/100.000), v Združenih državah Amerike je nekoliko nižja (0,8/100.000), v Evropi pa le 0,2–0,4 primera na 100.000 prebivalcev.(13, 14) Incidenca je močno povečana pri starostnikih (srednja starost ob diagnozi je 75 let), večja je tudi pri moških kot pri ženskah (po podatkih Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER: Nadzor, epidemiologija in končni rezultati).(15) V Registru raka Slovenije beležimo incidenco nemelanomskega kožnega raka in redkih kožnih rakov skupaj, podatki o incidenci za karcinom Merklovih celic posebej niso del vsakoletne publikacije, vendar pa so v Registru raka Slovenije dostopni.(16) Po podatkih Registra raka Slovenije je bilo v Sloveniji v obdobju od 2005 do 2014 obravnavanih skupno 64 bolnikov s KMC, od 2–12 primerov letno.

### 2.2. DEJAVNIKI TVEGANJA

Znani dejavniki tveganja za nastanek karcinoma Merklovih celic so starost, izpostavljenost ultravijolični svetlobi in imunosupresija. Opisani so tudi primeri pri mlajših osebah, kjer so pojavnost povežali z imunosupresijo zaradi presaditve organov. Tveganje narašča s časom od presaditve. Po različnih podatkih je pri tej populaciji tveganje povečano za kar 24-krat.(17) Tudi pozitivni bolniki za HIV imajo večje tveganje za KMC (18). Na splošno je pri bolnikih z diagnozo raka tveganje večje za 1,4-krat, še posebno je povečano pri melanomu, Hodgkinovem limfomu, multiplem mielomu in kronični limfocitni leukemiji. Pri slednji je bolj agresiven potek bolezni verjetno posledica imunosupresije.(19)

### 3. ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Poznamo dva vzroka za nastanek KMC, enega posredovanega z učinki onkoproteinov, enkodiranih z poliomavirusom Merklovih celic (MCPyV), in drugega, ki je rezultat akumulacije mutacij, povzročeni z UV-sevanjem. Zgodnja opažanja, da se KMC bolj pogosto pojavlja pri imunosupresiranih bolnikih, so kazala na morebitno virusno etiologijo, kar je bilo pozneje, leta 2008, potrjeno z odkritjem MCPyV.(20)

MCPyV najdemo v približno 80 % primerov KMC in trenutno velja kot edini znani humani polyoma virus, ki povzroča raka.(21) Ne glede na to, da je znana povezava med okužbo z MCPyV in nastankom KMC, natančnega mehanizma še ne poznamo, predvsem zaradi dejstva, da niso bile natančno znane celice, inficirane z MCPyV, in nizke stopnje replikacije virusa.(20)

Pri približno 20 % primerov KMC pa ni možno dokazati s tumorjem povezane MCPyV DNA ali onkoproteinov, kar nakazuje na drugačno etiologijo v teh primerih.

Mutacijsko breme virus-negativnega KMC je večje kot tisto pri melanomu in je, tako kot pri ostalih kožnih rakih, povezano s prekomerno izpostavljenostjo UV-sevanju. Z UV-sevanjem povzročene mutacije najdemo v bistveno večjem deležu pri MCPyV-negativni kot pri MCPyV-pozitivni tumorji, kar kaže na ločen, nevirusni mehanizem za nastanek KMC, pri katerem so se skozi dekade akumulirale genetske spremembe zaradi nepopolnega odgovora na poškodbo DNA. Sčasoma mutacije privedejo do abnormalne celične proliferacije in transformacije. Transformirane celice se potem lahko izogonej imunskemu odgovoru, postanejo maligne, vdrejo v okolna tkiva in krvne žile, kar lahko vodi v nastanek oddaljenih metastaz.(22, 23)

### 4. KLINIČNA SLIKA

KMC se pogosteje pojavlja pri starejših ljudeh s svetlo kožo in se kaže kot hitro rastoča, asimptomatska, rdeče-vijolična ali rdeče-modra dermalna papula ali nodus (Slika 1). Najpogosteje nastane na področjih, bolj izpostavljenih soncu, kot so glava, vrat, ramena in zgornji udi. Bolj redko pa na spodnjih udih, trupu in ostalih delih telesa. KMC se lahko razvija več tednov ali mesecev, sum pa je redko postavljen pred biopsijo. Diferencialno diagnosticno ga lahko zamenjamo z bazaliomom, epidermoidno cisto ali celo z amelanoatičnim melanomom.(2)

Za lažjo oceno je opisan sistem AEIOU – Asymptomatic (asimptomatski), Expanding rapidly (hitro rastoč), Immune suppression (pri imunosuprimiranih bolnikih), Older than 50 years (starejši od 50 let), Ultraviolet-exposed/fair skin (na koži, izpostavljeni soncu). Prisotnost treh ali več opisanih karakteristik po sistemu AEIOU pomeni sum na KMC (24).



Slike: Primeri karcinoma Merklvih celic (34) (<https://www.merkelcell.org/resources/pictures-of-merkel-cell-carcinoma/>).

## 5. DIAGNOZA

Za diferencialno diagnostiko KMC je potrebna histološka diagnoza, ki jo na podlagi morfologije in imunohistokemije postavi patolog. Za zamejitev bolezni pa imamo od letošnjega leta na voljo že 8. izdajo AJCC (American joint committee on cancer) za določitev stadija KMC, ki specificira podatke, povezane z obravnavo bolnika in prognozo bolezni ter ločuje klinične od patoloških kriterijev za določitev stadija bolezni (Tabela 1). Omenjeni novi sistem temelji na podatkih 9387 primerov KMC, diagnosticiranih med letoma 1998 in 2012, za katere obstajajo podatki o stadiju in spremljanju bolezni.(25)

## 6. PROGNOZA

Na prognozo KMC vpliva več različnih prognostičnih dejavnikov, med katerimi lahko naštejemo nekatere značilnosti bolnika, histopatološke karakteristike tumorja, infekcijo z MCPyV s serologijo, imunski status, velikost tumorja in stadij.

Značilnosti bolnika, ki so povezane s slabšo prognozo KMC, so imunosupresija, starost in moški spol. Bolniki s KMC imajo povečano tveganje za hematološke rake in razvoj sekundarnih rakov, oboje pa vpliva na preživetje teh bolnikov.

Glede na različna poročila imajo prognostičen pomen tudi nekatere histopatološke značilnosti tumorja. Visoka intratumorska infiltracija limfocitov CD8+ naj bi bila neodvisno povezana z izboljšanim specifičnim tumorskim in celokupnim preživetjem.(26, 27)

Serološke markerje predhodne okužbe z MCPyV lahko najdemo pri 90 % bolnikov in 60 % splošne populacije. Visoki titri teh protiteles so lahko povezani z daljšim časom do progressa, nizki titri



pa s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni in smrt. (28, 29) Čeprav je stopnja okužbe z MCPyV pri bolnikih s KMC visoka, so potrebne dodatne raziskave, ki bi definirale vlogo virusne infekcije kot prognostičnega dejavnika in vpliv infekcije MCPyV na celokupno preživetje bolnikov s KMC.

Pri imunosuprimiranih bolnikih, kot so T-celična imunosupresija pri KLL, prejemnikih transplantiranih organov in HIV-pozitivnih bolnikih, je preživetje slabše (3-letno: 43,4 % proti 68,1 %). Pri teh bolnikih poročajo tudi o visokih stopnjah ponovitve bolezni.(30)

Velikost tumorja in stadij sta tudi neugodna prognostična dejavnika.

\* Povzeto po Harms KL, Healy MA, Nghiem P et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Annals of surgical oncology*. [5]

a) Definirano z mikrostagingom primarnega KMC s klinično in/ali radiološko evaluacijo metastatske bolezni.

b) Definirano z mikrostagingom primarnega KMC in patološko evaluacijo področnih bezgavk z biopsijo varovalne bezgavke ali popolno limfadenektomijo ali patološko potrditvijo oddaljenih zasevkov.

Določitev kliničnega stadija (cTNM)a				Določitev patološkega stadija (pTNM)b			
T	N	M		T	N	M	
Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>
T1	N0	M0	<b>I</b>	T1	N0	M0	<b>T3</b>
T2-3	N0	M0	<b>IIA</b>	T2-3	N0	M0	<b>I</b>
T4	N0	M0	<b>IIB</b>	T4	N0	M0	<b>IIA</b>
T0-4	N1-3	M0	<b>III</b>	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	<b>IIB</b>
				T0	N1b	M0	<b>IIIA</b>
				T1-4	N1b-3	M0	<b>IIIB</b>
T0-4	vsi N	M1	<b>IV</b>	T0-4	Vsi N	M1	<b>IV</b>
T	cN			pN		M	
Tx, ni podatka o primarnem tumorju.	cNx, ni podatka o področnih bezgavkah.			pNx, ni podatka o področnih bezgavkah ali niso bile na voljo za patološko evaluacijo.		M0, ni oddaljenih zasevkov.	
T0, ni primarnega tumorja	cN0, ni zasevkov v področnih bezgavkah po klinični/radiološki evaluaciji.			pN0, ni zasevkov v področnih bezgavkah po patološki evaluaciji.		M1, oddaljeni zasevki.	
Tis, primarni tumor in situ	cN1, področne bezgavke klinično prizadete.			pN1a(sn), klinično nevidni zasevki v bezgavkah, najdeni z biopsijo sentinel bezgavk		M1a, oddaljeni zasevki v koži, podkožju ali bezgavkah.	
T1, primarni tumor < 2 cm	cN2, zasevki in transit brez zasevkov v bezgavkah.			pN1a, klinično nevidni zasevki v bezgavkah, najdeni po odstranitvi bezgavk.		M1b, oddaljeni zasevki v pljučih.	
T2, primarni tumor > 2 in < 5 cm	cN3, zasevki in transit z zasevki v bezgavkah.			pN1b, klinično ali radiološko odkriti zasevki področnih bezgavk, patološko potrjeni.		M1c, oddaljeni zasevki v vseh drugih organih.	
T3, primarni tumor > 5 cm				pN2, zasevki in transit brez zasevkov v bezgavkah.			
T4, primarni tumor vrašča v fascijo, mišico, hrustanec ali kost.				pN3, zasevki in transit z zasevki v bezgavkah.			

Tabela 1: 8. izdaja smernic American joint committee on cancer za določitev stadija KMC \*

Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov s KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51-odstotna, pri razširjeni 35- in le 14-odstotna pri razsejani bolezni.(6)

## 7. ZDRAVLJENJE

Karcinom Merkllovih celic zdravimo s kirurgijo, radioterapijo, kemoterapijo in od letošnjega leta tudi z imunoterapijo. Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija z odstranitvijo primarnega tumorja in področnih bezgavk, z ali brez adjuvantne radioterapije. Radioterapija je možna izbira pri bolnikih, neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni pa se navedeni modaliteti lahko kombinirata. Pri bolnikih z razsejano boleznijo se radioterapija lahko uporablja tudi za paliativno zdravljenje, zmanjša lahko simptome bolezni. Kemoterapijo uporabljamo le pri razsejani. Kemoterapija, ki jo uporabljamo, so preparati platine in etopozida. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen, so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa niso dokazali. V smernicah Nacionalne celovite mreže raka (National comprehensive cancer network - NCCN) za zdravljenje razsejanega karcinoma Merkllovih celic s KT navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti KT uporaba le te pri KMC ni dobro definirana.(7) V nedavno objavljeni observacijski raziskavi so poročali o 23-odstotni stopnji odgovora ob zdravljenju razsejanega KMC s kemoterapijo, v drugem redu zdravljenja z le 6,7-odstotno stopnjo 6 mesecev trajajočih odgovorov na zdravljenje. (31) Težavo predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je celo pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo 48-odstotna. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana). (8, 9)

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merkllovih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1.

Do supresije celično posredovanega imunskega odgovora pride namreč zaradi »up-regulacije« inhibitornih receptorjev, kot so PD-1 in PD-L1.

Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika proti tumorskim celicam KMC reaktiviran, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterapije pri bolnikih z napredovalo boleznijo. (10–12)

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV-pozitivnih in MCPyV-negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC. Zaenkrat je za zdravljenje razsejanega KMC, s strani Food and Drug Administration (FDA) v Združenih državah Amerike ter s strani Evropske agencije za zdravila, odobreno le zdravilo avelumab.

Avelumab je humano, IgG1 monoklonsko protitelo, usmerjeno proti ligandom PD1 (anti-PD-L1). Kot so pokazale predklinične raziskave, zaradi divjega področja tip IgG1 Fc avelumab lahko dodatno aktivira imunski odgovor prek NK-celično posredovane, od protiteles odvisne citotoksičnosti.(32)

V raziskavi faze 2 (NCT02155647) so imunokompetentni bolniki z oddaljenimi zasevki KMC (stadij IV), ki so imeli progres bolezni ob zdravljenju s kemoterapijo (KT), prejeli avelumab kot drugi ali poznejši red zdravljenja. Od 88 zdravljenih bolnikov je 9 % (n = 8) imelo kompletni odgovor in 23 % (n = 20) delni odgovor,

kar se je odrazilo v 32-odstotni stopnji objektivnega odgovora na zdravljenje z avelumabom. Delež odgovorov, ki so trajali najmanj 6 mesecev, je bil 92-odstoten. Delež bolnikov, ki so imeli odgovor tudi 6 mesecev po začetku zdravljenja z avelumabom, pa je bil 31-odstoten. Odgovori niso bili odvisni od izraženosti PD-L1 ali statusa MCPyV. Bolniki so avelumab dobro prenašali; 70 % (n = 62) bolnikov je imelo neželene učinke zdravljenja, vendar le 5 % (n = 4) gradusa 3, neželenih učinkov gradusa 4 ni bilo.(33)

Zaradi ugodnega profila neželenih učinkov in dobrih, trajajočih odgovorih na zdravljenje, je avelumab nova možnost za zdravljenje napredovalega KMC.

## LITERATURA:

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch. Dermatol.* 1972;105(1), 107–110.
2. Eržen D. Karcinom Merkllovih celic. *Onkologija.* 2012; 1: 14–17.
3. Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: More deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(9): 2100–3.
4. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 832–41.
5. Harms KL, Healy MA, Nghiem P et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23(11), 3564–3571.
6. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403.
7. National Comprehensive Cancer Network, ed. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf) (accessed Aug 17, 2016).
8. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10), 2300–2309.
9. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30 year experience from a single institution. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(4), 1365–1373.
10. Kaufman H, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1374–85.
11. D'Angelo SP, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: Abstract No 9530.
12. Nghiem PT, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374(26): 2542–52; PMID:27093365; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702>.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 89(1): 1–4.
14. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403.



15. Zaar O, Gillstedt M, Lindelof B, Wennberg-Larko AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2016; 30(10): 1708–13.
16. Epidemiologija in register raka Slovenije.
17. [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP\\_2014.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2014.pdf); 68–76.
18. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(2).
19. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Engels EA. Epidemiology of non-keratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS*. 2009; 23(3): 385–93. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283213046>.
20. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006; 15(8): 1545–9.
21. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319(5866): 1096–100; PMID: 18202256; <https://doi.org/10.1126/science.1152586>.
22. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1): 248–50; PMID:18633441; <https://doi.org/10.1038/jid.2008.198>.
23. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schroder J, Madore J, Wilmott JS, Colebatch AJ, De Paoli-Iseppi R, Li J, Lupat R, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015; 75(24): 5228–34; PMID: 26627015; <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1877>.
24. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Stafstrom K, Moshiri A, Yelistratova L, Levinsohn J, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2016; 7(3): 3403–15; PMID:26655088; <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6494>.
25. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(3): 375–81.
26. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3564–71.
27. Sihto H, Bohling T, Kavola H, Koljonen V, Salmi M, Jalkanen S, et al. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: A population-based study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012; 18(10): 2872–81.
28. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, Thibodeau R, Schelter J, Koba S, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011; 29(12): 1539–46.
29. Touze A, Le Bidre E, Laude H, Fleury MJ, Cazal R, Arnold F, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011; 29(12): 1612–9.
30. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies toMerkel cell polyomavirus T antigens and VPI protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2016; 174(4): 813–22.
31. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(3): 425–32.
32. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; published online July 19. DOI:10.1002/cam4.815.
33. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, Schlom J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(10): 1148–57; PMID:26014098; <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059>.
34. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Linette GP, Milella M, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374–85; PMID:27592805; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3).
35. <https://www.merkelcell.org/resources/pictures-of-merkel-cell-carcinoma/>.

# Tekočinska biopsija pri raku

## Liquid biopsy in cancer

Jesenko Tanja<sup>1</sup>, Grašič Kuhar Cvetka<sup>1</sup>, Čemažar Maja<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

Korespondenca: prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mcemazar@onko-i.si

Poslano / Received: 07.09.2018

Sprejeto / Accepted: 09.05.2018

doi: 10.25670/oi2018-019on

### IZVLEČEK

V zadnjih letih smo v onkologiji pričali hitremu napredku na področju biopsije telesnih tekočin oz. tekočinske biopsije. Tekočinska biopsija predstavlja analizo vzorca odvzete telesne tekočine (v onkologiji je to običajno kri), v katerem iščemo znake navzočnosti raka. V krvi lahko analiziramo cirkulirajočo prosto/cirkulirajočo tumorsko DNA (cf/ctDNA) iz tumorskih celic, eksosome, ki jih v kri sproščajo tumorske celice, in tudi cirkulirajoče tumorske celice (CTC). V pregledu predstavljamo najnovejša dognanja in raziskave na področju tekočinske biopsije pri raku in poleg uporabnosti izpostavljamo tudi njihove omejitve, ki jih bo treba natančno opredeliti, če bomo želeli to metodo uporabljati v vsakodnevni obravnavi bolnikov.

**Ključne besede:** tekočinska biopsija, cfDNA, ctDNA, cirkulirajoče tumorske celice, eksosomi.

### ABSTRACT

Recently, new exciting developments in oncology have been made in the field of liquid biopsies. In liquid biopsy, samples of blood or other body fluids are analyzed for tumor-derived material. Tumor-derived material comprises cell-free circulating tumor DNA (cf/ctDNA), exosomes released by tumor cells, or circulating tumor cells themselves (CTC). In this review, we highlight the studies that summarize the state of the art in the field of liquid biopsy, and also represent the current challenges which should be addressed in the future to successfully implement liquid biopsy in a clinical setting.

**Keywords:** liquid biopsy, cfDNA, ctDNA, circulating tumor cells, exosomes.

### UVOD

Biopsija tkiva je ena od standardnih metod za diagnostiko raka in njeni prvi opisi segajo že v čas pred 1000 leti, v arabsko medicino, kjer lahko zasledimo primer biopsije ščitnice z inštrumenti, ki so podobni sodobnim pripomočkom za aspiracijsko biopsijo (1). S klasično biopsijo, kjer odvezamo košček tkiva (tumorja), lahko histološko ovrednotimo tip in značilnosti tumorja, prav tako lahko določimo tudi genetski profil tumorja, ta informacija pa nam lahko služi za napoved odgovora na določena zdravila in tudi prognoze bolezni. Vendar pa ima poleg velike uporabnosti metoda biopsije tudi določene omejitve, saj je invazivna metoda, poleg tega pa dobimo vpogled v trenutno stanje le tistega dela tumorja, kjer je bila odvzeta biopsija. Gerlinger in sod. so s preučevanjem vzorcev, odvzetih iz različnih delov primarnega tumorja in njegovih metastaz, v študiji pokazali veliko genetsko raznolikost in evolucijo tumorja (2), kar pomeni, da nam enkraten vzorec tumorja ne predstavlja najboljših osnov za določanje načina zdravljenja, saj ne upošteva vse genetske raznolikosti in

kompleksnosti tumorja. Vsi tumorji tudi niso dostopni za biopsijo in nekateri bolniki niso primerni za biopsijo, še posebno tisti, ki prejema antiangiogeno terapijo (3). Prav tako se ob klasični biopsiji pojavlja možnost razsejanja tumorskih celic (4).

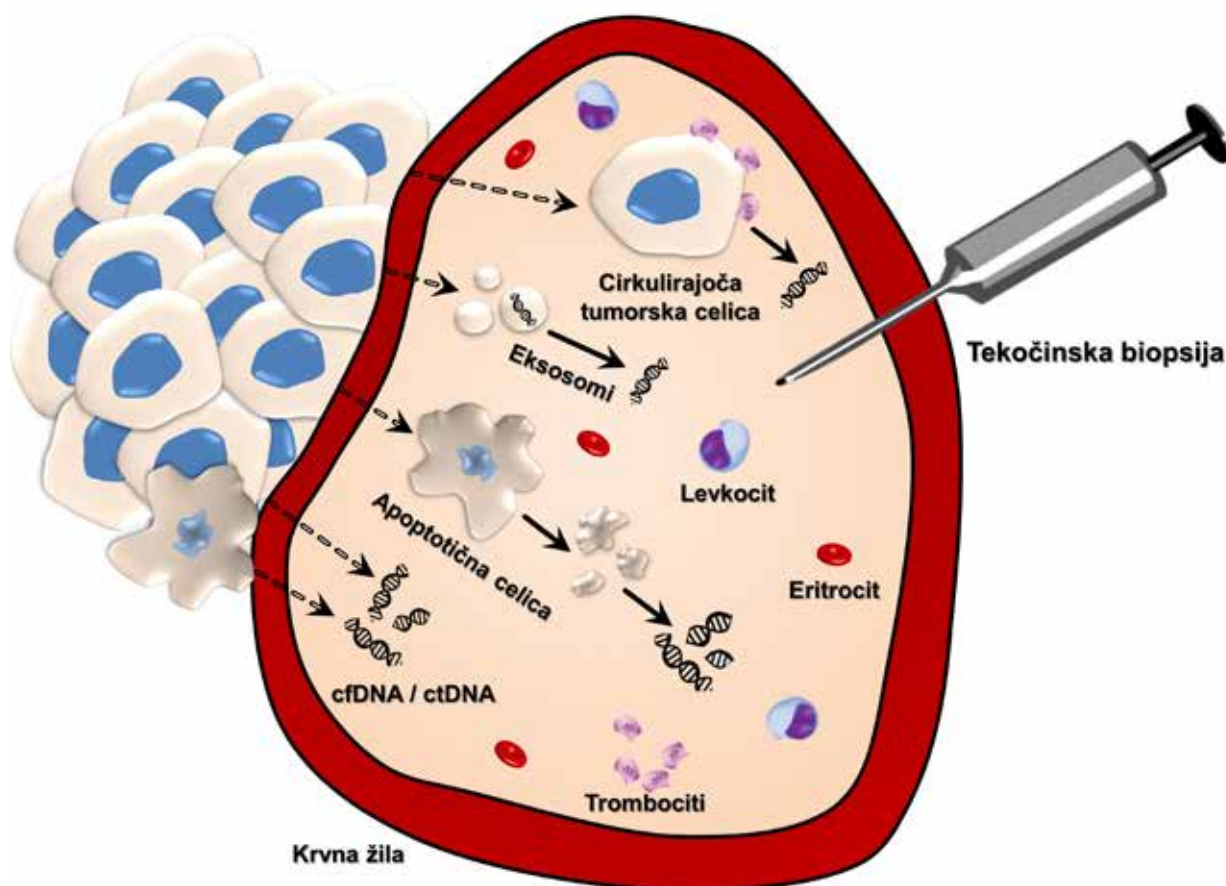
V zadnjem času se kot dodatna možnost, ki bi presegla našete omejitve in tako dopolnila klasično biopsijo tkiva, vedno bolj uveljavlja t. i. tekočinska biopsija (ang. liquid biopsy), ki predstavlja analizo vzorca odvzete katerekoli telesne tekočine (običajno krvi), v katerem iščemo znake navzočnosti raka. V nekaterih strokovnih in poljudnih člankih se v slovenščini uporablja tudi pojem tekoča biopsija (5), vendar se nam ta prevod ne zdi strokovno najbolj primeren. Bolj primerni prevodi v slovenščino bi bili biopsija telesnih tekočin, biopsija tekočin ali tekočinska biopsija. Za mnenje smo zaprosili tudi Sekcijo za terminološke slovarje Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša, Znanstvenoraziskovalnega centra Slovenske akademije znanosti in umetnosti, ki predlaga uporabo izraza tekočinska biopsija. V skladu z njihovim mnenjem bo v pričujočem članku uporabljen izraz tekočinska

biopsija. Že leta 1948 je bila objavljena prva raziskava, v kateri so opisali navzočnost cirkulirajoče proste DNA in RNA (cfDNA/RNA; ang. circulating free DNA/RNA) v človeški krvi (6). Kasneje je bila objavljena še raziskava, da je te cfDNA v krvi več pri bolnih ljudeh s sistemskim lupusom v primerjavi z zdravimi (7). Nekaj let kasneje je bil objavljen prvi opis navzočnosti tumorske DNA v krvi, ki so jo določili pri tretjini preiskovanih bolnikov z rakom (8). Šele nekaj let kasneje je bila objavljena prva raziskava, v kateri so opisali navzočnost DNA zarodka v krvi nosečnice, ki je vodila v hiter razvoj prenatalne diagnostike (9). Danes je prenatalna diagnostika genetskih sprememb zarodka na podlagi tekočinske biopsije z določanjem cirkulirajoče DNA že napredovala do stopnje, da je v redni uporabi pri nosečnicah in je zelo specifična ter občutljiva metoda za določanje aneuploidij zarodka (npr. trisomija 21) že od 10. tedna nosečnosti dalje, ko količina DNA zarodka v krvi matere doseže 10 % (vrednost praga za zanesljivo preiskavo se giblje okoli 4 %). V nasprotju z razvojem tekočinske biopsije pri fiziološki nosečnosti pa je razvoj tekočinske biopsije pri bolnikih z rakom veliko počasnejši in zahtevnejši. Ker je rak zelo kompleksen, heterogen in dinamičen patološki proces, se v krvi bolnikov pojavlja različno število mutiranih fragmentov DNA, to število pa se običajno giblje pod vrednostjo praga 4 %, kar močno otežuje standardizacijo metode (10). Vseeno pa postaja področje uporabe tekočinske biopsije za določevanje cfDNA z razvojem modernih tehnologij analize DNA vedno bolj klinično zanimivo. Poleg določevanja cfDNA se razvijajo tudi metode, s katerimi lahko določamo eksosome,

ki jih sproščajo tumorske celice in cirkulirajoče tumorske celice (CTC), ki jih tumorji sproščajo v krvni obtok in druge telesne tekočine. Oboje, eksosomi in CTC so lahko tudi vir cfDNA. Razvoj metod za določevanje eksosomov in CTC je tudi zelo hiter, rezultati teh metod pa bodo morda imeli pomembno klinično vrednost pri napovedovanju odgovora tumorjev na terapijo, in tudi kot prognostični dejavniki. V nadaljevanju bomo opisali vse tri potencialne biomarkerje raka, ki jih analiziramo v telesnih tekočinah: cfDNA, eksosome in CTC.

### CIRKULIRAJOČA PROSTA DNA (cfDNA)

Trenutno obstajajo različne razlage, kako fragmenti DNA vstopijo v krvni obtok. Največkrat je opisan pasivni mehanizem, pri katerem celice, ki umirajo bodisi z apoptozo ali nekrozo, sprostijo DNA v krvni obtok v procesu razpada celic (Slika 1). Pod fiziološkimi pogoji to DNA odstranijo fagociti in je zato količina DNA pri zdravih ljudeh v krvi majhna. V določenih procesih (vnetje, rak) pa odstranjevanje ne poteka dovolj učinkovito in ta DNA lažje potuje v krvni obtok (11). Drugi opisani mehanizem je aktivno spontano sproščanje DNA iz celic, kar je bilo potrjeno v raziskavah na celičnih kulturah, vendar mehanizem sproščanja DNA še ni znan (12). Vir cfDNA so lahko tudi cirkulirajoče tumorske celice (CTC), ki se sprostijo iz tumorja in krožijo po krvnem obtoku (Slika 1). Prav tako so lahko vir cfDNA eksosomi, membranski vezikli, ki delujejo kot prenašalci informacij iz celice izvora do prejemniške celice (Slika 1).



Slika 1: Viri cirkulirajoče DNA, ki jo lahko zajemamo s tekočinsko biopsijo (TB). Cirkulirajoča prosta DNA (cfDNA), cirkulirajoča tumorska DNA (ctDNA), cirkulirajoča tumorska celica (CTC), apoptotična celica (AC), eksosomi (EK), eritrocit (E), levkociti (L) in trombociti (T).

Splošna uporaba količine cfDNA v krvi kot diagnostični dejavnik zaenkrat še ni mogoča zaradi prevelike variacije v koncentraciji cfDNA pri zdravih osebah. Leta 2004 so bili objavljeni izsledki velike multicentrične prospektivne študije, ki je vključevala devet evropskih držav. Testirali so 1184 vzorcev krvne plazme, od tega 776 od zdravih oseb, 359 od bolnikov z rakom in 49 od bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). V študiji so dokazali velike razlike v koncentraciji DNA v krvi zdravih ljudi, poleg tega koncentracija cfDNA ni bila značilno povišana pri vseh vrstah raka, je pa bila močno povišana pri KOPB (13). Zato je nemogoče razločiti cfDNA, ki izvira iz patoloških procesov in DNA, ki se sprosti kot posledica vnetnih procesov ali obnavljanja tkiva (na primer pri hudi telesni obremenitvi). V nasprotju z rezultati te študije pa so v nekaterih študijah pokazali statistično značilne razlike v količini cfDNA med zdravimi osebami in bolniki z rakom (14, 15). Prav tako načeloma velja, da imajo bolniki z bolj napredovalo boleznijo večje količine cfDNA v krvi (16). Zaradi naštetih omejitev je bolj kot merjenje celotne količine cfDNA obetavno dokazovanje proste tumorske DNA v krvi (ctDNA; ang. circulating tumor DNA) z določevanjem somatskih mutacij v genih (npr. APC, KRAS, EGFR, PIK3CA ...), določevanje izgube heterozigotnosti ali kromosomskih aberacij, ki so značilne za tumorske celice.

Nedavno so bili v reviji *Science* objavljeni izsledki študije Cancer-SEEK, ki so jo izvedli na John Hopkins University in je vključevala 1005 bolnikov z ne-metastatskim klinično zaznavnim rakom jajčnikov, jeter, želodca, trebušne slinavke, požiralnika, debelega črevesa in danke, pljuč in dojke (17). Zasnovali so krvni test za detekcijo naštetih 8 vrst raka, ki deluje na principu določevanja cirkulirajočih proteinov in različnih mutacij v ctDNA. Pri testu so določevali nivo 8 različnih proteinov, ki so uveljavljeni tumorski označevalci, in navzočnost mutacij pri 16 genih na 2001 genomskih delih, ki so značilni za različne vrste raka. Test je dosegel občutljivost od 69 % do 98 %, odvisno od vrste raka, in specifičnost nad 99 %, kar je dober rezultat glede na to, da za večino vrst raka ne obstajajo presejalni testi za ljudi, ki nimajo povišanega tveganja. Poleg tega je test na podlagi pridobljenih podatkov lahko predvidel vrsto raka pri 83 % bolnikih. Največja omejitev študije je, da je bila ta izvedena na bolnikih z rakom in ne na širši populaciji, kot je to pri presejalnih testih. V tem primeru bi pričakovali nižjo občutljivost testa, saj bi med širšo preiskovano populacijo oboleli imeli manj napredovalo bolezen, ki še ne bi povzročala kliničnih znakov, zato bi imeli manj ctDNA in cirkulirajočih proteinov v krvi. Poleg tega so bile zdrave kontrole v testu res zdrave, pri presejanju pa bi imelo več preiskovancev vnetne ali druge bolezni, kar bi lahko povzročilo več lažno pozitivnih rezultatov kot v študiji. Da bi dokazali klinično uporabnost testa, avtorji načrtujejo novo prospektivno študijo na večji populaciji, izsledki katere bodo znani v prihodnosti.

Poleg uporabe tekočinske biopsije za diagnostične namene je trenutno bolj obetavna klinična aplikacija tekočinske biopsije za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni po radikalnem zdravljenju, saj lahko s to metodo neinvazivno določimo minimalno rezidualno bolezen (MRD; angl. minimal residual disease). Z radiološkimi metodami, ki so trenutno na voljo, namreč ne moremo ločiti med bolniki, ki so ozdravljeni in tistimi, ki imajo MRD (bolezen se jim bo ponovila). V študiji Diehl in sod. so pokazali, da lahko s spremljanjem mutacij, specifičnih za tumorske celice (APC, TP53 in KRAS) v krvi bolnikov po operaciji raka debelega črevesa in danke, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo predvidimo, pri katerih bolnikih bo prišlo do ponovitve bolezni (18). Tudi Birkenkamp-Demtröder in sod. so s študijo dokazali, da lahko s spremljanjem ctDNA v krvi bolnikov po radikalni cistektomiji določimo ponovitev bolezni IOI dan (mediana) prej, kot na podlagi kliničnih znakov (19). Vendar pa moramo

pri uporabi tekočinske biopsije za namen odkrivanja ponovitve bolezni upoštevati, da se lahko preiskovane mutacije izgubljajo ali pridobivajo nove, še posebno, če bolniki prejemajo (neo)adjuvantno kemoterapijo. Zdaj, ko imamo iz velikih študij genoma raka na voljo podatke o genih, ki so pogosto mutirani pri določenih vrstah raka, bomo lahko v prihodnosti načrtovali teste, ki bi spremljali več različnih genskih mutacij v krvi in bi lahko tako bolj zanesljivo napovedali ponovitev ali napredovanje bolezni.

Zelo uporabna klinična aplikacija tekočinske biopsije je tudi spremljanje pridobljene odpornosti proti zdravilom, saj se, žal, mnogo bolnikov pri tarčnem zdravljenju sreča z razvojem odpornosti. S hitro detekcijo razvoja odpornosti na zdravilo bi lahko bolnike zaščitili pred toksičnimi učinki zdaj že neučinkovitega zdravila, poleg tega bi to tudi zmanjšalo stroške zdravljenja. Ta aplikacija tekočinske biopsije je tudi lažje izvedljiva, saj so to običajno bolniki z bolj napredovalo boleznijo in imajo posledično v krvi načeloma več ctDNA. Raziskave kažejo, da je možno določiti razvoj odpornosti na zdravljenje s spremljanjem navzočnosti specifičnih genetskih sprememb v ctDNA že več mesecev pred radiološkimi metodami (20, 21). Možno je tudi določiti mutacije iz krvi, ki jih ni možno določiti oz. se jih ne zaznava na podlagi biopsije tkiva zaradi heterogenosti tumorja oz. tumorjev (22). Ena izmed mutacij, ki povzroča odpornost proti gefitinibu in erlotinibu pri bolnikih s pljučnim rakom, je T790M substitucija v receptorju za epidermalni rastni dejavnik EGFR. To mutacijo so sprva opazili pri bolnikih s ponovitvijo bolezni v vzorcih klasične biopsije in nato tudi potrdili z analizo vzorcev krvne plazme, kar dokazuje, da lahko nastanek odpornosti spremljamo tudi v krvi (23, 24). Naraščajoče znanje o genetskih spremembah, ki so vpletene v razvoj odpornosti proti različnim zdravilom, nam bo v prihodnje omogočilo še bolj natančno spremljanje razvoja odpornosti proti zdravilom.

Cirkulirajoča tumorska DNA (ctDNA) se lahko uporablja tudi za napoved odgovora na zdravljenje. Išče se specifične mutacije v tumorski DNA, ki so tarče za določena zdravila, kar lahko pomaga pri odločitvi za zdravljenje pri bolnikih, kjer klasična biopsija ni mogoča. Možno jo je uporabiti za določevanje mutacije BRAF pri bolnikih z melanomom, za pomoč pri odločitvi o uporabi zdravila vemurafenib (25) ali določevanju statusa KRAS, kot pomoč pri odločanju o zdravljenju s cetuximabom ali panitumumabom pri raku debelega črevesa in danke (26). Leta 2016 je Uprava ZDA za hrano in zdravila (FDA, ang. U. S. Food and Drug Administration) tudi prvič odobrila uporabo tekočinske biopsije za diagnostični test za določevanje delecije eksona 19 ali substitucijske mutacije eksona 21 (1858R) v genu EGFR, v krvi pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, z namenom odločitve o zdravljenju z inhibitorji EGFR tirozin-kinaz (erlotinibom) za bolnike, pri katerih ni mogoče pridobiti vzorca klasične biopsije (27).

Dosedanje raziskave torej potrjujejo, da je tekočinska biopsija z analizo ctDNA klinično zanimiva, vendar je trenutno njena največja ovira standardizacija, ki je pomanjkljiva že od odvzema krvi, do kvantifikacije genetskih sprememb z različnimi metodami analize DNA in na koncu tudi do analize in interpretacije dobljenih rezultatov. CtDNA je namreč zelo neobstoja in je zato standardizacija postopka odvzema krvi, kot tudi prenosa do laboratorija in izvedba analize, izredno pomembna za pridobitev verodostojnih rezultatov. Vse to predstavlja svojevrstne izzive, ki jih bo treba v prihodnje natančno opredeliti, če bomo želeli to metodo uporabljati v vsakodnevni obravnavi bolnikov.

## CIRKULIRAJOČE TUMORSKE CELICE (CTC)

Tekočinska biopsija nam omogoča tudi ocenjevanje tveganja za ponovitev ali napredovanje bolezni z določevanjem CTC v krvi

bolnikov. Tumorske celice lahko sicer neprekinjeno vstopajo v kri, vendar je velika večina celic mrtvih, saj niso sposobne preživeti brez pritrditve in interakcije z zunajceličnim matriksom. Prav tako jih v žilah lahko poškodujejo strižne sile pretoka krvi ali jih napadejo imunske celice. Majhen delež CTC uspe v žilah vseeno preživeti in ocenjuje se, da je število CTC v krvi pri napredovali bolezni približno 1 CTC na 100 milijonov krvnih celic; z drugimi besedami, najdemo lahko do 10 CTC v 10 ml bolnikove krvi (28). V zadnjih letih je postalo tudi znano, da celice, ki so zmožne tvoriti metastaze, za preživetje v krvnem obtoku potrebujejo trombocite. Trombociti se agregirajo okoli CTC in jih zaščitijo pred strižnimi silami ter imunskimi celicami, pomagajo pri epiteljsko-mezenhimskem prehodu (EMT) in na oddaljenih tkivih omogočajo adhezijo (29). Prav tako naj bi nekatere CTC potovale v celičnih skupkih in ne kot posamezne celice (29). CTC v krvi so fenotipsko različne. Lahko obdržijo karakteristike epiteljskih celic, pridobijo mezenhimski fenotip s procesom EMT, ali pa so v hibridnem epiteljskem/mezenhimskem stanju, torej izražajo oba fenotipa naenkrat. Ravno celice, ki so zmožne prehajati iz enega v drugi fenotip, so tiste, ki naj bi bile zmožne tvorbe metastaze (30, 31).

Zaradi naštetih razlik med CTC in njihovega majhnega števila v krvi, predstavljata izolacija in analiza velik tehnološki izziv. Razvija se veliko različnih metod, s katerimi lahko izoliramo CTC. Velika večina metod trenutno temelji na pozitivni selekciji na specifični površinski celični označevalec, ki je večinoma epiteljski - EpCAM (ang. epithelial cell adhesion molecule) ali cito-keratin. Sistem, ki deluje na takšen način selekcije, je sistem CELLSEARCH, ki je tudi edini odobren v FDA kot prognostični test za detekcijo CTC pri raku dojk, prostate in raku debelega črevesa ter danke (32, 33). Poleg sistema CELLSEARCH so na voljo tudi različni CTC-čipi, s katerimi lahko izoliramo celice na podlagi površinskih celičnih označevalcev (34–36). Vendar pa je takšen način selekcije primeren samo za rake epiteljskega izvora, poleg tega CTC pogosto izgubijo epiteljske označevalce s procesom EMT, zato z navedenimi metodami ne moremo izolirati vseh tipov CTC, ki krožijo po krvi. Zato se razvijajo drugačne metode, ki temeljijo na deplekciji CD45 (označevalec, značilen za levkocite) pozitivnih celic (37) ali sortiranju celic glede na velikost - sistem ScreenCell (38). V eni izmed najnovjših študij pa so razvili metodo, ki temelji na izolaciji CTC, prekritimi s trombociti, s pozitivno selekcijo na celični označevalec za trombocite CD41 v primerjavi s selekcijo na epiteljski označevalec EpCAM (39). V študiji so na bolnikih z rakom pljuč, dojk in melanomom dokazali, da obstajajo različne populacije CTC, ki so lahko kot posamezne neprekrute CTC, posamezne CTC prekrute s trombociti ali pa se nahajajo v celičnih skupkih, ki so prekriti s trombociti. Poleg tega so opazili, da CTC niso vezani samo na trombocite, temveč tudi na levkocite (39). Zelo obetaven je tudi sistem Parsortix za detekcijo CTC, kjer izolacija temelji na podlagi velikosti in kompresibilnosti celic. Izolacija poteka na mikrofluidni platformi in ne deluje na selekciji na površinski označevalec (ne potrebuje protiteles). Izolirane CTC so zbrane v kaseti velikosti objektnega stekelca za mikroskop, kjer lahko poteka nadaljnja molekularna karakterizacija na različne celične označevalce (40). Druga možnost je, da CTC izperejo in analizirajo. Število izoliranih CTC je veliko večje kot s sistemom CELLSEARCH, poleg tega so celice po izolaciji viabilne. Gojenje CTC v kulturi ex-vivo je raziskovalcem prvič uspelo letos pri metastatskem raku dojk (41). Izolacija CTC je potekala s sistemom Parsortix, ki se poteguje tudi za odobritev v FDA. Ta možnost odpira novo poglavje v personalizirani terapiji, saj obeta zdravljenje na podlagi in vitro senzitivnosti na zdravila, saj bo bolnik prejel pravo zdravilo, ob pravem času.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana skušamo slediti raziskovalnim trendom v svetu, zato v okviru prospektivne neintervencijske

raziskave AKRA, ki poteka pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk, ki prejemajo neoadjuvantno kemoterapijo, preučujemo tudi navzočnost CTC in ctDNA.

Tekočinska biopsija in analiza CTC vsekakor predstavljata prihodnost onkologije, vendar pa zaenkrat zaradi majhnega števila CTC v krvi predstavlja velik izziv za raziskovalce. V prihodnje bo treba razvijati metode, s katerimi bo mogoče določati vse tipe CTC, ki se nahajajo v krvi - epiteljske, mezenhimske in hibridne epiteljsko/mezenhimske fenotipe. Odgovoriti pa bo treba še na ključno vprašanje, in sicer, katere od teh celic so tiste, ki preživijo in so odgovorne za zasevanje v druge organe. Največ tako pričakujemo od metod, kjer bi izolirali viabilne CTC in jih prenesli na kulturo ex-vivo, kar bi omogočalo nadaljnje analize genoma tumorskih celic.

## EKSOSOMI

Eksosomi so majhni vezikli (premera 30–140 nm), obdani z membrano. Izvirajo iz multivezikularnih teles in se v zunaj-celični prostor sprostijo po fuziji s plazemsko membrano. V svoji notranjosti vsebujejo različne vrste nukleinskih kislin in/ali proteinov. Delujejo kot prenašalci informacij iz celice izvora do prejemniške celice. Eksosomi lahko potujejo v bližini celice izvora ali pa do bolj oddaljenih celic, zato se po telesu prenašajo tudi z različnimi biološkimi tekočinami. Eksosome so že zaznali v krvi, urinu, materinem mleku, pleuralnih izlivih, slini, solzah, semenski tekočini, sinovialni tekočini, plodovnici in drugih (42).

Sproščajo jih tudi tumorske celice in čeprav je njihova velikost podobna tistim iz normalnih celic, v notranjosti prenašajo višje koncentracije proteinov, mRNA in mikro RNA (miRNA), ki lahko v ciljnem tkivu spremenijo mikrookolje ter tako pomagajo pri metastatskem procesu (43, 44). V študiji in vitro so v eksosomih zaznali mutacijo EGFR, kar kaže na to, da tumorske celice svojo DNA izločajo v eksosomih in so zato primerni kandidati za določevanje mutacijskega statusa tumorja (45). V mnogih študijah so tudi pokazali, da eksosomi iz tumorskih celic po različnih telesnih tekočinah prenašajo miRNA, ki regulira izražanje številnih genov (42).

Čeprav preučevanje vsebine eksosomov postaja vedno bolj zanimivo, pa trenutno ni na voljo dovolj študij, da bi lahko določili njihovo uporabnost v klinični praksi, prav tako ni na voljo še noben potrjen test za uporabo v klinični praksi. V prihodnje lahko pričakujemo razvoj novih metod za izolacijo in karakterizacijo eksosomov, prav tako pa izvedbo večjih kliničnih študij, ki bi lahko razjasnile, ali se bo eksosome iz telesnih tekočin v prihodnosti lahko uporabljalo za diagnozo, napoved progressa bolezni ali usmerjanje zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

Tekočinska biopsija postaja čedalje pomembnejše orodje na področju personalizirane medicine, saj je minimalno invazivna in zato omogoča, da jo lahko izvedemo večkrat kot klasično biopsijo, kar omogoča, da bolnika spremljamo bolj natančno daljše časovno obdobje. Vendar pa bo metode za uspešno uvedbo v klinično prakso treba predvsem standardizirati, kar lahko pričakujemo v prihodnjih letih.

## LITERATURA

1. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: Historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47:191–197.
2. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366:883–892.
3. Hompes D, Ruers T. Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:737–746.
4. Robertson EG, Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: The real story! *Clin Radiol* 2011; 66:1007–1014.
5. Pitamic S. Vse večji potencial metod tekoče biopsije. *Medicina danes* 2018; 34–35.
6. Mandel P, Metais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; 142:241–243.
7. Koffler D, Agnello V, Winchester R, Kunkel HG. The occurrence of single-stranded DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus and other diseases. *J Clin Invest* 1973; 52:198–204.
8. Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic Characteristics of the DNA Found in the Plasma of Cancer Patients. *Oncology* 1989; 46:318–322.
9. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350:485–487.
10. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10:472–484.
11. Pisetsky DS, Fairhurst A-M. The origin of extracellular DNA during the clearance of dead and dying cells. *Autoimmunity* 2007; 40:281–284.
12. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, Olson-Sand A, Anker P. About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2001; 313:139–42.
13. Gormally E, Hainaut P, Caboux E, Airoidi L, Autrup H, Malaveille C, et al. Amount of DNA in plasma and cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer* 2004; 111:746–749.
14. Catarino R, Ferreira MM, Rodrigues H, Coelho A, Nogal A, Sousa A, et al. Quantification of Free Circulating Tumor DNA as a Diagnostic Marker for Breast Cancer. *DNA Cell Biol* 2008; 27:415–421.
15. Hashad D, Sorour A, Ghazal A, Talaat I. Free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. *J Clin Lab Anal* 2012; 26:467–72.
16. Heitzer E, Perakis S, Geigl JB, Speicher MR. The potential of liquid biopsies for the early detection of cancer. *Precis Oncol* 2017; 1:36.
17. Cohen AJD, Li L, Wang Y, Thorburn C, Danilova L, Douville C, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 324:71–10.
18. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14:985–990.
19. Birkenkamp-Demtröder K, Christensen E, Nordentoft I, Knudsen M, Taber A, Høyer S, et al. Monitoring Treatment Response and Metastatic Relapse in Advanced Bladder Cancer by Liquid Biopsy Analysis. *Eur Urol* 2018; 73:535–540.
20. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012; 486:532–6.
21. Diaz Jr LA, Williams RT, Wu J, Kinde I, Hecht JR, Berlin J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012; 486:537–540.
22. Forshev T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, Tsui DWY, Kaper F, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012; 4:136ra68.
23. Nakamura T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, Sato A, Komiya K, Kobayashi N, et al. Application of a highly sensitive detection system for epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1369–81.
24. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17:7808–15.
25. Santiago-Walker A, Gagnon R, Mazumdar J, Casey M, Long G V., Schadendorf D, et al. Correlation of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2016; 22:567–574.
26. Trojan J, Klein-Scory S, Koch C, Schmiegel W, Baraniskin A. Clinical Application of Liquid Biopsy in Targeted Therapy of Metastatic Colorectal Cancer. *Case Rep Oncol Med* 2017; 2017:6139634.
27. Kwapisz D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer? *Ann Transl Med* 2017; 5:46.
28. Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28:130–134.
29. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 2017; 168:670–691.
30. Jolly MK, Mani SA, Levine H. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotype(s): The “fittest” for metastasis? *Biochim Biophys Acta* 2018; 1870:151–157.
31. Hong Y, Fang F, Zhang Q. Circulating tumor cell clusters: What we know and what we expect (Review). *Int J Oncol* 2016; 49:2206–2216.
32. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connolly MC, Rao C, et al. Tumor Cells Circulate in the Peripheral Blood of All Major Carcinomas but not in Healthy Subjects or Patients With Nonmalignant Diseases. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6897–6904.
33. Wang L, Balasubramanian P, Chen AP, Kummar S, Evrard YA, Kinders RJ. Promise and limits of the CellSearch platform for evaluating pharmacodynamics in circulating tumor cells. *Semin Oncol* 2016; 43:464–75.

34. Thege FI, Lannin TB, Saha TN, Tsai S, Kochman ML, Hollingsworth MA, et al. Microfluidic immunocapture of circulating pancreatic cells using parallel EpCAM and MUC1 capture: characterization, optimization and downstream analysis. *Lab Chip* 2014; 14:1775–84.
35. Nagrath S, Sequist L V., Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Ulkus L, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007; 450:1235–1239.
36. Maheswaran S, Sequist L V., Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura C V., et al. Detection of Mutations in EGFR in Circulating Lung-Cancer Cells. *N Engl J Med* 2008; 359:366–377.
37. Wu S, Liu Z, Liu S, Lin L, Yang W, Xu J. Enrichment and enumeration of circulating tumor cells by efficient depletion of leukocyte fractions. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:243–51.
38. Desitter I, Guerrouahen BS, Benali-Furet N, Wechsler J, Jänne PA, Kuang Y, et al. A new device for rapid isolation by size and characterization of rare circulating tumor cells. *Anticancer Res* 2011; 31:427–41.
39. Jiang X, Wong KHK, Khankhel AH, Zeinali M, Reategui E, Phillips MJ, et al. Microfluidic isolation of platelet-covered circulating tumor cells. *Lab Chip* 2017; 17:3498–3503.
40. Hvichia GE, Parveen Z, Wagner C, Janning M, Quidde J, Stein A, et al. A novel microfluidic platform for size and deformability based separation and the subsequent molecular characterization of viable circulating tumor cells. *Int J Cancer* 2016; 138:2894–2904.
41. Zhang Q, Zhang Y, Flaum LE, Helfand B, Gerratana L, Gradishar W, et al. A novel ex vivo culture workflow to enrich and expand circulating tumor cells (CTCs) from patients with stage III/IV breast cancer (BCa). *Proceedings: AACR Annual Meeting 2018; Chicago, IL, 2018; 78:LB-370-LB-370*.
42. Halvaei S, Daryani S, Eslami-S Z, Samadi T, Jafarbeik-Iravani N, Bakhshayesh TO, et al. Exosomes in Cancer Liquid Biopsy: A Focus on Breast Cancer. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2018; 10:131–141.
43. Grange C, Tapparo M, Collino F, Vitillo L, Damasco C, Deregibus MC, et al. Microvesicles Released from Human Renal Cancer Stem Cells Stimulate Angiogenesis and Formation of Lung Premetastatic Niche. *Cancer Res* 2011; 71:5346–5356.
44. Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; 18:883–91.
45. Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014; 24:766–769.

# Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom

## Reccomendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

Hočevar Marko<sup>1</sup>, Strojjan Primož<sup>1</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Reberšek Martina<sup>1</sup>, Boc Marko<sup>1</sup>, Perić Barbara<sup>1</sup>, Luzar Boštjan<sup>2</sup>, Pižem Jože<sup>2</sup>, Blatnik Olga<sup>1</sup>, Karner Katarina<sup>1</sup>, Bremec Tomi<sup>3</sup>, Ručigaj Planinšek Tanja<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izred. prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mhocevar@onko-i.si

Poslano / Received: 28.7.2018

Sprejeto / Accepted: 22.8.2018

doi:10.25670/oi2018-021on

### POVZETEK

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

Približno 25 % melanomov vznikne v predobstojećem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane de novo. Dejavnike tveganja za nastanek melanoma delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija. Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem, neuporabo solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Pri prepoznavanju melanoma nam je v pomoč metoda ABCDE: A (asimetrija, angl. asymmetry), B (rob, angl. border), C (barva, angl. colour), D (premer, angl. diameter), E (spreminjanje, angl. evolution). Na melanom posumimo, ko je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja.

Ker je nastanek melanoma povezan z delovanjem UV-žarkov (predvsem pri intermitentnem, občasnem sončenju in sončnih opeklinah), sta pomembni fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba zaščitnih krem. Samopregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlolasih in pegastih rdečelascih. Ljudje s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi potrebujejo redne dermatološke preglede, saj je pri njih

doživljenjsko tveganje za nastanek melanoma 2- do 30-odstotno. Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi metode ABCDE za opazovanje nepravilnosti pigmentirane kožne lezije.

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po klasifikaciji TNM, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika debelina primarnega tumorja in ulceracija. Prognoza bolnikov s tumorji T1a (debelina < 0,8 mm, brez ulceracije) je zelo dobra (5-letno preživetje je 92,7-odstotno).

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

Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Izvedemo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 0,8 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami naredimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože, odstranitev le posameznih bezgavk ni dopustna. Primer-nost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri dimeljnih bezgavkah, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih).

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja takrat,

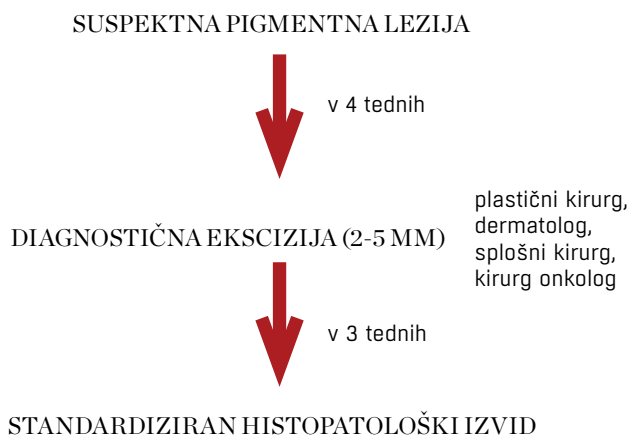


ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, nevrotropni melanom). Področja bezgavčnih lož postoperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, preraščanje ovojnice). Paliativno obsevanje zasevkov je prav tako pomembno, saj zmanjša simptome bolezni.

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

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

Slika 1: Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo



V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:

Kategorija 1 – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni;

Kategorija 2A – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje;

Kategorija 2B – delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje;

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila.

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

## UVOD

Melanom je maligni tumor, ki nastane zaradi maligne preobrazbe melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). V času, ko se incidenca številnih malignomov zmanjšuje, incidenca melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %. Melanom predstavlja približno 5 % vseh kožnih rakov, odgovoren

je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Predstavlja pomembno zdravstveno, družbeno in ekonomsko breme.

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

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

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

Leta 2015 je bilo v Sloveniji registriranih 591 novih primerov invazivnih melanomov kože.

## PREVENTIVNI UKREPI

Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem (ustrezna oblačila, pokrivala, sončna očala, nanos zaščitnih krem, ki ščitijo pred UV-žarki A in B, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporabo solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Samopregledovanje je izjemnega pomena, saj približno 75 % primerov melanoma odkrijejo bolniki sami ali njihovi bližnji. Ljudje, ki imajo več kot 50 melanocitnih nevusov, oz. ljudje, pri katerih smo odkrili atipične melanocitne nevuse, potrebujejo redne letne kontrolne preglede pri dermatologu.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA

Vzroki za nastanek melanoma so multifaktorski. Dejavnike tveganja delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija.

### Genetska nagnjenost (družinski melanom)

Do 10 % bolnikov z melanomom ima genetsko nagnjenost za njegov nastanek. Najpogostejša je mutacija v tumor-supresorskem genu za od ciklina odvisni kinazni zaviralec 2A (angl. cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A), ki se nahaja na kromosomu 9 (9p21), redkejša je mutacija v protoonkogenu za od ciklina odvisni kinazi 4 (angl. cyclin-dependent kinase 4, CDK4) na kromosomu 12 (12q13). Bolniki z genetsko nagnjenostjo za nastanek melanoma navadno zbolijo pred 40. letom starosti, imajo multiple primarne melanome ali displastične melanocitne nevuse.

### Ultravijolično sevanje

Najpomembnejši zunanji dejavnik tveganja za nastanek melanoma je izpostavljenost ultravijoličnemu (UV) sevanju zaradi njegovega genotoksičnega učinka. UV-žarki A posredno poškodujejo DNA, celične membrane in encime prek tvorbe reaktivnih kisikovih spojin. UV-žarki B poškodujejo DNA neposredno s tvorbo pirimidinskih dimerov. Tako žarki A kot B delujejo imunosupresivno.

Intermitentna prekomerna izpostavljenost UV-sevanju in sončne opekline z mehurji, zlasti v otroški dobi, predstavljajo glavne dejavnike tveganja za nastanek melanoma. Tveganje za melanom med drugim povečujeta tudi uporaba solarijev in fotokemoterapija (PUVA).

## Melanocitni nevusi

Povečano tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s številnimi melanocitnimi nevusi, ljudje z melanomom v družini, tisti, ki so v preteklosti že imeli melanom, in ljudje z atipičnimi melanocitnimi nevusi. Približno 25 % melanomov vznikne v preobstojećem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane de novo. Večina melanomov je sporadičnih.

Večje število melanocitnih nevusov je povezano z večjim tveganjem za nastanek melanoma, ki se razlikuje glede na število, velikost in vrsto melanocitnih nevusov. Po nekaterih podatkih naj bi imeli ljudje z več kot 100 melanocitnimi nevusi sedemkrat večje tveganje za nastanek melanoma kot ljudje s posameznimi melanocitnimi nevusi.

Atipični melanocitni nevus je večinoma večji od 6 mm, v ravni kože, neenakomerno pigmentiran, nepravilnih, asimetričnih ali zabrisanih robov. Prisotnost petih atipičnih melanocitnih nevusov približno šestkrat poveča tveganje za nastanek melanoma. Posamezniki s tako imenovanim sindromom atipičnih melanocitnih nevusov imajo številne atipične melanocitne nevuse in melanocitne nevuse na neobičajnih mestih (lasišče, dojki, zadnjica). Omenjeni fenotip predstavlja visok dejavnik tveganja za nastanek melanoma (20-kratni).

Večje tveganje za nastanek melanoma (3- do 18-odstotno) predstavljajo tudi veliki oz. gigantski (premer > 20 cm) kongenitalni melanocitni nevusi.

## Fototip kože

Belopolte ljudi glede na sposobnost tvorbe zaščitnega pigmenta melanina in glede na občutljivost kože na sončne žarke delimo v štiri skupine oziroma fototipe. Večje tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s fototipom kože I in II (svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, pegasti, modrooki). Ljudje z omenjenima fototipoma ob izpostavljenosti soncu ne porjavijo (zlasti fototip I), ampak jih opeče.

## Nemelanomski rak kože

K nemelanomskemu raku kože prištevamo bazalnocelični in ploščatocelični karcinom, ostale vrste kožnih rakov v tej skupini so redkejšje. Približno štirikrat večje tveganje za razvoj melanoma predstavlja predhodno odkrit nemelanomski rak kože.

## Imunosupresija

Večje tveganje za nastanek melanoma imajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli imunosupresivno zdravljenje.

## Genodermatoze

Genodermatoze so skupina prirojenih bolezni z značilno prizadetostjo kože, kjer gre praviloma za spremembo enega gena, okoljski dejavniki pa so manj pomembni. V primerjavi z zdravo populacijo se melanom v sklopu nekaterih genodermatoz pojavlja veliko pogosteje (pigmentna kseroderma, okulokutani albinizem).

## STADIJI KOŽNEGA MELANOMA

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

Leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual sledi že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma, a prinaša tudi številne novosti. Skupina tumorjev debeline < 1 mm po Breslowu je v 8. izdaji razdeljena na tumorje T1a debeline < 0,8 mm, brez ulceracije, in tumorje T1b debeline < 0,8 mm, z ulceracijo, ali debeline 0,8–1,0 mm, ne glede na prisotnost ulceracije. Število mitoz v tokratni izdaji ni vključeno v klasifikacijo tumorjev T1, a ostaja pomemben dejavnik razlikovanja prognostičnega pomena tumorjev T1–T4 in mora biti vedno navedeno v patohistološkem izvidu. Prav tako mora biti vedno opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, tj. odsotnost intaktnega epidermisa nad primarnim tumorjem s spremljajočimi reaktivnimi spremembami, ki ostaja eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov bolezni. Tudi tokratna izdaja ne vključuje globine invazije po Clarku, ki pa mora biti navedena v patohistološkem izvidu.

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

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

Ena pomembnejših novosti 8. izdaje je tudi uvedba dodatne skupine za uvrstitev bolnikov z zasevki centralnega živčnega sistema (CŽS), saj imajo ravno ti bolniki slabšo prognozo v primerjavi z drugimi mesti oddaljenih zasevkov. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d. Tudi v tej izdaji nivo serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, a zvišane vrednosti ne opredelimo več z oznako M1c, temveč jo označimo kot podskupino posameznih opredelitev oddaljenih zasevkov. Normalne vrednosti LDH označimo z 0, povišano vrednost serumskega LDH pa z 1. Vse bolnike z oddaljenimi zasevki lahko zdaj razvrstimo glede na anatomsko lokacijo zasevkov in vrednost LDH. V tabeli 1 je prikazana opredelitev kožnega melanoma po klasifikaciji TNM.

Tabela 1: Klasifikacija TNM kožnega melanoma

T klasifikacija	PRIMARNI TUMOR	
	Debelina	Ulceracija
Tx		
(primarnega tumorja ni mogoče oceniti)		
T0 (primarnega tumorja ni - origo ignota)		
T1	≤ 1,0 mm	neopredeljena ali neznana
T1a	< 0,8 mm	ne
b	< 0,8	
0,8 - 1,0 mm		da
z ali brez ulceracije		
T2	> 1,0 - 2,0 mm	neopredeljena ali neznana
T2a	> 1,0 - 2,0 mm	ne
b	> 1,0 - 2,0 mm	da
T3	> 2,0 - 4,0 mm	neopredeljena ali neznana
T3a	> 2,0 - 4,0 mm	ne
b	> 2,0 - 4,0 mm	da
T4	> 4,0 mm	neopredeljena ali neznana
T4a	> 4,0 mm	ne
b		da

Tabela 1: Klasifikacija TNM kožnega melanoma

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

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

V tabeli 2 so prikazani klinični in patološki stadiji kožnega melanoma.

Tabela 2: Stadiji kožnega melanoma

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

## ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih stadija 0 in IA ni treba opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav. Potreben je pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji.

Operater (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog), ki je opravil diagnostično ekscizijo, mora ob seznanitvi bolnika z diagnozo (prvi pregled po eksciziji) opraviti tudi klinični pregled regionalnih bezgavk.

Zamejitvene preiskave (UZ bezgavčne lože, citološko punkcijo, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) so potrebne le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IB in II je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (kirurg onkolog), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke, mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk.

Zamejitvene preiskave: UZ bezgavčne lože, citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IIIA razmislimo o PET-CT (CT prsnega koša/abdomna). Pri tem upoštevamo prognozo bolezni in

načrtovano dodatno zdravljenje (aktivno spremljanje regionalnih bezgavk z UZ na 3 do 12 mesecev ali disekcija področnih bezgavk). Odločitev o tem sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Pri bolnikih stadija IIIB in IIIC opravimo PET-CT brez/z MR možganov s kontrastom. Namesto PET-CT lahko opravimo CT prsnega koša, abdomna in medenice, s kontrastom. Preiskave morajo biti opravljene do operativnega posega, do katerega lahko minejo največ 4 tedni (radikalna limfadenektomija, kirurška ekscizija, ILP) ali do drugega zdravljenja (obsevanje, sistemsko zdravljenje).

Pri asimptomatskih bolnikih stadija IIID in IV poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MR možganov, s kontrastom.

Dodatno slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, rtg...).

## PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom je odvisno od stadija bolezni in je različno med različnimi državami. V tabeli 3 je prikazano 5-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji.

Tabela 3: Relativno 5-letno preživetje bolnikov z melanomom, v Sloveniji

	1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014
Moški	48,2 %	58,8 %	75,8 %	73,8 %	81,7 %	83,2 %
Ženske	66,9 %	70,0 %	78,5 %	83,2 %	86,3 %	90,0 %

Izboljšanje preživetja lahko po obdobjih razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem in večjo osveščenostjo prebivalstva.

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na bolnika (starost in spol) in na primarni tumor (debelina po Breslowu, ulceracija, število mitoz/mm<sup>2</sup>). Prisotnost regionalnih zasevkov za polovico zmanjša preživetje bolnikov, vendar je skupina bolnikov

z regionalno napredovalo obliko bolezni zelo heterogena glede na tumorsko breme (velikost in število regionalnih zasevkov) s preživetji med 20 do 70 %. Dolgotrajno preživetje bolnikov s sistemskim razsojem je nižje od 10 %.

Preživetje slovenskih bolnikov glede na stadij je predstavljeno v naslednji tabeli.

Tabela 4: Eno-, tri- in petletno opazovano preživetje glede na stadij melanoma, Slovenija, obdobje 2011–2016

Stadij UICC	Število bolnikov	1-letno preživetje 95 % IZ	3-letno preživetje 95 % IZ	5-letno preživetje 95 % IZ
Vsi stadiji	4435	95,1 (94,5–95,7)	87 (85,9–88,1)	81,2 (79,7–82,6)
0	1199	98,7 (98,0–99,3)	96,2 (95,0–97,4)	92,9 (91,0–94,9)
I A	952	99,2 (98,6–99,7)	96,0 (94,6–97,4)	92,7 (90,4–95,0)
I B	830	99,2 (98,5–99,8)	96,0 (94,5–97,5)	91,7 (89,3–94,2)
II A	263	98,1 (96,5–99,8)	87,1 (82,8–91,6)	80,3 (74,6–86,6)
II B	245	93,5 (90,4–96,6)	74 (68,2–80,3)	62,8 (56,3–71,2)
II C	165	86,0 (80,9–91,5)	58,0 (50,4–66,8)	43,3 (34,3–54,6)
IIIA	78	98,7 (96,3–100)	86,2 (77,6–95,8)	72,0 (59,4–87,2)
IIIB	136	94,1 (90,1–98,1)	68,4 (60,2–77,8)	41,3 (31,0–56,2)
IIIC	84	77,3 (68,9–86,8)	34,6 (24,5–49,0)	18,1 (7,1–46,4)
IV	62	48,4 (37,4–62,6)	31,0 (20,9–46,1)	11,4 (9,7–20)

## STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisna (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben korekten patohistološki izvid. Standardni izvid v sinoptični obliki je obvezen za vse ustanove, ki zdravijo bolnike z malignim melanomom, in je predstavljen v tabeli 7.

## PRIMARNI TUMOR

Tabela 5. Kirurška patologija – standardizirani izvid za primarni melanom in za regionalne bezgavke

### I. Lokacija:

- glava in vrat
  - skalp
  - čelo
  - obraz
  - veka
  - nos
  - ustnica
  - brada
  - uhelj/sluhovod
  - vrat
- trup
  - rama
  - aksila
  - prsni koš
  - hrbet
  - dojka (brez areole)
  - areola/bradavica dojke
  - trebuh
  - popek
  - glutealno
- anogenitalna regija
  - anus
  - ženska spolovila
  - penis
  - glans
  - skrotum
- roka
  - nadlaket
  - komolec
  - podlaket
  - zapestje
  - dlan
  - prst na roki
- noga
  - stegno
  - koleno
  - golen
  - gleženj
  - stopalo
  - prst na nogi

### 2. Način odvzema:

- ekscizija
- incizijska biopsija
- punch biopsija
- shaving
- drugo: \_\_\_\_\_ (navedi)

### 3. Tip:

- površinsko rastoči
- lentigo maligna
- nodularni
- akralni lentiginozni
- dezmozoplastični (nevroidni)
- nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben modremu nevasu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugo: \_\_\_\_\_ (navedi: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični ...)

### 4. Nivo invazije po Clarku:

- II
- III
- IV
- V

### 5. Globina invazije po Breslowu:

- globina invazije \_\_\_\_ mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalko. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0,44 mm zaokrožimo na 0,4 mm, debelino 1,25 mm na 1,3 mm.)

### 6. Radialna rast:

- Ne
- Prisotna:
  - površinsko rastočega tipa
  - tipa lentigo maligna
  - akralnega lentiginoznega tipa
  - neopredeljenega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

### 7. Vertikalna rast:

- Ne
- Prisotna:
  - epiteloidnoceličnega tipa
  - vretenastoceličnega tipa
  - mešanoceličnega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

### 8. Ulceracija:

- Ne
- Prisotna
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

## 9. Pigmentacija:

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

## 10. Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju:

- Odsotna
- Fokalna ali multifokalna v tumorju ('Non-brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju – fokalno ali multifokalno)
- Difuzna v tumorju ('Brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija tumorja)

## 11. Regresija:

- Ne
- Prisotna
- Prisotna, največje debeline \_\_\_\_\_ mm (navedi, če debelina regresije presega globino invazije po Breslowu)

12. Število mitoz/1 mm<sup>2</sup> (le za melanome v vertikalni fazi rasti, ocenjujemo le mitoze v invazivni komponenti):

- Ni mitoz
- Na 1 mm<sup>2</sup> tumorja je .... mitoz. (Izrazimo s celim številom. Mitoze preštejemo v predelu, kjer jih je največ.)

## 13. Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

- Ne
- Prisotna tumorska limfangioza.
- Prisotna je venska invazija.
- Vaskularne invazije ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

## 14. Perinevralna invazija:

- Ne
- Prisotna

## 15. Satelitski mikroinfiltrati:

- Ne
- Prisotni
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

## 16. Spremljajoči melanocitni nevus:

- Ne
- Prisoten:
  - displastični
  - običajni
  - kongenitalni
  - drugo: \_\_\_\_\_ (navedi)

## 17. Stranski kirurški robovi:

- Niso tumorsko infiltrirani
  - oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba \_\_\_\_\_ mm (v milimetrih na eno decimalko)
- Tumor sega v stranski kirurški rob.
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

## 18. Globoki kirurški rob:

- Ni tumorsko infiltriran
  - oddaljenost od globokega kirurškega roba \_\_\_\_\_ mm
- Tumor sega v globoki kirurški rob.
- Globokega kirurškega roba ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)

## 19. Koža zunaj tumorja:

- Brez posebnosti
- V koži zunaj tumorja je:
  - melanocitni nevus \_\_\_\_\_ (navedi vrsto)
  - aktinična keratoza
  - solarna elastoza
  - drugo: \_\_\_\_\_ (navedi)

## 20. Stadij primarnega tumorja (pT):

- pT1 (globina invazije  $\leq$  1 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije < 0,8 mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije < 0,8 mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije 0,8–1,0 mm, z/brez ulceracije)
- pT2 (globina invazije > 1,0–2,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina invazije > 1,0–2,0 mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije > 1,0–2,0 mm, z ulceracijo)
- pT3 (globina invazije > 2,0–4,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT3a (globina invazije > 2,0–4,0 mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije > 2,0–4,0 mm, z ulceracijo)
- pT4 (globina invazije > 4 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT4a (globina invazije > 4,0 mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije > 4,0 mm, z ulceracijo)

## PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE

Fiksirano bezgavko izmerimo v treh dimenzijah, prerežemo vzdolžno na polovico prek hilusa in opišemo rezno ploskev (barva, zamaščenost, morebitna obarvanost z barvilom, prisotnost sumljivih sprememb ...). Bezgavke, večje od 1 cm v najmanjši dimenziji, narežemo še na ustrezno število paralelnih rezin.

Vsako polovico bezgavke, obrnjeno na rezno ploskev, položimo v kaseto. Če je rezin več, patolog makroskopsko presodi, na katero od reznih ploskev bo bezgavko obrnil.

Naslednji dan v laboratoriju odrežejo ter s hematoksilinom in eozinom pobarvajo prve rezine bezgavk. Patolog jih pregleda. Če odkrije zasevek, po presoji naroči dodatne globlje rezine in/ali imunohistokemična barvanja. Če v prvih rezinah ni zasevka, v laboratoriju odrežejo in pobarvajo zaporedne rezine debeline 1 um po naslednjem protokolu:

2. S100
3. H&E
4. S100
5. H&E
6. HMB45
7. H&E
8. S100.

H&E pomeni standardno barvanje s hematoksilinom in eozinom. S100 in HMB45 sta imunohistokemični barvanji. Na prvo stekelce, pobarvano s S100, in na stekelce, pobarvano s HMB45, v laboratoriju odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

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

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

Če v po protokolu pregledanih bezgavkah ni prepričljivega zasevka, so pa za zasevek sumljive spremembe, patolog po presoji naroči dodatne globlje reze in barvanja.

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

## PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

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

Disekcije bezgavk praviloma narezujemo nefiksirane. Iz maščevja natančno in previdno izoliramo vse vozličke, ki bi lahko bili bezgavke. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo površino in morebitno rezno ploskev.

Vse izolirane vozličke položimo v tkivne kasete. Vozličke, večje od 0,5 cm v najmanjšem premeru, prerežemo na polovico oz. na ustrezno število rezin in jih položimo v ustrezno število kaset.

Metastatske bezgavke in pakete metastatskih bezgavk prečno

narežemo in od vzamemo reprezentativne vzorce. Od vzamemo vzorce z mest, suspektnih za ekстранodalno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekстранodalnega širjenja, od vzamemo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Ko izoliramo zelo malo bezgavk oz. sploh ne identificiramo bezgavk, od vzamemo ustrezno število naključnih vzorcev maščevja.

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

## DIAGNOZA MELANOMA KOŽE

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

Pri kliničnem pregledu nam je v pomoč metoda ABCDE: **A** (angl. asymmetry), **B** (angl. border), **C** (angl. colour), **D** (angl. diameter), **E** (angl. evolution). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja. Omenjena metoda nam je v pomoč pri odkrivanju najpogostejših tipov melanoma — površinsko rastočega melanoma in lentigo maligna melanoma.

Preprosto pomagalo pri odkrivanju melanoma je tudi t. i. znak »grdega račka«. Pomeni pigmentno lezijo, ki je bistveno drugačna od drugih.

## DERMATOSKOPIJA (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija kože)

Dermatoskopija je neinvazivna diagnostična metoda za opazovanje pigmentnih in nepigmentnih kožnih lezij. Omogoča nam opazovanje številnih struktur v kožnih lezijah, ki jih s prostim očesom ne vidimo.

Dermatoskop je sestavljen iz leče z desetkratno povečavo in sistemom za osvetlitev. Pri klasični (kontaktni) dermatoskopiji moramo na opazovani predel nanesti tanko plast kontaktne tekočine (mineralno olje, alkohol, vodo, ultrazvočni gel), ki prepreči odboj svetlobe s površine kože. Novejši dermatoskopi z uporabo polarizirajočih filtrov odstranijo odboj svetlobe s površine kože, zato uporaba kontaktne tekočine ni potrebna. Digitalna dermatoskopija omogoča računalniško shranjevanje dermatoskopskih slik in njihovo primerjavo.

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

Obstajajo številni algoritmi za prepoznavanje melanoma, vendar večina od njih zahteva dobro znanje dermatoskopije in veliko izkušenj. Najpreprostejši algoritem je t. i. tritočkovni seznam (angl. three point checklist), ki upošteva tri merila: asimetričnost lezije, nepravilna pigmentna mreža in struktura modro-bele barve. Če ugotovimo vsaj dve od naštetih meril, je treba lezijo izrezati in histopatološko pregledati.

Glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermatoskopija, ne smemo mimo dejstva, da približno



10 % melanomov nima tipičnih dermatoskopskih značilnosti. Vsled temu dermatoskopija ne sme in ne more spremeniti klinične odločitve o biopsiji ali eksciziji sumljive kožne lezije, zlasti, če obstajajo anamnestični podatki o hitri spremembi lezije, kljub odsotnosti specifičnih dermatoskopskih meril.

Zlati standard za dokončno diagnozo predstavlja histopatološka preiskava.

## KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA

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

**Površinsko rastoči melanom** (angl. superficial spreading melanoma, SSM) je najpogostejši podtip in predstavlja približno 70 % vseh melanomov. Povezan je z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na nogah, pri moških na hrbtu. Vrh pojavljanja je med 40. in 60. letom starosti. Lahko se pojavi de novo ali iz predobstoječega melanocitnega nevusa.

**Lentigo maligna melanom** (LMM) predstavlja 4–10 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja na koži glave in vratu pri starejših od 65 let. Do prehoda lentigo maligna (melanom in situ) v lentigo maligna melanom (invazivni melanom) lahko preteče 10–15 let.

**Nodularni melanom** predstavlja približno 15 % vseh melanomov in je povezan z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom, predvsem na trupu in okončinah, pogosteje pri moških. Zanj je značilna vertikalna rast, pogosto je ulceriran in v približno polovici primerov amelanotičen.

**Akralni lentiginozni melanom** (ALM) predstavlja približno 5 % vseh melanomov pri belcih. Najpogosteje ga odkrijemo po 60. letu starosti. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog.

Med redkejše vrste melanoma uvrščamo dezmodoplastični melanom, nevoidni melanom, spitzoidni melanom in maligni modri nevus.

## ZDRAVLJENJE

### KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

#### Biopsija pigmentne lezije

Biopsijo naredimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo, če lezija ni zelo sumljiva za melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka potrditev.

Biopsija pigmentne lezije naj bo ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2–5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2–5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanom in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu.

Samo izjemoma lahko naredimo incizijsko ali "punch" biopsijo pri velikih suspektih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu). Pri tem moramo biti pozorni, da naredimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da ta zajema celotno debelino kože ter pigmentne lezije.

Biopsijo suspektne pigmentne lezije v lokalni anesteziji opravi

plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog najkasneje v štirih tednih po postavitvi klinične diagnoze. Bioptični material mora biti poslan na histopatološko preiskavo, ki mora biti narejena najkasneje v treh tednih.

### Kirurško zdravljenje primarnega melanoma

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško – ekscizija celotne lezije z varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih vsaj 1 cm (Kategorija I). Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih raziskav.

Tabela 8: Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanom in situ	5 mm (Kategorija 2A)
pT1	0 - 1 mm	1 cm (Kategorija 1)
pT2	1 - 2 mm	1 - 2 cm (Kategorija 1)
pT3–4	> 2 mm	2 cm (Kategorija 2A)

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočeni varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarna ekscizija in morebitna reekscizijo običajno potekata v lokalni infiltrativni anesteziji.

Ekscizijo primarnega melanoma do priporočenega varnostnega roba opravi pri bolnikih stadija 0 in IA plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog čim prej oz. najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IB–IIC eksciziji primarnega melanoma večinoma sledi biopsija varovalne bezgavke. Opravi jo kirurg onkolog, najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IIIB je poleg ekscizije primarnega melanoma potrebna še terapevtska disekcija bezgavčnih lož (Kategorija I) in jo opravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

### Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Bezgavke z zasevki lahko diagnosticiramo klinično (palpacija/UZ in citološka punkcija) ali pa s pomočjo biopsije varovalne bezgavke, ko je tumorska masa zasevkov premajhna, da bi jih zaznali klinično. V tem primeru govorimo o klinično okultnih zasevkih. Debelejši kot je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah.

### Biopsija bezgavke

Pri vseh bolnikih z melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna biopsija bezgavke. Napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citološko preiskavo dobljenih celic. Samo izjemoma lahko naredimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontamina-

cijo in s tem lokalno ponovitev bolezni. Ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo vedno kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in v primeru pozitivnega rezultata tudi takojšnjo terapevtsko disekcijo. Negativna citološka preiskava ne izključuje zasevkov v klinično sumljivih področnih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih z melanomom in klinično neprizadetimi področnimi bezgavkami je postopek odvisen od verjetnosti zasevkov v bezgavkah.

Pri bolnikih stadija 0 in IA (tumorji T1a) je ta verjetnost nižja od 5–10 %, zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna.

Bolnikom s stadijem IB (tumorji T1b) predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke in pretehtamo prednosti ter slabosti posega ob dobri prognozi bolezni.

Bolnikom, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm, predlagamo biopsijo varovalne bezgavke. Bolnik mora pri tem dobiti jasno informacijo o prednostih (najpomembnejša prognostična informacija in s tem najnatančnejša zamejitev bolezni) in neželenih posledicah (5- do 10-odstotno možnost infekta, seroma, limfedema, krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije) takšnega posega.

Biopsijo varovalne bezgavke opravi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma.

### Disekcija področnih bezgavčnih lož

Je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo na podlagi števila odstranjenih bezgavk. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

V primeru metastatskih bezgavk v obušni slinavki je treba superficialno parotidektomijo vedno kombinirati z ustrezno vratno disekcijo (glede na lego primarnega tumorja).

Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk, ko PET-CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. O ingvino-iliakalno obturatorni disekciji razmislimo tudi v primeru (Kategorija 2B):

- pozitivne Cloquetove bezgavke,
- klinične prizadetosti ingvinalnih bezgavk,
- prizadetosti  $\geq 3$  ingvinalnih bezgavk.

Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve, še zlasti pogoste so v področju vratu.

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

Pri klinično ugotovljenih metastatskih bezgavkah brez sistemskega razsoja je disekcija področnih bezgavk zdravljenje izbora (Kategorija 1).

Pri bolnikih s pozitivno biopsijo varovalne bezgavke (klinično okultne metastatske bezgavke) pa je možno aktivno spremlja-

nje (UZ regionalnih bezgavk na 3–12 mesecev) ali disekcija področnih bezgavk. Bolnik mora biti za to odločitev natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod.

Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

### Biopsija varovalne bezgavke

Je poseg, pri katerem sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patologijo melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo, v katere bezgavčne lože drenira limfa s področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih (varovalnih) bezgavk.

V ta namen uporabljamo s  $^{99m}\text{Tc}$  označen nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred operacijo nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali nanokoloid  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ , injiciramo še modrilo Patent Blue. To nam omogoči, da so varovalne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost, in s pomočjo njene modre obarvanosti.

Vsako varovalno bezgavko po protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in je zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95-odstotno natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasveki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5 %.

Biopsijo varovalne bezgavke naredi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma.

### Neznan primarni melanom

Pri približno 4–12 % melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko), ne da bi predhodno ali sočasno našli primarni melanom, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnih zasevkov ob znanem primarnem melanomu – to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 4 tednih po postavitvi diagnoze (pozitivni citološki punkciji) (Kategorija 1).

### Lokoregionarna ponovitev

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

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

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

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

Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

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

- Lokalno zdravljenje (Kategorija 2B)
  - elektrokemoterapija,
  - intralezijsko injiciranje (interferon ...),
  - topično imikvimod,
  - obsevanje.
- Regionalno zdravljenje (Kategorija 2B)
  - o ILP ali ILI z melfalanom +/- TNF.
- Sistemsko zdravljenje (glej zdravljenje metastatske bolezni).

Odločitev o načinu zdravljenja vedno sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične raziskave. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

## RADIOTERAPIJA

### INDIKACIJE ZA OBSEVANJE

#### Primarni tumor

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

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. resekcijski rob  $\leq 5$  mm od roba tumorja (tesen rob), kadar dodatna ekscizija ni več možna;
- dezmoplastični melanom po odstranitvi s tesnim ali pozitivnim robom, kadar reekscizija ni več možna, in/ali z obsežnim nevrotropizmom;
- mukozni melanom sinonazalnega trakta.

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

- neresektabilne lezije

v primerih, ko bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro (npr. obsežen in situ – lentigo maligna ali primarni melanom obraza);

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni.

#### Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna RT (Kategorija 2B):

Adjuvantno obsevanje znižuje tveganje za ponovitev bolezni v operiranem področju (operiranih bezgavčnih ložah), ne vpliva pa na preživetje brez ponovitve bolezni in celotno preživetje. Zato je dobrobit adjuvantnega obsevanja treba z bolnikom skrbno pretehtati v odnosu do možnih stranskih učinkov oz. drugih (sistemskih) možnosti adjuvantnega zdravljenja.

- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza  $\geq 1$ , vrat  $\geq 2$ , pazduha, ingvino-femoralno  $\geq 3$ ;
- velike pozitivne bezgavke: premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke  $\geq 3$  cm oziroma ingvinalne bezgavke  $\geq 4$  cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne strukture (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko).

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska ali paliativna RT (Kategorija 2B):

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilna bolezen (s prizadetostjo bezgavk, sateliti, in-transit zasevki);
- rezidualna bolezen (po disekciji bezgavk ali eksciziji satelitnih lezij, in-transit zasevkov);
- po biopsiji varovalne bezgavke ali po tehnično neustrežni disekciji področnih bezgavk (npr. nodektomiji), ko je potrebna obsežnejša operacija, pa te bolnik ne dovoli ali zanjo ni sposoben.

### Sistemsko razširjena bolezen

Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS)
  - kot primarno zdravljenje: do trije zasevki velikosti  $\leq 3$  cm (previdnost pri zasevkih  $> 3$  cm),
  - kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm);
- Stereotaktična radioterapija (SRT)
  - kot primarno zdravljenje: zasevki  $> 4$  cm,
  - kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline  $> 5$  cm;
- Obsevanje cele glave
  - kot primarno (paliativno) zdravljenje:
    - bolniki s simptomi, vendar zadovoljivim splošnim stanjem, ki niso primerni za SRS/SRT (multipli in/ali veliki zasevki),
    - bolniki z znaki karcinomatose mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi);
  - kot adjuvantno zdravljenje:
    - kadar adjuvantna SRS/SRT ni na mestu (povzroča večji upad kognitivnih funkcij; v primerjavi z operacijo zvišuje lokalno kontrolo, a ne vpliva na preživetje),
    - ob sumu na pridruženo karcinomatozo mening in/ali ko SRS/SRT tehnično ni izvedljiva (ni možnosti MR-slikanja).

## Ostali zasevki

- adjuvantna RT po operaciji solitarnih zasevkov;
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome.

## Priporočeni režimi obsevanja

Optimalne doze in režimi niso natančno določeni; najpogosteje uporabljeni načini obsevanja za posamezna klinična stanja so navedeni v nadaljevanju.

## Primarni tumor

- terapevtska RT:
  - 64–70 Gy v 32–35 fx/6–7 tednov,
  - 50–57,5 Gy v 20–23 fx/4–5 tednov,
  - 36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih,
  - 35 Gy v 5 fx/2–2,5 tedna (2-krat/teden ali vsak drugi dan);
- adjuvantna RT:
  - 60–66 Gy v 30–33 fx/6–7 tednih,
  - 48 Gy v 20 fx/4 tednih,
  - 36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih,
  - 30 Gy v 5 fx/2–2,5 tedna (2-krat/teden ali vsak drugi dan).

## Regionalno razširjena bolezen

- adjuvantna RT:
  - 50–66 Gy v 25–33 fx/5–7 tednih,
  - 48 Gy v 20 fx/4 tednih,
  - 30 Gy v 6 fx/3 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan);
- terapevtska oz. paliativna RT:
  - 24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tedna (2-krat/teden ali vsak drugi dan),
  - 32 Gy v 4 fx/4 tednih,
  - 40 Gy v 8 fx/4 tednih,
  - 50 Gy v 20 fx/4 tednih,
  - 30 fx v 5–10 fx/2 tednih,
  - 60–70 Gy v 30–35 fx/6–7 tednih.

## Možganski zasevki, stereotaktično obsevanje

- terapevtska SRS: odvisno od velikosti zasevka, 15–24 Gy,
- terapevtska SRT: odvisno od velikosti zasevka, 24–27 Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx,
- adjuvantna SRS: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 12–20 Gy,
- adjuvantna SRT: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 24–27 Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx.

## Možganski zasevki, obsevanje cele glave

- paliativna RT in adjuvantna RT:
  - 30 Gy v 10 fx/2 tednih,
  - 37,5 Gy v 15 fx/3 tednih,
  - 20 fx v 5 fx/1 tednu.

## Zunajmožganski zasevki

- paliativna RT:
  - 8 Gy v 1 fx/1 dan,
  - 20 Gy v 5 fx/1 teden,
  - 30 Gy v 5 fx/2 tednih,

- 30 Gy v 10 fx/2 tednih,
- 50 Gy v 20 fx/5 tednih,
- 40 Gy v 8 fx/4 tednih,
- 32 Gy v 4 fx/4 tednih,
- 24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tedna;

- ablativna RT neoperiranih zasevkov
- uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT): višji delež lokalne kontrole; dobrobit mora upoštevati morebitno toksičnost zdravljenja SBRT zasevkov v hrbtenici:
  - 16–24 Gy/1 fx, 20–24 Gy/2 fx/1 teden, 24–27 fx/3 fx/1 teden, 25–30 Gy/5 fx/2 tedna,
- SBRT zasevkov drugod v telesu:
  - 48–60 Gy/3 fx/1 teden, 40–60 Gy/4–5 fx/2 tedna, 16–24 Gy/1 fx.

## Kombiniranje obsevanja in sistemskih zdravil

Zaviralci BRAF in/ali MEK lahko interagirajo z RT, kar vodi do povečane toksičnosti (v osrednjem živčnem sistemu, pljučne in visceralne). Zato je pri načrtovanju frakcionirane RT njihovo aplikacijo treba ukiniti (pred začetkom RT) oz. odložiti (po koncu RT) za  $\geq 3$  dni in za  $\geq 1$  dan pri načrtovani SRS.

Pozornost pri časovnem usklajevanju je potrebna tudi pri kombiniranju RT (še posebej v primeru hipofrakcionacije) in zdravljenja z interferonom, imunoterapijo ter zaviralci kontrolnih točk.

## Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkanje, energije oz. vrste žarka) je prilagojen posamezni klinični situaciji in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno).

Obsevanje se predvidoma začne v 6 tednih, vodi ga radioterapevt.

**DOLOČANJE MUTACIJ V GENU BRAF, NRAS IN C-KIT, IZRAŽENOST LIGANDA PD-1 (PD-L1)****BRAF**

Poleg histološko potrjene diagnoze in določitve stadija bolezni so pri zdravljenju melanoma zelo pomembne tudi genetske značilnosti tumorja. Ena izmed teh je prisotnost **mutacije BRAF V600 (najpogostejše BRAF V600E, BRAF V600K in druge)**, ki pomembno vpliva na aktivacijo z mitogenom aktivirane protein kinazne (MAPK) signalne poti, ki v celicah regulira proliferacijo in preživetje celic. Posledica spremenjene aktivacije je razvoj rakavih celic. Do spremenjene aktivacije MAPK signalne poti lahko pride zaradi različnih mehanizmov, kot so mutacije genov proteinov, vključenih v te signalne poti (mutacije gena BRAF, RAS). Bolnikov s prisotno mutacijo gena BRAF je približno 50 %.

Pri bolnikih z melanomom s prisotno mutacijo BRAF V600 se kot standardno zdravljenje med drugim uporablja kombinacija zaviralca BRAF in MEK (vemurafenib + kobimetinib, dabrafenib + trametinib) oziroma zaviralec BRAF v monoterapiji pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralcem MEK.

**NRAS**

Določanje mutacije v genu NRAS se še ne izvaja rutinsko.

Zaenkrat poteka zdravljenje z zaviralci MEK ob prisotni mutaciji

v genu NRAS le v okviru kliničnih raziskav, ker še nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti za zdravljenje v redni klinični praksi.

### C-KIT

Mutacije v genu c-KIT so prisotne pri okoli 10 % vseh bolnikov z melanomom, predvsem pri mukoznem in akralnem melanomu. Pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu c-KIT prihaja v poštev zdravljenje z zaviralcem c-KIT v drugem in nadaljnjih redih zdravljenja metastatske bolezni, po predhodni obravnavi na multidisciplinarnem konziliju.

### IZRAŽENOST PD-L1

Povečana izraženost PD-L1 zaenkrat nima napovednega pomena za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi in se ne določa rutinsko v vsakodnevni klinični praksi.

### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Pri odločitvi o sistemskem zdravljenju bolnikov s kožnim melanomom upoštevamo ameriške in evropske smernice in priporočila – NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ESMO (European Society for Medical Oncology).

Ob prvem pojavu bolezni v obliki stadija IV zasevke vedno potrdimo z biopsijo. Ta lahko vključuje tankoigelnno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij v genih BRAF in KIT uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka.

Sistemsko zdravljenje bolnikov z melanomom vodi internist onkolog.

### ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po zadnji operaciji.

Bolniki z operiranim melanomom stadija IA, IB in stadija IIA ne potrebujejo pooperativnega sistema zdravljenja.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo (interferon alfa 2b, anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu BRAF kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

### S POOPERATIVNIM ADJUVANTNIM SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM ZDRAVIMO BOLNIKE:

- **stadij IIB in stadij IIC:** opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m<sup>2</sup> 5 dni zapored na teden, en mesec, nato 10 MIE/m<sup>2</sup> intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored (**Kategorija 2B**);
- **stadij IIIA nizko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki < 1 mm): opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m<sup>2</sup> 5 dni zapored na teden, en mesec, nato 10 MIE/m<sup>2</sup> intramuskularno trikrat na teden, 11 mesecev zapored (**Kategorija 2A**);
- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki > 1 mm), **stadij IIIB in stadij IIC v primeru potrjene mutacije v genu BRAF:** kombinacija zaviralca

BRAF – dabrafenib in zaviralca MEK – trametinib po predpisani shemi 1 leto (**Kategorija 1**)\*;

- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki > 1 mm), **stadij IIIB in stadij IIC brez mutacije v genu BRAF:** visokodozni ipilimumab • (10 mg/telesno težo) po shemi prve 4 aplikacije na 3 tedne, nato 1 aplikacija na 12 tednov do polnih 3 let (**Kategorija 1**)\*;
- **stadij IIIB, IIC in IIID po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk) brez mutacije v genu BRAF:** nivolumab po predpisani shemi 3 mg/telesno težo na 2 tedna 1 leto (**Kategorija 1**)\*.

\* Ko bo zdravljenje odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA) in bo razvrščeno na listo B zdravil ter s tem zagotovljeno financiranje od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

• Ajuvantno zdravljenje z visokodoznim ipilimumabom (10 mg/tt) po shemi 3 leta odbor strokovnjakov za smernice NCCN priporoča pri bolnikih z zasevki v štirih ali več odstranjenih regionalnih bezgavkah.

### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA NERESEKTABILNEGA IN METASTATSKEGA KOŽNEGA MELANOMA

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemsko kemoterapijo, imunoterapijo (anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu BRAF monoterapija z zaviralcem BRAF, kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO

Sistemska kemoterapija je malo učinkovita v zdravljenju malignega melanoma. Objektivne odgovore na zdravljenje daje v 15–20 %, popolne odgovore v manj kot 5 %. Njeno mesto je v 2. ali 3. redu zdravljenja, odvisno od predhodne terapije (imunoterapija in pri potrjeni mutaciji v genu BRAF tarčno zdravljenje) in splošnega stanja bolnika.

V sistemskem zdravljenju uporabljamo:

- dakarbazin (DTIC) (Kategorija 2A),
- temozolamid (Kategorija 2A),
- karboplatin/paklitaksel (Kategorija 2A),
- kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge, v kombinaciji z alkaloidi vinka in derivati nitroza ureje (Kategorija 2B).

### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI IN IMUNOTERAPIJO

#### Osnovni principi:

Za zdravljenje metastatske bolezni se odločamo individualno pri vsakem bolniku, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.

**Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu:**• **Imunoterapija:**

Anti-PD-1 monoterapija:

- nivolumab (Kategorija 1)
- pembrolizumab (Kategorija 1)

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

- nivolumab + ipilimumab po predpisani shemi (Kategorija 1)\*

• **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**

Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:

- dabrafenib + trametinib (Kategorija 1)
- vemurafenib + kobimetinib (Kategorija 1)

V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:

- dabrafenib
- vemurafenib

\* Ko bo zdravljenje odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA) in bo uvrščeno na listo B zdravil in s tem zagotovljeno financiranje od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

**Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni ob progresu v drugem redu in nadaljnjih redih (odvisno od zdravljenja 1. reda):**• **Imunoterapija:**

Anti-PD-1 monoterapija:

- nivolumab (Kategorija 1)
- pembrolizumab (Kategorija 1)

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

- nivolumab + ipilimumab po predpisani shemi (Kategorija 1)\*

• **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**

Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:

- dabrafenib + trametinib (Kategorija 1)
- vemurafenib + kobimetinib (Kategorija 1)

V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:

- dabrafenib
- vemurafenib

• **Ipilimumab v monoterapiji (Kategorija 2A)**• **Sistemska kemoterapija (Kategorija 2A)**• **c-KIT zaviralec imatinib pri prisotnih aktivirajočih mutacijah gena KIT (Kategorija 2A)**

Pri slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

**Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma**

Med te melanome sodijo akralni, mukozni in okularni melanom ter predstavljajo manj kot 10 % vseh melanomov.

Standardnega **adjuvantnega sistemskega zdravljenja** pri teh tipih melanoma ni registriranega in jih mednarodne smernice ne priporočajo.

Pri odločitvi o vrsti **sistemskega zdravljenja metastatske bolezni** se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, ob-

sežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Ob slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, potrebujejo ti bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

**PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV**

Pri bolnikih stadijev 0 in IA je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1 mesecu po posegu, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk. Nato bolnike spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Prva obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, mora biti 3–6 mesecev po eksciziji.

Pri bolnikih stadija IB je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvo leto ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadija IIA je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvi dve leti ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIB in IIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo ter palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIIA, IIIB in IIIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Bolnike s stadijem IV med zdravljenjem spremlja internist onkolog. Asimptomatske bolnike stadija IV po zaključku zdravljenja spremljamo vsake 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto, nato pa po presoji lečečega onkologa.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni. V ta namen lahko poleg inspekcije in palpacije mesta ekscizije in regionalnih bezgavk uporabljamo tudi določitev tumorskega markerja S-100 v serumu. Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB–IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3–12 mesecev, prva 3 leta.

Namen dermatoloških pregledov po primarnem zdravljenju je odkritje novih primarnih melanomov, zato mora takšen pregled vedno vključevati tudi dermatoskopijo.

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
0	In situ melanom	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli)	Široka ekscizija (5mm) v 3 mesecih Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	>95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T1a < 0,8 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mesecih Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T1b 0,8-1,0 mm brez ulceracije < 0,8 mm ulceracija ali T2a >1,0-2,0 mm brez ulceracije	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij III	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mesecih Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (prvo leto) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIA	T2b >1,0–2,0 mm ulceracija T3a >2,0–4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Kirurg onkolog Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (prvi dve leti) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-78%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T3b >2,0–4,0 mm ulceracija T4a > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Kirurg onkolog Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIC	T > 4,0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Kirurg onkolog Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%



Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III A	T1a/b-T2a N1a/2a	Razmislimo o PET-CT  Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)	Radikalna limfadenektomia v 2-4 tednih ali aktivno spremljanje (UZ regionalnih bezgavk na 3-12 mesecev) Kirurg onkolog	↓ rizični (<1mm) IFN/nič ↑ rizični (>1mm) BRAF mutirani BRAF+MEK inhibitor* BRAF nemutirani ↑dozni Ipilimumab 3 leta* Nivolumab 1 leto* v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	69%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	T1a/b-T2a N1b/c ali N2b  T2b-3a N1a-2b	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja  Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)	Radikalna limfadenektomia ali ILP ali radikalna ekscizija Kirurg onkolog Obsevanje Radioterapevt Sistemske zdravljenje Internist onkolog	Obsevanje v 6 tednih: +multiple bezgavke (≥1-3) Velikost bezgavk ≥3-4 cm Perikapsularna/invazija v sosednji organ Regionalni re-relaps Radioterapevt BRAF mutirani BRAF+MEK inhibitor* BRAF nemutirani ↑dozni Ipilimumab 3 leta* Nivolumab 1 leto v 2 *mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	T1a-T3a N2c/N3a/b/c  T3b/4a N≥1  T4b N1a-2c	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja	Radikalna limfadenektomia ali ILP ali radikalna ekscizija Kirurg onkolog Obsevanje Radioterapevt Sistemske zdravljenje Internist onkolog	BRAF mutirani BRAF+MEK inhibitor* BRAF nemutirani ↑dozni Ipilimumab* 3 leta Nivolumab ali pembrolizumab v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto Kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30%
III D	T4b N3a/b/c	Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)				

\* Po razvrstitvi na listo zdravi

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Katerikoli T Katerikoli N M1	Citološka punkcija PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdominalna in medenice s kontrastom  Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernege tumorja)	Sistemsko zdravljenje Kemoterapija Imunoterapija (pembrolizumab ali nivolumab ali ipilimumab) Tarčno zdravljenje (BRAF * MEK inh) Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakah	<5 %

## SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

### MUKOZNI MELANOM

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

### AKRALNI LENTIGINOZNI MELANOM

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani. Pri temnopoltih ljudeh je to prevladujoča lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki z enake lokacije drugega uda.

### SUBUNGVALNI MELANOM

Subungvalni melanom je pogosto težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta.

Poseben problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najpogosteje sta prizadeta palca (rok in nog).

### DEZMOPLASTIČNI MELANOM

Dezmoplastični melanom je redka oblika melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastičnih in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in pogosto amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjemu varnostnemu robu glede na debelino tumorja.

### MULTIPLI PRIMARNI MELANOMI

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

## MELANOM V OTROŠTVU

Melanom je redek pri otrocih, mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično pride v poštev pigmentirani Spitzov nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. Pri diagnozi melanoma je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Ko je melanom potrjen, se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

## MELANOM V NOSEČNOSTI

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je treba le to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. Če so v posteljici ugotovljeni zasevki, je treba novorojenčka vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z melanomi, debelejšimi od 1,5 mm, odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50-odstotna).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje počakati z disekcijo bezgavk ali inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. Pri diseminiranem melanomu je seveda treba upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

## HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN ORALNA KONTRACEPCIJA

Ni podatkov, da bi nadomestno zdravljenje s hormoni ali uporaba hormonske kontracepcije vplivala na pojav ali potek melanoma.

## LITERATURA

Hočevar M, Strojman P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M, Perić B et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. V: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, uredniki. Zbornik: državni program obvladovanja raka (DPOR) - poročilo o poteku programa, priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom in smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut, 2018: 10-55



# Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv in kosti

Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with soft tissue and bone sarcomas

Novak Marko<sup>1</sup>, Blatnik Olga<sup>1</sup>, Pižem Jože<sup>3</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Jagodic Monika<sup>1</sup>, Zadavec Zaletel Lorna<sup>1</sup>, Unk Mojca<sup>1</sup>, Mavčič Blaž<sup>2</sup>, Blazina Jerca<sup>1</sup>, Đokić Snežana<sup>1</sup>, Eržen Darja<sup>1</sup>, Jereb Simona<sup>1</sup>, Klevišar Ivančič Andreja<sup>1</sup>, Kos Gregor<sup>1</sup>, Kropivnik Mateja<sup>1</sup>, Martinčič David<sup>2</sup>, Možina Eva<sup>1</sup>, Perhavec Andraž<sup>1</sup>, Skoblar Vidmar Marija<sup>1</sup>, Smrdel Uroš<sup>1</sup>, Špiler Marko<sup>2</sup>, Štrbac Danijela<sup>1</sup>, Zakotnik Branko<sup>1</sup>, Limpel Novak Ana Katarina<sup>2</sup>, Salapura Vladka<sup>2</sup>, Snoj Žiga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Novak Marko, dr.med

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mnovak@onko-i.si

Poslano / Received: 30.7.2018

Sprejeto / Accepted: 22.8.2018

doi: 10.25670/oi2018-022on

Sarkomi ali maligni mezenhimski tumorji so redke bolezni, ki pri odraslih predstavljajo manj kot odstotek vseh malignih tumorjev. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti, po mestu nastanka pa na periferne in centralne [1, 2, 3]. Pojavljajo se kjerkoli v telesu, na nekaterih mestih pogosteje.

Za čim boljši uspeh zdravljenja in možnost ozdravitve je ob SUMU NA SARKOM nujna **NAPOTITEV** bolnika v **REFE-RENČNI CENTER**, brez predhodne diagnostike ali terapije [1, 2, 3]. Referenčni center mora izpolnjevati osnovne pogoje: zagotavljati multidisciplinarni tim (MDT) za obravnavo bolnikov, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s SMT skladno s smernicami, obravnavo novih primerov tedensko na multidisciplinarnem konziliju (MDK), obravnavo/zdravljenje zadostnega števila primerov letno, evidentiranje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, možnost izobraževanja/izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja v onkoloških združenjih (npr. EORTC, CTOS...) [1, 2].

MDT za sarkome sestavljajo radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt, vsi usmerjeni v sarkome [1, 2, 4].

Pri bolniku s tumorjem, sumljivim za SMT, je nujna napotitev na **ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA (OIL)** [4], ki v Sloveniji edini izpolnjuje pogoje za referenčni center za SMT.

Pred napotitvijo je lahko opravljena le slikovna diagnostika in/ali citološka punkcija tumorja (biopsija s tanko iglo) [4]. Nepravilna kirurška odstranitev SMT pri prvi operaciji (opravljeni zunaj referenčnega centra) ali nepravilna kirurška biopsija povečata možnost razširitve bolezni, otežita zdravljenje in bistveno zmanjšata bolnikovo možnost ozdravitve, saj je v primeru agresivne vrste SMT bolezen pri tovrstni obravnavi pogosto usodna.

V primeru radiološko ugotovljene lezije, sumljive za primaren maligni tumor kosti, je potrebna napotitev bolnika na **ORTOPEDSKO KLINIKO** v Ljubljani brez predhodne biopsije [4]. Ortopedska klinika je ob sodelovanju z OIL referenčni center za zdravljenje bolnikov s sarkomi kosti in bolnikov s SMT v globini ob sklepih, če je potrebna rekonstrukcija s tumorsko protezo.

Ob utemeljenem sumu na sarkom pri otroku je potrebna takojšnja napotitev na Hemato-onkološki oddelek **PEDIATRIČNE KLINIKE** v Ljubljani brez predhodne diagnostike [4]. Otroški sarkomi se nekoliko razlikujejo od odraslih [2], zato diagnostiko in zdravljenje otrok vodijo pri njih.

Vsak bolnik s sarkomom je pred prvim zdravljenjem predstavljen na MDK [2], v Sloveniji na mezenhimskem konziliju na OIL ali pediatričnem konziliju na Pediatrični kliniki [4].

**TUMORJI MEHKIH TKIV****1. INCIDENCA**

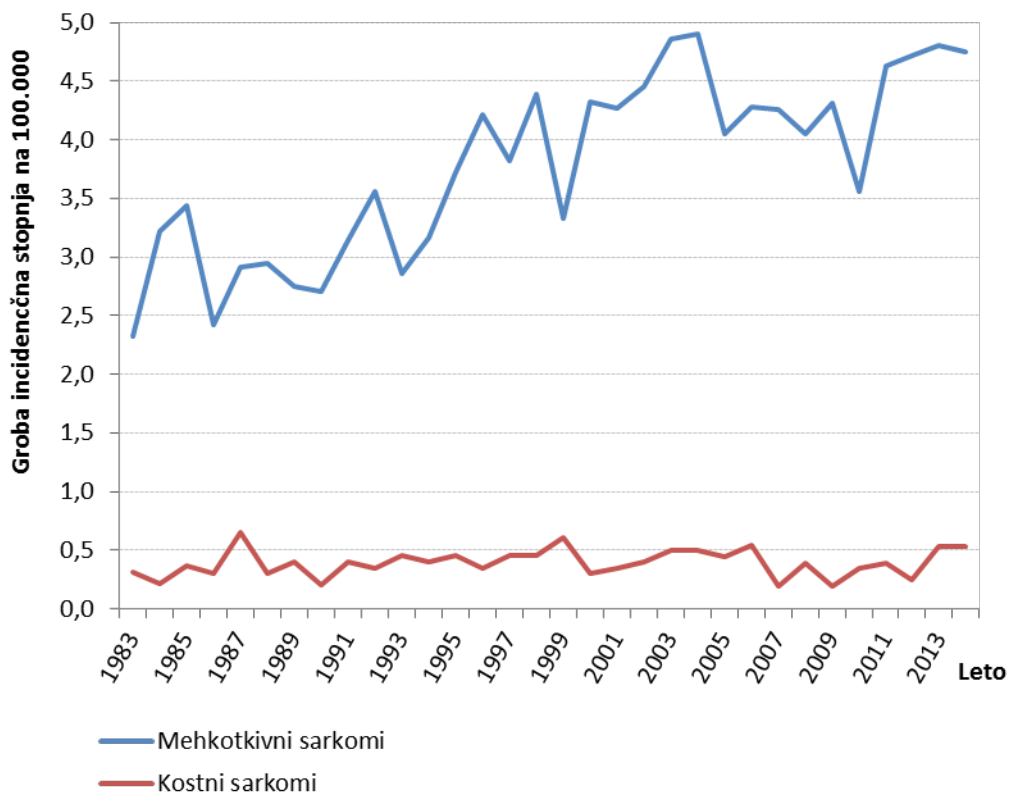
Incidenčna stopnja za SMT v EU znaša približno 4/100.000 prebivalcev letno [2], v Sloveniji pa za leto 2014 po podatkih Registra raka RS 4,8/100.000 prebivalcev [5]. Groba incidenčna

stopnja SMT narašča povprečno letno za 1,9 %, medtem ko pri sarkomih kosti ne opažamo trenda (povprečna letna sprememba je izračunana s programom Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1. August 2014).

Tabela 1: Incidenca in groba incidenčna stopnja za sarkome in gastrointestinalni stromalni tumor v Sloveniji, 1983–2014

Leto ugotovitve	Sarkomi mehkih tkiv		Gastrointestinalni stromalni tumor	
	Incidenca	Stopnja na 100.000	Incidenca	Stopnja na 100.000
1983	44	2,3		
1984	61	3,2		
1985	65	3,4		
1986	48	2,4		
1987	58	2,9		
1988	59	3,0		
1989	55	2,8		
1990	54	2,7		
1991	63	3,1		
1992	71	3,6	1	0,1
1993	57	2,9	4	0,2
1994	63	3,2	2	0,1
1995	74	3,7	1	0,1
1996	84	4,2	1	0,1
1997	76	3,8	3	0,2
1998	87	4,4	2	0,1
1999	66	3,3	9	0,5
2000	86	4,3	7	0,4
2001	85	4,3	5	0,3
2002	89	4,5	12	0,6
2003	97	4,9	14	0,7

Leto ugotovitve	Sarkomi mehkih tkiv		Gastrointestinalni stromalni tumor	
	Incidenca	Stopnja na 100.000	Incidenca	Stopnja na 100.000
2004	98	4,9	19	1,0
2005	81	4,0	33	1,6
2006	86	4,3	17	0,8
2007	86	4,3	16	0,8
2008	82	4,1	21	1,0
2009	88	4,3	32	1,6
2010	73	3,6	36	1,8
2011	95	4,6	34	1,7
2012	97	4,7	35	1,7
2013	99	4,8	37	1,8
2014	98	4,8	39	1,9



Slika 1: Groba incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv in kosti, Slovenija, 1983–2014

Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, pogosteje pri starejših, vrh incidence je v obdobju 50 do 64 let. Približno 75 % SMT vznikne na udih, najpogosteje na stegnu, po 10 % pa v retroperitoneju in v mehkih tkivih trupa.

Petletno preživetje pri sarkomih je približno 60 % [2]. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je petletno relativno preživetje bolnikov, zbolelih v letih 2010–2014 za SMT, 57,8 %, za sarkome kosti 56,3 % in za gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) 81 % (sledenje do decembra 2017).

## 2. ETIOLOGIJA

Vzroka za nastanek sarkomov ne poznamo. Dejavniki tveganja so [2]: starost nad 65 let, predhodna radioterapija (RT), limfedem in genska predispozicija [3]; npr. maligni tumor ovojnice periferne živca pri neurofibromatozi tipa I, povzročena z mutacijami v genu NF1, različne vrste sarkomov pri družinsko pogojenem retinoblastomu, povzročena z mutacijami v genu RB, ter pri sindromu Li Fraumeni zaradi zarodnih mutacij v tumor-supresorskem genu TP53.

## 3. KLINIČNA SLIKA

Klinično razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv je nezanesljivo. Razmerje v pogostosti med njimi je vsaj 100 : 1 v prid benignih [2]. Povrhnji tumorji so v koži in podkožju oziroma nad fascijo, globoki pa pod njo. Tumorji, sumljivi za SMT, so:

- povrhnji tumorji, večji od 5 cm;
- tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo;
- vsi globoki tumorji, ne glede na velikost;
- recidivni tumorji v brazgotini.

Pri takšnih tumorjih je potrebna napotitev bolnikov brez predhodnega kirurškega posega (kirurške biopsije ali celo kirurške odstranitve) v referenčni center [1, 2, 3].

## 4. SLIKOVNE PREISKAVE

Radiolog mora biti član MDT in imeti izkušnje na področju sarkomov [2]. Vodi slikovno diagnostiko in opravi biopsijo tumorjev.

### 4.1. PERIFERNI TUMORJI

Na udih in trupu je zaželen naslednji vrstni red preiskav: RTG slikanje (pokaže morebitne spremembe in/ali prizadetost skeleta ter morebitne kalcinacije v mehkih tkivih) in UZ področja tumorja (za oceno mehkih tkiv), nato obvezno MR preiskava (za oceno robov tumorja, morebitnega preraščanja in oceno nevovaskularnih snopov). Priporočena je kombinacija sekvenc T1, T2, T2 FS in T1 FS po kontrastu, v vsaj dveh ravninah.

Na glavi in vratu: CT in/ali MR, odvisno od lege tumorja.

### 4.2. CENTRALNI TUMORJI

V trebuhu in prsnem košu: CT (po možnosti s kontrastom).

### 4.3. OCENA DISEMINACIJE

\* Pri perifernih tumorjih: RTG pljuč pri nizko malignih (NM) in CT prsnega koša pred zdravljenjem pri visoko malignih (VM) sarkomih.

\* Pri abdominalnih tumorjih: ocena jeter s CT ali MR preiskavo, lahko UZ.

\* Pri nekaterih podtipih sarkomov:

- epiteloidni sarkom, svetlocelični sarkom, rabdomiosarkom: ocena regionalnih
- bezgavk z UZ ali CT ali MR.
- Alveolarni sarkom mehkih tkiv, svetlocelični sarkom in angiosarkom: morda CT in/ali MR glave.
- Miksoidni liposarkom udov: morda CT trebuha.

## 4.4. PET-CT PREISKAVA

Vloga preiskave 18FDG PET-CT je v diagnostiki sarkomov še v fazi raziskav.

V prvo metaanalizo [6] je bilo vključenih 15 študij s 441 tumorji mehkih tkiv: 227 malignih in 214 benignih. Diagnoza in gradus sta bila ocenjena s kvalitativno vizualizacijo, standard uptake value (SUV). 18FDG PET je bil pozitiven v vseh VM sarkomih, v 74,4 % NM-sarkomih in v 39,3 % benignih tumorjih. Zaključek metaanalize je, da je z 18 FDG PET-CT možno zanesljivo ločevati med VM sarkomi (vsi so imeli  $SUV \geq 2,0$ ) in benignimi tumorji, ne pa med NM-sarkomi (večina  $SUV < 2,0$ ) in benignimi tumorji.

V drugi metaanalizi [7] je bila ocenjena uporabnost 18FDG-PET za oceno celokupnega preživetja pri SMT in kosti. Vključenih je bilo 6 študij in 514 bolnikov. Mejna vrednost (cut-off) za  $SUV_{max}$  ni bila navedena. Zaključek metaanalize je, da je visok  $SUV_{max}$  neodvisen napovedni dejavnik za pomembno slabše celokupno preživetje.

<sup>18</sup>FDG PET-CT se lahko (izbirno) uporablja za oceno razsoja pri napredovali boleznih.

## 5. BIOPSIJA

Opravljen naj bo v referenčnem centru [1, 2]. Za pridobitev diagnoze je odvzem vzorca ključnega pomena, zato naj biopsijo opravi radiolog, član MDT. Opravljena je lahko s tanko iglo, debelo iglo ali kirurško. Pogosto se za vrsto biopsije odločimo na MDK.

- Citološko punkcijo ali aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI) opravi citopatolog, po možnosti na OIL in po slikovni diagnostiki. Lahko je prosta, UZ ali CT vodena [4].
- Histološko biopsijo ali debeloigelno biopsijo (DIB) opravi radiolog na OIL in vedno po slikovnih preiskavah. Po potrebi pri izvedbi biopsije sodelujeta radiolog in kirurg, oba člana MDT. Lahko je UZ ali CT vodena. Neustrezno izvedena DIB lahko oteži/spremeni dokončen kirurški poseg [4].
- Kirurško biopsijo (diagnostičen poseg) naj opravi kirurg, ki bo kasneje odstranil tumor. Rez na udih naj bo vzdolžen [4].
- UZ ali CT vodena DIB je priporočljiva pri retroperitonealnih tumorjih [8].

Pravilna histološka opredelitev tumorjev mehkih tkiv je zaradi njihove redkosti in velikega števila različnih entitet pogosto težavna. Mikroskopski pregled bioptičnega materiala naj zato opravi patolog, ki je član MDT in ima na področju sarkomov dovolj izkušenj, možnost uporabe dodatnih metod (imunohistokemije, citogenetike in molekularne patologije) ter možnost posvetovanja s strokovnjaki v tujini. Natančna določitev histološkega tipa in gradusa iz pičlega materiala, dobljenega z DIB, pogosto

ni možna, včasih pa je lahko zaradi intratumorske heterogenosti tudi napačna. V takšnih primerih lahko DIB ponovimo ali po potrebi opravimo kirurško biopsijo.

Če je bil bolnik operiran izven referenčnega centra in je bila tam postavljena diagnoza sarkoma ('woops' operacija), je za potrditev diagnoze nujna revizija preparatov, ki jo mora opraviti patolog, član MDT, v referenčnem centru [2].

## 6. BIOLOGIJA TUMORJEV MEHKIH TKIV IN PATOLOGIJA

Tumorji mehkih tkiv so heterogeni. Poznamo več kot 50 različnih histoloških podtipov sarkomov [9]. Razvrstimo jih lahko na različne načine: na osnovi najverjetnejšega tkivnega izvora, biološkega potenciala ali molekularnih značilnosti.

### 6.1. PATOHISTOLOŠKA OPREDELITEV IN IZVOR TUMORJEV MEHKIH TKIV

Izvor večine mezenhimskih tumorjev ni znan. Najverjetneje nastanejo iz nediferencirane celice, v kateri se zaradi genetskih dogodkov sprožijo aktivacije najrazličnejših signalnih poti, ki lahko privedejo do podobnih sprememb v celici, kakršne se dogajajo v embrionalnem razvoju tkiv. Tako so lahko nekateri tumorji morfološko zelo podobni nekaterim vrstam normalnega tkiva. Na osnovi stopnje podobnosti tkivu lahko določimo njihovo stopnjo diferenciacije. Za opredelitev diferenciacije tumorja je včasih dovolj že pregled konvencionalnih histoloških preparatov, pobarvanih s hematoksilinom in eozinom, velikokrat pa si moramo pomagati z dodatnimi preiskavami, zlasti z imuno-histokemičnimi barvanji.

Nekateri tumorji morfološko ne spominjajo na nobeno vrsto normalnih celic ali tkiv. V grobem jih lahko razdelimo v dve skupini: na tumorje z (bolj ali manj) značilno histološko sliko in na nediferencirane sarkome. Tumorji iz prve skupine imajo pogosto rekurentne genetske spremembe. Običajno gre za maligne tumorje, katerih benignega ekvivalenta sploh ne poznamo. Nediferencirani sarkomi imajo običajno jasne histološke značilnosti malignosti, npr. celični in jedrni pleomorfizem, nekrozo in visoko mitotsko aktivnost. Njihova histološka slika je izredno pestra.

### 6.2. BIOLOŠKI POTENCIAL TUMORJEV MEHKIH TKIV

Ena od nalog patologa je kliniku posredovati oceno biološkega potenciala lezije. Večino tumorjev lahko na osnovi histoloških značilnosti uvrstimo med benigne, maligne ali tumorje intermediarnega biološkega potenciala, vendar ločnica med njimi ni vedno jasna. Poleg tega je klinični potek nekaterih tumorjev nepredvidljiv; tako lahko npr. histološko benigni tumorji (tumorji brez konvencionalnih znakov malignosti) večkrat lokalno recidivirajo ali celo metastazirajo. Intermediarni biološki potencial se največkrat kaže kot lokalno agresivna rast tumorja, ki pa zelo redko ali sploh ne zaseva.

Tudi med malignimi tumorji na osnovi histologije ni vedno možno napovedati kliničnega poteka. Eden od načinov je gradiranje tumorja. Od sistemov gradiranja se je najbolj uveljavil sistem francoske zveze centrov za boj proti raku (La fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, FNCLCC) [9], ki v gradiranju upošteva diferenciacijo tumorja, mitotsko aktivnost in prisotnost tumorske nekroze. Vse tri parametre vrednotimo s točkami, na osnovi končnega seštevka pa tumorju določimo gradus (tabela 2). Ta nam je v pomoč pri oceni verjetnosti agresivnega poteka bolezni, vendar ima svoje omejitve in ne velja za vse vrste tumorjev. Za nekatere tipe tumorjev se je izkazalo,

da gradus praktično nima prognozičnega pomena (tabela 3), nekateri SMT pa so po definiciji visokega gradusa (tabela 4). Neobičajen potek ima npr. fibromiksoidni tumor nizkega gradusa (low-grade fibromyxoid sarcoma), ki po mikroskopskem videzu ni zelo malignen, vendar pogosto zaseva, velikokrat šele desetletja po odstranitvi primarnega tumorja. Zaradi takšnih primerov je pomembna natančna določitev histološkega tipa tumorja, iz česar lahko najboljše sklepamo o kliničnem poteku bolezni. V zadnjih desetletjih se je, tudi zahvaljujoč molekularno-genetskim dognanjem, poznavanje tumorjev mehkih tkiv bistveno izboljšalo. V tabeli 5 navajamo nekatere lokalno agresivne tumorje, v tabeli 6 pa tumorje mehkih tkiv, ki občasno zasevajo [10].

Tabela 2: FNCLCC sistem gradiranja sarkomov

Histološki parameter	Definicija
Tumorska diferenciacija	1 točka: sarkomi, ki so zelo podobni normalnemu odraslemu mezenhimskem tkivu in jih potencialno težko ločimo od benignih tumorjev enakega tipa (npr. dobro diferenciran liposarkom, dobro diferenciran leiomyosarkom); 2 točki: sarkomi jasnega histološkega tipa (npr. miksoidni liposarkom, miksofibrosarkom); 3 točke: embrionalni in nediferencirani sarkomi, sinovijski sarkom, sarkomi nejasnega izvora.
Število mitoz/10 vidnih polj velike povečave*, pri čemer je premer vidnega polja velike povečave 0,1734 mm <sup>2</sup> **	1 točka: 0–9 2 točki: 10–19 3 točke: ≥ 20
Tumorska nekroza	0 točk: ni nekroze 1 točka: < 50 % 2 točki: ≥ 50 %
Histološki gradus	gradus 1: 2 ali 3 točke gradus 2: 4 ali 5 točk gradus 3: 6, 7 ali 8 točk

\* 40-kratna povečava.

\*\* Mikroskopi se po velikosti vidnega polja med seboj razlikujejo, kar mora patolog pri šteju mitoz upoštevati in število pregledanih vidnih polj ustrezno prilagoditi.



Tabela 3: Tumorji, za katere gradus najverjetneje nima prognostičnega pomena

Alveolarni sarkom mehkih tkiv
Epitelioidni sarkom
Svetlocelični sarkom
Ekstraskoletni miksoidni hondrosarkom
Maligni tumor ovojnice perifernega živca (nejasno)

Tabela 4: Tumorji, ki so po definiciji visokega gradusa

Embrionalni rabdomiosarkom
Alveolarni rabdomiosarkom
Ewingov sarkom
Angiosarkom
Maligni (ekstrarenalni) rabdoidni tumor

Tabela 5: Lokalno agresivni tumorji mehkih tkiv

Fibromatoza dezmoidnega tipa
Atipični lipomatozni tumor/dobro diferenciran liposarkom
Protuberantni dermatofibrosarkom
Miksoinflamatorni miofibroblastni tumor
Gigantocelularni tumor, difuzni tip
Kapošiformni hemangioendoteliom
Retiformni hemangioendoteliom
Kompozitni hemangioendoteliom

Tabela 6: Tumorji mehkih tkiv, ki občasno zasevajo

Inflamatorni miofibroblastni tumor
Infantilni fibrosarkom
Pleksiformni fibrohistiocitni tumor
Angiomatoidni fibrozni histiocitom
Celularni fibrozni histiocitom
Retiformni hemangioendoteliom
Kompozitni hemangioendoteliom

### 6.3. DODATNE PREISKAVE

#### 6.3.1. IMUNOHISTOKEMIJA

Z uporabo specifičnih protiteles proti določenim celičnim in zunajceličnim antigenom si lahko pomagamo pri opredelitvi diferenciacije ali vrste tumorja. Nekatera protitelesa so usmerjena proti strukturam, katerih prisotnost nam pomaga opredeliti diferenciacijo tumorja. Tako lahko npr. v večini tumorjev gladkomišičnega izvora dokažemo aktine, citoplazemske proteine, značilne za gladkomišične celice. Z nekaterimi protitelesi dokažemo beljakovinske produkte za določen tumor bolj ali manj specifičnih genetskih sprememb. Takšen primer je protitelo proti Stat6 - imunoreaktivnost v jedrih tumorskih celic nam kaže na prisotnost fuzije genov NAB2 in STAT6, kar je ob ustreznih morfološki dodatni dokaz, da gre za solitarni fibrozni tumor.

Rezultate imunohistokemičnih barvanj moramo vedno interpretirati v luči ostalih histoloških in drugih značilnosti tumorja, prav tako moramo poznati običajno distribucijo antigenov v tkivu in se zavedati morebitnih ovir pri vrednotenju preparatov, npr. nespecifičnih reakcij.

#### 6.3.2. GENETSKE PREISKAVE

Razvoj molekularne genetike je bistveno prispeval k razumevanju patogeneze, morfološke in kliničnega poteka sarkomov, pa tudi k njihovi lažji diagnostiki ter klasifikaciji.

Glede na genetske spremembe v tumorjih mehkih tkiv te lahko delimo na take z enostavnimi kariotipi in rekurentnimi, značil-

nimi genetskimi spremembami, največkrat translokacijami, in take s kompleksnimi kariotipi, pri katerih do zdaj še niso odkrili ponavljajočih se, značilnih genetskih sprememb. Prvi imajo običajno dokaj prepoznavno histološko sliko in se večkrat pojavljajo pri mlajših bolnikih. Drugi so tipično visoko maligni, histološko pleomorfnimi tumorji in so pogostejši pri starejših. Značilen predstavnik prve skupine je Ewingov sarkom, v drugo pa sodita npr. pleomorfnimi liposarkom in pleomorfnimi rhabdomyosarkom.

Za dokaz značilnih genetskih sprememb lahko uporabljamo različne, predvsem citogenetske in molekularne metode: kariotipizacijo, fluorescenčno in situ hibridizacijo (FISH) ali verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR). Vedno bolj se uveljavljajo tudi molekularno genetske preiskave, ki temeljijo na uporabi tehnike masivnega paralelnega sekvenciranja (next-generation sequencing, NGS). Na Oddelku za patologijo OIL uporabljamo FISH, pri kateri z uporabo specifičnih, s fluorokromom označenih sond lahko ugotovljamo nekatere citogenetske abnormalnosti: prelome v določenih genih, prisotnost določenih translokacij ali amplifikacij določene regije na kromosomu.

Kot že omenjeno, proteinske produkte nekaterih genetskih sprememb, npr. translokacij, lahko posredno določamo imunohistokemično. Ob odsotnosti imunoreaktivnosti pa lahko v nekaterih primerih sklepamo tudi na delecijo ali inaktivacijo gena, npr. inaktivacijo gena INI1 pri epiteloidnem sarkomu.

V tabeli 7 navajamo nekaj najpomembnejših, konsistentnih genetskih sprememb pri določenih vrstah tumorjev mehkih tkiv [10].

Tabela 7: Pomembnejše genetske spremembe pri nekaterih tumorjih mehkih tkiv

Tip sarkoma	Citogenetske spremembe	Molekularne spremembe
Alveolarni rhabdomyosarkom	t(2; 13) t(1; 13)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A
Alveolarni sarkom mehkih tkiv	t(x; 17)	TFE3-ASPL
Angiomatoidni fibrozni histiocitom	t(12; 16) t(12; 22) t(2; 22)	FUS-ATF1 EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Svetlocelični sarkom	t(12; 22) t(2; 22)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Fibromatoza dezmoidnega tipa	trisomija 8, 20; izguba 5q21	mutacija CTNNB1 ali APC
Dezmoplastični drobnocelični okroglocelični tumor	t(11; 22)	EWSR1-WT1
Protuberantni dermatofibrosarkom	obročasta kromosoma 17 in 22; t(17; 22)	COL1A1-PDGFB
Endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa	t(7; 17)	JAZF1-SUZ12

Tip sarkoma	Citogenetske spremembe	Molekularne spremembe
Endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa	t(10; 17)	YWHAE-FAM22
Epitelioidni hemangioendoteliom	t(1; 3)	WWTR1-CAMTA1
Ewingov sarkom	t(11; 22) t(21; 22) t(2; 22) t(16; 21)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-FEV FUS-ERG
Ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom	t(9; 22) t(9; 17)	EWSR1-NR4A3 TAF2N-NR4A3
Infantilni fibrosarkom Celularni mezoblastni nefrom	t(12; 15)	ETV6-NTRK3
Gastrointestinalni stromalni tumor	monosomija 14, 22; delecije na 1p	mutacija KIT ali PDGFRA mutacija BRAF, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD
Inflamatorni miofibroblastni tumor	t(1; 2) t(2; 19)	TPM3-ALK TPM4-ALK
Fibromiksoidni sarkom nizkega gradusa	t(7; 16) t(11; 16)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1
Mezenhimski hondrosarkom	t(8; 8)	HEY-NCOA2
Mioepitelijski tumorji mehkih tkiv	t(6; 22) t(19; 22) t(1; 22)	EWSR1-POU5F1 EWSR1-ZNF444 EWSR1-PBX1
Miksoidni /okroglocelični liposarkom	t(12; 16) t(12; 22)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3
Miksoinflamatorni fibroblastni sarkom / hemosiderotični fibrolipomatozni tumor	t(1; 10)	TGFBR3-MGEA5
Nodularni fasciitis	t(17; 22)	MYH9-USP6
Sklerozirajoči epitelioidni fibrosarkom	t(7; 16)	FUS-CREB3L2
Sinovijski sarkom • bifazni • monofazni	t(X; 18) t(X; 18)	SS18-SSX1 SS18-SSX1, SS18-SSX2, SS18-SSX4
Tenosinovijski gigantocelularni tumor	t(1; 2)	COL6A3-CSF1
Dobro diferenciran/dediferenciran liposarkom	obročast kromosom 12	amplifikacija genov MDM2, CDK4 in drugih

Iz tabele je razvidno, da se lahko nekatere genetske spremembe oziroma spremembe v nekaterih genih pojavljajo pri različnih vrstah tumorjev, ki se razlikujejo tako histološko kot klinično. Zato moramo tudi rezultate genetskih preiskav vedno ocenjevati v povezavi s histološkimi najdbami in klinično sliko.

Različnost tumorjev z enakimi genetskimi spremembami si zaenkrat razlagamo z različno stopnjo diferenciacije celice, na kateri pride do genetskega dogodka, ki sproži nadaljnje aktivnosti v celici, ki privedejo do nastanka tumorja.

#### 6.4. MAKROSKOPSKA PRIPRAVA VZORCEV IN VZORČENJE

Vzorke je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti navedeni podatki o bolniku in vzorcu (mesto in način odvzema) ter podatki o tumorju (lega, velikost, radiološke značilnosti, izvidi predoperativnih preiskav, drugi relevantni klinični podatki), ki so potrebni za pravilno histopatološko vrednotenje.

Igelne in odprte biopsije moramo čim prej fiksirati v formalinu.

Igelne biopsije preštejemo, po možnosti izmerimo. Če vzorci niso fragmentirani, jih vstavimo ločeno v tkivne kasete.

Vzorke, pridobljene z odprto biopsijo, izmerimo in vstavimo v ustrezno število tkivnih kaset.

Resektate sprejmemo praviloma nefiksirane, takoj po odstranitvi, po možnosti orientirane.

Vzorke stehamo, izmerimo, identificiramo resekcijske robove in jih označimo s tušem. Intraabdominalnih in retroperitonealnih resektatov ne označujemo s tušem, razen, če bi to pripomoglo k oceni radikalnosti resekcije. Vzorke po presoji fotografiramo. V nekaterih primerih je potrebna intraoperativna makroskopska ocena resekcijskih robov.

Resektate zarezemo na več mestih in v formalinu fiksiramo 24 do 48 ur.

Fiksirane vzorce razrežemo na rezine, debeline do 1 cm. Po presoji jih fotografiramo, izmerimo tumor, ocenimo mesto rasti in izmerimo oddaljenost tumorja od resekcijskih robov, ki jih tudi vzorčimo. Opišemo barvo in konzistenco tumorja, prisotnost cističnih in hemoragičnih področij ter sprememb po predhodnih posegih. Ocenimo delež nekroze tumorskega tkiva.

Priporočljivo je vzorčiti po en blok na 1 cm najdaljšega premera tumorja, vendar lahko v primeru, da je bil tumor pred resekcijo diagnosticiran kot sarkom visokega gradusa, odvezamo manj reprezentativnih vzorcev. V ostalih primerih jih je treba odvzeti več, saj tako bolj verjetno najdemo predele višjega gradusa, kar vpliva na spremembo stadija in prognoze. Tumorje z makroskopsko heterogenimi področji moramo izdatneje vzorčiti (npr. pri velikih liposarkomih, zlasti retroperitonealnih, vzorčimo vsa čvrstejša in različno obarvana področja, saj so tam lahko predeli dediferenciacije).

#### 6.5. STANDARDIZIRAN HISTOLOŠKI IZVID ZA SMT [11]

Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (če je znana)
- Neznana lokacija

Način odvzema vzorca

- Intralezijska resekcija
- Marginalna resekcija
- Široka resekcija

- Radikalna resekcija
- Drugo

Samo za tumorje po predoperativni terapiji

- Stanje po predoperativni kemoterapiji (KT)
- Stanje po predoperativni radioterapiji (RT)
- Stanje po izolirani perfuziji ekstremitete (ILP)
- Drugo

Histološki tip tumorja (WHO-klasifikacija tumorjev mehkih tkiv)

Histološki gradus (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – FNCLCC; ne določamo ga pri tumorjih po predoperativni terapiji)

- Gradus 1
- Gradus 2
- Gradus 3
- tumorska diferenciacija ...
- število mitoz ..
- tumorska nekroza ...

Histološki tip sarkoma, pri katerem gradiranje nima prognostičnega pomena

- Gradusa ni možno določiti.

Odgovor na predoperativno terapijo (samo za tumorje po predoperativni terapiji)

- Ni odgovora na predoperativno terapijo.
- Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
- Ni vitalnega tumorskega tkiva.
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.

Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer).
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

Mesto rasti tumorja

- Tumor raste v povrhnjih mehkih tkivih
  - V dermisu
  - V podkožnem maščevju, brez vraščanja v mišično fascijo.
- Tumor raste v globokih mehkih tkivih
  - V področju fascije
  - Pod fascijo
  - V skeletni mišici
  - V mediastinumu
  - V retroperitoneju
  - V trebušni votlini
- V področju glave in vratu
- Drugo
- Mesta rasti tumorja ni možno določiti.

Vaskularna invazija

- Ni vaskularne invazije.
- Prisotna je vaskularna invazija.
- Prisotna je sarkomska limfangioza.
- Prisotna je suspektna vaskularna invazija.
- Tumor neposredno vrašča v steno večje žile.

Kirurški robovi

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega ter vse ostale, ki so od tumorja oddaljeni < 2 cm).
- Tumor vrašča v ... kirurški rob/kirurške robove.
- Ocena kirurških robov ni možna.

Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)

- Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

Dodatne preiskave (po presoji)

- Imunohistokemične
- Citogenetske
- Molekularne

Patološka klasifikacija (pTNM) po WHO [12]

**PRIMARNI TUMOR (PT)**

pTX: Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.

pT0: Ni primarnega tumorja.

pT1a: Tumor meri ≤ 5 cm in leži v povrhnjih mehkih tkivih.

pT1b: Tumor meri ≤ 5 cm in leži v globokih mehkih tkivih.

pT2a: Tumor meri > 5 cm in leži v povrhnjih mehkih tkivih.

pT2b: Tumor meri > 5 cm in leži v globokih mehkih tkivih.

**REGIONALNE BEZGAVKE (PN)**

pNX: Ocena ni možna.

pN0: V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.

pN1: Prisotni so zasevki v regionalnih bezgavkah.

**ODDALJENI ZASEVKI (PM)**

pM0: Ni oddaljenih zasevkov.

pM1: Prisotni so oddaljeni zasevki.

**7. ZAMEJITEV (DOLOČITEV STADIJA)**

Stadij bolezni določimo na osnovi histološkega gradusa oziroma stopnje malignosti (G), velikosti tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in v oddaljenih organih (M). V zadnji, 8. izdaji AJCC TNM klasifikacije [13] se pojavi nova opredelitev tumorja (T) za področja glave - vratu, ekstremitet - trupa, abdominalnih - visceralnih SMT in retroperitonealnih sarkomov (RPS). Stadija bolezni za področje glave - vratu in abdominalnih - visceralnih SMT ni v klasifikaciji (tabele 8–12).

Tabela 8: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi glave - vratu

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm in ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Vraščanje v okoliške organe
T4a	Vraščanje v orbito, bazo lobanje/ duro, obrazni skelet, pterigoidne mišice.
T4b	Vraščanje v parenhim CŽS, v prevertebralno miškulaturo, obraščanje karotide

Tabela 9: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi ekstremitet - trupa, velja tudi za retroperitonealne sarkome

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor ≤ 5 cm
T2	Tumor > 5 cm in ≤ 10 cm
T3	Tumor > 10 cm in ≤ 15 cm
T4	Tumor > 15 cm

Tabela 10: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), abdominalni - visceralni sarkomi

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T1	Omejen na organ.
T2	Tumor sega izven organa.
T2a	Vrašča v serozo ali visceralni peritonej.
T2b	Preko seroze (mezenterij).
T3	Vrašča v sosednji organ.
T4	Multifokalen
T4a	Multifokalen (2 mesti)
T4b	Multifokalen (3–5 mest)
T4c	Multifokalen (> 5 mest)

Tabela 11: Definicija regionalnih bezgavk (N), AJCC (8. izdaja)

T kategorija	T kriteriji
Tx	Ni zasevkov v bezgavkah ali nejasno.
T1	Zasevki v bezgavkah.

Tabela 12: Stadij bolezni glede na AJCC sistem (8. izdaja), sarkomi ekstremitet – trupa (E-T) in retroperitonealni sarkomi (RPS)

T	N	M	GRADUS	STADIJ E-T	STADIJ RPS
T1	N0	M0	G1, GX	IA	IA
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	IB	IB
T1	N0	M0	G2, G3	II	II
T2	N0	M0	G2, G3	IIIA	IIIA
T3, T4	N0	M0	G2, G3	IIIB	IIIB
katerikoli T	N1	M0	katerikoli G	IV	IIIB
katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli G	IV	IV

## 8. NAČRT ZDRAVLJENJA

Načrt zdravljenja na podlagi histološkega izvida in stadija bolezni pripravi MDT. Pri odločanju o načinu zdravljenja sarkome, glede na gradus, v praksi obravnavamo kot VM (G2, 3) in NM (G1). MDT naj bi obravnaval vsaj 100 novih primerov SMT letno [2, 14] oziroma pokrival populacijo 2 do 3 milijone [14].

## 9. PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE (NEOADJUVANTNO)

Glavna oblika zdravljenja pri lokaliziranih (nerazsejanih) SMT je kirurško zdravljenje. Predoperativno zdravljenje pride v poštev pri lokalno napredovalim ali neresektabilnim tumorju; če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo), ali če pričakujemo R1 resekcijo ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija. V poštev pridejo predoperativna radioterapija ali predoperativna kemoterapija ali predoperativna ILP ali morda njihova kombinacija. Predoperativna radioterapija, kemoterapija in ILP so možnosti za morebitno doseganje resektabilnosti pri lokalno napredovalih sarkomih in s tem poskus ohranitve uda.

O morebitnem predoperativnem zdravljenju se odločamo na MDK.

### 9.1. PREDOPERATIVNA RADIOTERAPIJA

Prednost predoperativne radioterapije pred pooperativno je v manjši prostornini obsevanega tkiva in nižjem odmerku (50 Gy proti 56–66 Gy), zaradi česar sta manjša poobsevalna fibroza in edem. Predoperativna radioterapija se lahko kombinira z radiosenzibilizirajočo kemoterapijo (predvsem kombinacija z antraciklini ali ifosfamidom). Operativni poseg sledi 4 do 6 tednov po zaključenem obsevanju. V primeru R1 ali R2 resekcije je potrebno dodatno obsevanje z odmerkom 10–18 oziroma 20–26 Gy.

Predoperativna radioterapija pri retroperitonealnih sarkomih je v fazi raziskav, zaključeno je vključevanje bolnikov v raziskavo STRASS [15, 16].

### 9.2. PREDOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Kemoterapija pride v poštev zlasti pri lokalno napredovalih tumorjih z namenom izboljšanja uspeha operacije, pa tudi izboljšanja sistemskega nadzora bolezni pri bolnikih s SMT z visokim tveganjem na udih ali trupu (tumorji > 5 cm, globoki, VM histološki podtipi: nediferenciran pleomorfni sarkom, liposarkom, leiomiosarkom, maligni tumor ovojnice perifernega živca, sinovijski sarkom).

Randomizirana klinična raziskava ni pokazala razlike med tremi (pooperativnimi) in petimi (pred- in pooperativnimi) krogi kemoterapije v polnih odmerkih pri bolnikih s SMT z visokim tveganjem [17]. Glede na rezultate vmesne analize randomizirane klinične raziskave (predoperativna kemoterapija s polnimi odmerki epirubicina in ifosfamida proti shemam kemoterapije, izbrana na osnovi histologije) je statistično pomembno boljši čas preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja v roki s predoperativno kemoterapijo z epirubicinom in ifosfamidom v polnih odmerkih, kar potrjuje njeno učinkovitost pri bolnikih s SMT z visokim tveganjem. Dokler še ni končnih rezultatov raziskave pa velja, da so vsaj trije krogi predoperativne kemoterapije v sestavi epirubicin in ifosfamid možnost predoperativnega zdravljenja pri bolnikih z visokim tveganjem.

Med predoperativno kemoterapijo je nujno spremljanje dinamike tumorja in izključevanje morebitnega progressa, pri čemer je treba upoštevati tudi možnost ne-RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) odgovora na zdravljenje (zmehčanje tumorja).

Radioterapija ne sme vplivati na začetek zdravljenja s predoperativno kemoterapijo. Bolniki dokazano prenašajo sočasno radioterapijo s kemoterapijo v sestavi epirubicin in ifosfamid [18].

## 10. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Operacija naj bo opravljena v referenčnem centru [1, 2]. Izvaja naj jo kirurg, ki je član MDT in ima izkušnje z zdravljenjem sarkomov [2]. Sarkomski kirurg naj bi opravil vsaj 3 do 4 sarkomske operacije mesečno oziroma 30 do 40 letno [2].

Pomeni odstranitev tumorja v bloku z varnostnim plaščem zdravega tkiva, ki pokriva tumor v vseh smereh. Pri perifernih SMT v bloku odstranimo tudi brazgotino po DIB oziroma po kirurški biopsiji. V primeru že opravljene neradikalne prve operacije (izven referenčnega centra) odstranimo ostanek tumorja/brazgotine s pooperativno votlino oziroma vsem kontaminiranim področjem. Kirurško zdravljenje RPS je opisano v poglavju 15.

Po onkoloških merilih ločimo:

- Intralezijsko ekscizijo - pomeni zmanjševalno operacijo; v operativnem polju je makroskopski ostanek tumorja.
- Marginalno resekcijo - odstranitev tumorja v enem kosu, a brez plašča zdravega tkiva; v ravnini navidezne ovojnice; v kirurški ploskvi je mikroskopski ostanek oziroma ostanejo sateliti.
- Široko resekcijo - tumor odstranjen s plaščem zdravega tkiva, v kirurški ploskvi mikroskopsko ni ostanka, odstranjeni so tudi sateliti.
- Radikalno resekcijo - odstranitev tumorja in satelitov s celotnim kompartmentom in vsemi anatomskimi strukturami v njem.

Na udih oziroma pri perifernih tumorjih je zaželena ud ohranjujoča in funkcijo ohranjujoča kirurgija, po potrebi rekonstrukcija. Zaželena je široka resekcija, pri zelo velikih tumorjih pa lahko celo radikalna resekcija. Pri nekaterih histoloških podtipih (npr. ALT) je dopustna marginalna resekcija.

Pri centralnih/retroperitonealnih tumorjih je zaželena vsaj marginalna resekcija, po možnosti z negativnimi robovi in brez kontaminacije oziroma razlitja tumorja. Na preparatu je treba v okviru možnega pustiti čim več tkiva: fascijo, peritonej, perinevrij, adventicijo žil ...

Za morebitno pooperativno radioterapijo je s kovinskimi klipi priporočljivo označiti operativno polje, meje ležišča tumorja in morebiten ostanek tumorja. Potreben je natančen operativni zapisnik.

## 11. POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE (ADJUVANTNO)

ali dopolnilno zdravljenje. Z njim je treba začeti najkasneje v 6 tednih po operaciji.

### 11.1. POOPERATIVNA RADIOTERAPIJA

Odmerek pri pooperativnem obsevanju je 56–60 Gy, pri makroskopskem ostanku pa 66–76 Gy. Obsevanje je potrebno:

- pri vseh VM (G2,3) sarkomih, globoko ležečih, > 5 cm po široki resekciji;

- pri večini VM globoko ležečih sarkomih, < 5 cm (morda lahko opustimo obsevanje, če je rob zdravega tkiva >1 cm in fascija intaktna [19]);
- pri nekaterih obsežnih NM sarkomih (G1) po marginalni resekciji, še posebno v primeru, če operacija v primeru recidiva ne bi bila izvedljiva.

Po kompartment resekciji radioterapija ni potrebna, če je tumor v celoti ležal znotraj kompartmenta.

Za določitev velikosti obsevalnega polja je potreben osebni pogovor med operaterjem in radioterapevtom. Za natančnejšo določitev operativnega področja, ki je vključeno v obsevalno polje, je priporočljivo, da operater ob operaciji vstavi klipje na vse meje operativnega področja, na meje ležišča tumorja in na področja možnega ostanka bolezni.

## 11.2. POOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Ni standardno zdravljenje. Trenutno še ni soglasja o dopolnilni kemoterapiji. Rezultati doslej objavljenih kliničnih raziskav so si nasprotujoči; rezultati velikih raziskav so negativni, rezultati manjših raziskav pa kažejo, da dopolnilna kemoterapija izboljša čas do lokalne in oddaljene ponovitve bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem [20, 21].

Metaanaliza objavljenih raziskav je pokazala majhno, a statistično pomembno dobrobit v celokupnem preživetju in v času do ponovitve bolezni [22]. Ni znano, ali je dobrobit le pri posameznih histoloških podtipih in ali je kemoterapija pri nekaterih celo škodljiva. Tudi rezultati posameznih raziskav v metaanalizi so si nasprotujoči, zato dopolnilna kemoterapija pri odraslih s SMT ni standardno zdravljenje. Je možnost pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (visoko maligni, globoki in > 5 cm, na udih) po pogovoru z bolnikom ali v sklopu študijskega zdravljenja.

Dopolnilna kemoterapija ne sme reševati neustrezne operacije. Dopolnilne kemoterapije ne nudimo bolnikom s histološkim podtipom, ki ni občutljiv na kemoterapijo.

## 11.3. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI NAPREDOVALI BOLEZNI

V primeru metahronih resektabilnih pljučnih metastaz in času do ponovitve bolezni več kot leto (brez zunajpljučne ponovitve) je priporočena metastazektomija. V kolikor je metastaz več, je zaželen predoperativna kemoterapija.

V primeru sinhronih pljučnih metastaz brez zunajpljučne bolezni pride v poštev samo kemoterapija; če je možna metastazektomija, je ta zaželen, če je primarni tumor pod nadzorom.

Pri zunajpljučni metastatski bolezni morda pride v poštev kemoterapija.

### 11.3.1. PRVI RED KEMOTERAPIJE [1]

Monoterapija z antraciklini je zdravljenje izbora v prvem redu. Boljši odgovor sicer dobimo pri poli-kemoterapiji, ni pa razlike v preživetju; poli-kemoterapija z adekvatnim odmerkom doksorubicina v kombinaciji z ifosfamidom je možnost pri bolnikih v dobrem splošnem stanju, kjer želimo dober odgovor, zlasti pri histoloških podtipih, občutljivih na ifosfamid [1]. Glede na rezultate velike randomizirane potrditvene raziskave faze III ANNOUNCE pride v poštev kombinacija doksorubicina z olarutumabom (anti-PDGFR zdravilo) za napredovale SMT odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z antraciklini in niso ozdravljivi z operacijo ali radioterapijo. V majhni randomizirani

raziskavi faze II JGDG je bilo dokazano statistično značilno daljše celokupno preživetje (kar za 11,8 meseca) pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo doksorubicina in olarutumaba v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo z doksorubicinom [23].

Ostali citostatiki, primerni za uporabo v prvem redu, so: HD (visokodozni, high-dose) ifosfamid, ifosfamid, dakarbazin; taksani (pri angiosarkomu), gemcitabin +/- docetaksel, doksorubicin + dakarbazin (zlasti pri leiomiosarkomu in solitarnem fibroznem tumorju), imatinib mesilat pri GIST-u, protuberantnem dermatofibrosarkomu in tenosinovijskem gigantocelularnem tumorju ter denosumab pri tenosinovijskem gigantocelularnem tumorju.

Solitarni fibrozni tumor, svetlocelični sarkom in alveolarni sarkom mehkih tkiv: sunitinib.

Endometrijski stromalni sarkom: progestini, aromatazni inhibitor, GnRH analogi.

Fibromatoza dezmoidnega tipa: hormonska terapija (tamoksifen, GnRH analogi), NSAID, nizkodozna kemoterapija, imatinib mesilat, sorafenib, antraciklini, ifosfamid.

### 11.3.2. DRUGI RED KEMOTERAPIJE [1]

(HD) ifosfamid (zlasti pri sinovijskem sarkomu), trabektedin (zlasti pri leiomiosarkomu, okrogloceličnem/miksoidnem liposarkomu), gemcitabin (predvsem pri leiomiosarkomu in angiosarkomu). Kombinacija gemcitabin + docetaksel (zlasti pri leiomiosarkomu in nediferenciranem pleomorfnem sarkomu) je bolj učinkovita kot samo gemcitabin, dakarbazin (predvsem pri leiomiosarkomu in solitarnem fibroznem tumorju).

Dakarbazin + gemcitabin (predvsem pri leiomiosarkomu), eribulin (pri liposarkomu), pazopanib (pri nelipomatoznih sarkomih).

Solitarni fibrozni tumor: temozolimid + bevacizumab.

Inflamatorni miofibroblastni tumor: krizotinib.

Samo podporna terapija pri določenih bolnikih.



Tabela 13: Sistemsko zdravljenje (kemoterapija / biološka zdravila) se razlikuje glede na histološki tip sarkoma

GIST	*Ewingov sarkom, **pediatrični rabdomiosarkomi (embrionalni, alveolarni, drugi)	Ostali sarkomi	Protuberantni dermatofibrosarkom, tenosinovijski gigantocelularni tumor
1. red: imatinib mesilat, 2. red: sunitinib, 3. red: regorafenib	KT 1. reda: *INT 0091 protokol (VACA/IE), *VAIA *VACA **VA, VAC ali IVA  KT 2. reda: etopozid + karboplatin, topotekan + endoksan, gemcitabin + docetaksel	KT 1. reda: doksorubicin, doksorubicin + olaratumab, doksorubicin + ifosfamid, doksorubicin + dakarbazin, gemcitabin +/- docetaksel, HD ifosfamid, paklitaksel  KT 2. reda: gemcitabin +/- docetaksel, gemcitabin +/- dakarbazin, dakarbazin, HD ifosfamid, eribulin, trabectedin, pazopanib	imatinib mesilat pri neresektabilni bolezni

Tabela 14: Povzetek zdravljenja pri sarkomih mehkih tkiv

Stadij	Kirurgija	RT	KT
I	+	R - r +/-	-
II	+	R + r +	-
III	+	R + r +	Adjuvantna KT (epirubicin + ifosfamid + G-CSF) velik tumor in G3, samo izbrani bolniki (upoštevajoč histološki tip, starost, splošno stanje, spremljajoče bolezni)
IV (G*T*N1M0)	+	+/-	Adjuvantna KT (epirubicin + ifosfamid + G-CSF) velik tumor in G3, samo izbrani bolniki (upoštevajoč histološki tip, starost, splošno stanje, spremljajoče bolezni)
IV (G*T*N*M1)	+/- resekcija tumorja, metastazektomija	+/-	doksorubicin, doksorubicin + ifosfamid, doksorubicin + dakarbazin, dakarbazin, HD ifosfamid, gemcitabin +/- dakarbazin, trabectedin, paklitaksel, pazopanib

R široka resekcija \* katerikoli  
r marginalna resekcija G-CSF filgrastin

## 12. ZDRAVLJENJE V PRIMERU LOKALNEGA RECIDIVA

Če je le možno kirurško (reoperacija, amputacija), pa tudi možnost ILP, možnost radioterapije in možnost kombinirane terapije. Kemoterapija v okviru klinične raziskave [1].

## 13. ZDRAVLJENJE PRI METASTATSKI BOLEZNI

Če je le možno operacija, sicer kemoterapija, radioterapija [1].

## 14. KONTROLNI PREGLEDI PO ZDRAVLJENJU ZARADI SMT (SLEDENJE)

Smisel je v zgodnjem odkrivanju recidiva in solitarnih metastaz. Čas trajanja sledenja zaenkrat ni določen, potreben pa je vsaj 10 let.

Postopki in preiskave [5] po končanem primarnem zdravljenju:

1. Klinični pregled
2. RTG p. c.
3. UZ
4. CT, MR

Prvi dve leti:

1. Klinični pregled na 3 do 4 mesece.
2. Pri tumorjih, kjer ni možnosti zgodnjega odkrivanja s kliničnim pregledom in pri VM tumorjih bazično slikanje 3 mesece po operaciji, nato na 3 do 12 mesecev (CT za centralne in MR za periferne tumorje).
3. RTG p. c. ali CT pljuč: - pri VM na 3 do 6 mesecev, - pri NM 1-krat letno.
4. UZ: - trup (pogojno), okončine: ob sumu na lokalni recidiv.
5. CT ali MR: - centralni, retroperitonealni sarkomi: na 3 do 12 mesecev.

Tretje do peto leto:

1. Klinični pregled vsakih 6 mesecev.
2. RTG p. c.: - pri VM na 6 mesecev, pri NM 1-krat letno.
3. UZ: - trup (opcijsko), okončine: ob sumu na lokalni recidiv.
4. CT ali MR: - centralni, retroperitonealni sarkomi: na 6 do 12 mesecev.

Po petih letih do vsaj desetega leta:

1. Klinični pregled 1-krat letno.
2. RTG p. c.: - ob kontroli 1-krat letno.
3. CT ali MR: - centralni, retroperitonealni sarkomi: na 12 mesecev.

## 15. RETROPERITONEALNI SARKOMI

Veljajo podobna načela kot za periferne SMT, a z določenimi razlikami [1, 24].

\* Bolnika naj obravnava kirurg z izkušnjami v retroperitonealni kirurgiji, ki je tudi član MDT.

\* Pred posegom je treba oceniti funkcijo ledvic s scintigrafijo

in narediti CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom, po potrebi tudi MR.

\* Priporočljiva je UZ- ali CT-vodena DIB [8, 24]. Le pri radiološko očitnem liposarkomu ni nujno potrebna [24], sicer pa opravljena v smeri, kjer ni prehajanja kompartmentov (dorzalno, lateralno, včasih celo antero - lateralno). Izogibati se moramo prehodu punkcijske igle skozi peritonealno votlino zaradi možnosti kontaminacije. Iz istega razloga je prepovedana biopsija retroperitonealnega tumorja pri laparotomiji ali laparoskopiji.

\* Standardno/edino zdravljenje z možnostjo za ozdravitev je kirurško. Operacijo naj opravi kirurg z izkušnjami na tem področju, ki je član MDT.

\* Pred določitvijo obsega operacije je treba oceniti lokalizacijo in možno širjenje tumorja izven retroperitonealnega prostora ter upoštevati histološki tip.

\* Operacija naj obsega makroskopsko kompletno odstranitev tumorja v enem kosu (R0/R1). Za doseg mikroscopsko negativnih robov je pogosto treba v bloku odstraniti sosednje organe, čeprav ti niso očitno tumorsko infiltrirani (npr. kolon, ledvico, vranico ...) [24].

\* Manjšo morbiditeto dosežemo z načrtovano marginalno resekcijo, pri čemer ohranimo organe, katerih odstranitev bistveno poviša možnost večjih zapletov, če ti niso tumorsko infiltrirani (npr. glava pankreasa).

\* Makroskopsko necelovita odstranitev tumorja (R2) ni kurabilna, povzroča pa nepotrebno morbiditeto.

\* Vloga radioterapije in kemoterapije pri RPS še ni dorečena. Avtorji prospektivne [25] in retrospektivnih študij so poročali o boljši lokalni kontroli bolnikov z RPS, če so poleg operativnega posega bili tudi obsevani. Pooperativno obsevanje teh tumorjev je velikokrat neizvedljivo zaradi preseženega tolerančnega odmerka na kritične organe v trebušni votlini. Pri preoperativnem obsevanju pa je tarča zelo dobro definirana, tumor sam odmika črevo in druge kritične organe iz obsevalnega polja, potreben je nižji odmerek. V številnih onkoloških centrih bolnike z visokomalignimi RPS obsevajo preoperativno, še posebej v primeru, ko je R0 resekcija malo verjetna. Zato je panel ekspertov že leta 2015 izdal natančna navodila radioterapevtom o načrtovanju preoperativnega obsevanja bolnikov z RPS [26].

\* Recidive se obravnava individualno.

## 16. MEHKOTKIVNI TUMORJI TELESA MATERNICE

16.1. Gladkomišični tumorji [27, 28, 29]

**Leiomiomi:** Najpogostejši tumorji telesa maternice. Obstajajo različni histološki podtipi (celularni, z bizarnimi jedri, mitotsko aktivni, hidropični, apoplektični, lipomatozni, epitelooidni, miksoidni, disekantni, difuzna leiomiomatoza, intravenski in metastazirajoči).

Gladkomišični tumorji nejasnega biološkega potenciala ("STUMP" - smooth muscle tumors of uncertain malignant potential): gladkomišični tumorji, ki jih na podlagi histoloških značilnosti ni možno uvrstiti niti med benigne niti med maligne.

**Leiomiosarkomi:** Najpogostejši sarkomi telesa maternice. Glede na morfologijo ločimo tri podtipa (vretenastocelični, epitelooidni in miksoidni). Pomen gradiranja ni jasen, zaenkrat ni splošno sprejetega sistema za gradiranje leiomiosarkomov telesa maternice. Najpomembnejša prognostična dejavnika sta stadij bolezni in velikost tumorja.

Določanje stopnje malignosti gladkomišičnih tumorjev maternice je prikazano v tabelah 15 in 16, povzeto po Miettinen [27].

Tabela 15: Gladkomišični tumorji z blago izraženimi jedrnimi atipijami

	Število mitoz/10 HPF*	Diagnoza
Brez koagulacijskih nekroz	0 - 9	Leiomiom
	10 - 19	Leiomiom s povečano mitotsko aktivnostjo/ STUMP.
	≥ 20	STUMP
Koagulacijska nekroza	< 10	Gladkomišični tumor nizkega malignega potenciala (>experience limited<).
	≥ 10	Leiomiosarkom

\* HPF – high power field, vidno polje velike povečave.

Tabela 16: Gladkomišični tumorji z zmernimi ali hudimi jedrnimi atipijami

	Število mitoz/10 HPF	Diagnoza
Brez koagulacijskih nekroz	0 - 10	Atipični leiomiom z nizkim tveganjem za ponovitev/STUMP.
	≥ 10	Leiomiosarkom
Koagulacijska nekroza	Katerokoli	Leiomiosarkom

## 16.2. ENDOMETRIJSKI STROMALNI TUMORJI [29]

Endometrijski stromalni nodus

Endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa

Endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa

Nediferenciran sarkom uterusa

Uterini tumor, podoben ovarijskemu tumorju strome spolnega grebena/uterini tumor, podoben ovarijskemu "sex cord" tumorju (UTROSCT: uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor).

## 16.3. OSTALI MEHKOTKIVNI TUMORJI TELESA MATERNICE

So zelo redki, mednje sodijo npr. rabdomiosarkomi, PECOM-i ...

## 16.4. MEŠANI EPITELIJSKI IN MEHKOTKIVNI TUMORJI

Sem prištevamo adenomiom, atipični polipoidni adenomiom, adenofibrom, adenosarkom in karcinosarkom. Obravnavamo jih kot tumorje epiteljskega izvora, zato ne sodijo na konzilij za mehkotkivne tumorje.

## 16.5. ZDRAVLJENJE MEHKOTKIVNIH TUMORJEV TELESA MATERNICE [1]

Standardno lokalno zdravljenje leiomiosarkoma, endometrijskega stromalnega sarkoma (ESS) in nediferenciranega sarkoma uterusa (NSU) je totalna histerektomija v bloku s tumorjem; možna je laparoskopsko asistiran ali robotska operacija pod pogojem, da je opravljena pod enakimi pogoji kot pri odprti operaciji. Pri diagnozi sarkoma uterusa odstranitev tumorja z ohranjenostjo rodnosti pri mladih ženskah ni podprta z dokazi, zato je ne označujemo kot standardno, je pa možna na podlagi odločitve bolnice. To, da bi bilo s hkratno bilateralno sal-

pingo-ooforektomijo zdravljenje bolj uspešno, ni bilo ugotovljeno, še posebej ne pri premenopavzalnih ženskah. Tudi limfadenektomija se ni izkazala za koristno, če ni znakov makroskopske prizadetosti bezgavk, vendar so bezgavke lahko pozitivne v približno 10 % primerov ESS.

Retrospektivne študije pri leiomiosarkomu uterusa navajajo možnost zmanjšanja lokalnih relapsov po adjuvantni radioterapiji, v prospektivnih randomiziranih raziskavah pa radioterapija ni izboljšala preživetja in preživetja brez ponovitve, zato ni priporočena. Adjuvantna radioterapija po operaciji pride v poštev pri izbranih primerih v primeru kontaminacije, upoštevajoč dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in podtip tumorja.

Vloga adjuvantne kemoterapije pri leiomiosarkomu uterusa je nedorečena, koristna je lahko kombinacija gemcitabin + docetaksel, štiri cikli ali ista kombinacija, ki ji sledijo še štiri cikli z doksorubicinom.

Sistemsko zdravljenje napredovelega leiomiosarkoma, NSU in adenosarkoma s sarkomatoznim preraščanjem je enako zdravljenju SMT odraslih. Pri leiomiosarkomu pridejo v poštev doksorubicin, dakarbazin, gemcitabin +/- docetaksel, trabectedin in pazopanib, ki jih lahko uporabljamo v več redih. Po nekaterih retrospektivnih študijah je ifosfamid v monoterapiji pri leiomiosarkomu manj učinkovit.

Pri NM ESS adjuvantna hormonska terapija ni standard, je pa možnost zdravljenja. Pri metastatskem NM ESS so možnosti zdravljenja progestini, aromatazni inhibitor in Gn-RH analogi (za premenopavzne bolnice). Tamoksifen je kontraindiciran zaradi možnega agonističnega učinka, prav tako nadomestna hormonska terapija z estrogeni. V primeru neučinkovite hormonske terapije je možna kemoterapija. Možna je kirurška odstranitev pljučnih metastaz.

Učinek hormonske terapije pri VM ESS še ni določen, pri metastatski bolezni pride v poštev kemoterapija, podatkov ni.

Pri VM boleznih (ESS, adenosarkom s sarkomatoznim preraščanjem in NSU) ni podatkov o učinkovitosti adjuvantne kemoterapije, je pa ta možno zdravljenje. Hipertermična peritonealna kemoterapija (HIPEC) se ni izkazala za učinkovito.

Pri metastatskem leiomiomu je na prvem mestu opazovanje, v primeru progressa pa kirurgija in hormonska terapija (kakor za ESS). Enako velja za peritonealno leiomiomatozo, če ni možna kirurška odstranitev brez večje mutilacije.

## 17. MEZENHIMSKI TUMORJI DOJKE

Mezenhimski tumorji dojke vključujejo benigne, maligne in tumorjem podobne mezenhimske lezije [30]. Naštevamo jih v tabeli 17.

Tabela 17: Mezenhimski tumorji dojke

Nodularni fasciitis
Benigne vaskularne lezije
Psevdoangiomatozna stromalna hiperplazija
Miofibroblastom
Dezmoidni tip fibromatoze
Inflamatorni miofibroblastni tumor
Lipom
Granularnocelični tumor in benigni tumorji ovojnice perifernega živca
Angiosarkom
Liposarkom
Rabdomiosarkom
Osteosarkom
Leiomiom
Leiomiiosarkom

Primarni sarkomi dojke so izjemno redki. Vedno moramo izključiti možnost, da gre za metaplastični karcinom ali za maligni filodni tumor s sarkomsko komponento, ki je povsem prerasla epiteljsko. Navedeni diagnozi sta bistveno pogostejši in zato mnogo bolj verjetni.

Metaplastični karcinom dojke obravnavamo kot epiteljske rake.

Angiosarkomi so lahko primarni, ki nastanejo v parenhimu dojke, ali sekundarni, ki se razvijejo v koži, prsni steni ali parenhimu dojke po kirurškem zdravljenju in radioterapiji zaradi karcinoma dojke. Incidenca sekundarnega angiosarkoma v zadnjih letih narašča.

Primarni angiosarkom je redek, vendar drugi najbolj pogost mezenhimski malignom dojke za malignim filodnim tumorjem.

Histološki gradus pri angiosarkomu nima prognostičnega pomena.

## 17.1. FILODNI TUMORJI

Filodni tumorji sodijo med fibroepiteljske tumorje dojke. So bifazne neoplazme, sestavljene iz epiteljske in stromalne komponente. Filodni tumorji predstavljajo spekter fibroepiteljskih neoplazem, ki jih razdelimo na benigne, mejno maligne in maligne. Histološki kriteriji, na osnovi katerih postavimo diagnozo malignega filodnega tumorja, so: izrazit nuklearni pleomorfizem stromalnih celic, stromalna nadržast, > 10 mitoz/10 vidnih polj velike povečave, stromalna hipercelularnost in infiltrativna rast. Ponovijo se v 23 do 30 %, zasevajo v približno 2 %.

Maligne filodne tumorje dojke obravnavamo na mezenhimskem konziliju.

## 17.2. ZDRAVLJENJE MALIGNIH MEZENHIMSKIH TUMORJEV DOJKE

Zaradi redkosti in heterogenosti te skupine tumorjev optimalno zdravljenje še ni določeno. Ohranitvena operacija dojke je možna, odvisno od kakovosti kirurških robov glede na velikost tumorja in dojke, z možnostjo radioterapije.

Angiosarkom dojke ima visoko stopnjo lokalnih ponovitev, zato je v večini primerov priporočena mastektomija, vključno s pektoralno fascijo, lahko v kombinaciji s pooperativno radioterapijo. Limfadenektomija ni indicirana, če ni kliničnih znakov prizadetosti bezgavk.

Glede neoadjuvantne in adjuvantne kemoterapije veljajo enaka načela kot pri SMT. Pri angiosarkomu je visoko tveganje za lokalni in tudi sistemski relaps, zato je možno predoperativno zdravljenje tako s kemoterapijo kot z radioterapijo. Pri postradiacijskih angiosarkomih prihaja v poštev re-iradiacija [1].

## 18. FIBROMATOZA DEZMOIDNEGA TIPA

Fibromatoza dezmoidnega tipa je lokalno agresivna (mio) fibroblastna naoplazma [12]. Običajno vznikne v globokih mehkih tkivih. Značilna je infiltrativna rast z možnostjo lokalne ponovitve, zaseva pa le redko. Lahko vznikne v sklopu sindroma Gardner, ki je posledica inaktivirajoče mutacije gena APC. Večina sporadičnih primerov ima mutacijo gena CTNNB1, ki kodira  $\beta$ -katenin, kar je v pomoč pri postavitvi diagnoze.

Načela diagnostike pri dezmoidih [1] so enaka kot pri SMT. Slikovna preiskava izbora za opredelitev razsežnosti bolezni je večinoma MR.

## 18.1. ZDRAVLJENJE

Na začetku lahko predlagamo opazovanje pri asimptomatskih bolnikih [1, 31], saj je naraven potek bolezni nepredvidljiv, z možnostjo dolgotrajne stagnacije, včasih celo spontane regresije in brez potenciala za metastaziranje. Na nekaterih anatomskih lokacijah lahko povzroča funkcionalne težave, na drugih (npr. glava/vrat in mezenhimska fibromatoza) pa je lahko potencialno življenjsko ogrožujoča. Pri teh je potrebno previdno spremljanje, odločitev je lahko povezana z mnenjem bolnika/ce.

Zdravljenje je potrebno ob progressu, je individualno in vezano na odločitev MDT, z možnostjo operacije (brez adjuvantne terapije), radioterapijo, ILP (če gre za ekstremiteto lokalizacijo) ali sistemsko. To vključuje: hormonsko terapijo (tamoksifen, toremifen, Gn-RH analoge), NSAID, nizkodozno kemoterapijo (metotreksat + vinblastin ali metotreksat + vinorelbin), imatinib mesilat, sorafenib, interferon ali visokodozno kemoterapijo (režim kot pri SMT) [1]. Začnemo s čim manj toksičnim zdravljenjem in ga po potrebi stopnjujemo.

Radioterapija se priporoča le v primeru, če je fibromatoza lokalizirana na udu, na trupu površinsko ali v predelu glave in vratu. Priporočen odmerek za definitivno radioterapijo je 50–58 Gy.

Pri bolnicah s fibromatozo dezmoidnega tipa je potreben pogovor o hormonski kontracepciji, ki naj bo prekinjena v primeru progressa bolezni.

## 19. GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMOR (GIST)

GIST je najpogostejši mezenhimski tumor prebavil [12]. Najpogosteje nastane v starostni skupini med 60. in 65. letom, pri obeh spolih enako pogosto. Pri otrocih so zelo redki. Večina je sporadičnih, približno 10 % jih je povezanih z različnimi genetskimi sindromi, zlasti pri mlajših bolnikih. Ti bolniki imajo lahko multiple ali difuzne tumorje, ki se obnašajo maligno. GIST je lahko povezan tudi z ne-hereditarno Carneyjevo triado. Najpogostejša genetska sprememba je mutacija gena KIT (na različnih mestih). Nekateri imajo mutacijo KIT-u analognega gena PDGFRA.

Večina GIST-ov vznikne v želodcu (> 50 %), ostali v drugih delih prebavil (30 % v ozkem črevesu, 5 % v širokem črevesu in rektumu, 1 % v požiralniku, 9 % je diseminiranih z nejasnim mestom izvora). Histološko gre za tumorje z zelo različno morfološko, večinoma so vretenastocelični. Klinični potek kaže spekter od benignih do malignih tumorjev. Za oceno verjetnosti agresivnega poteka uporabljamo prognostično tabelo po Miettinen (tabela 18), kjer upoštevamo lokacijo, velikost in mitotsko aktivnost tumorja [32] ter TNM klasifikacijo (tabele 19–22).

### 19.1. STANDARDIZIRAN HISTOLOŠKI IZVID ZA GIST

#### Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (v primeru, da je znana)
- Neznana lokacija

#### Način odvzema vzorca

- Ekscizijska biopsija
- Resekcija (navedi tip resekcije, npr. parcialna gastrektomija ...)
- Metastazektomija
- Drugo

#### Samo za tumorje po predoperativni terapiji oz. posegu

- Stanje po predhodni biopsiji ali operaciji (navedi kakšni)
- Stanje po predhodni sistemski terapiji (navedi kakšni)
- Drugo

#### GIST

- Vretenastocelični
- Epiteloidnocelični
- Mešani
- Drugo

#### Število žarišč

- Unifokalni
- Multifokalni (opredeli število in velikost tumorskih žarišč)

#### Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer).
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

#### Mitotska aktivnost

- V tumorju je ... mitoz/5 mm<sup>2</sup>.
- Števila mitoz ni možno določiti.

#### Odgovor na predoperativno terapijo

- Ni odgovora na predoperativno terapijo.
- Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
- Ni vitalnega tumorskega tkiva.
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.

#### Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)

- Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

#### Status kirurških robov

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega).
- Tumor sega v ... kirurški rob/kirurške robove.
- Ocena kirurških robov ni možna.

#### Ocena tveganja

- Gre za GIST brez tveganja za agresivnejši potek.
- Gre za GIST z zelo nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
- Gre za GIST z nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
- Gre za GIST z zmernim tveganjem za agresivnejši potek.
- Gre za GIST z visokim tveganjem za agresivnejši potek.
- Gre za maligne/metastatski GIST.

#### Dodatne preiskave (v primeru znanih rezultatov)

- Imunohistokemične
- CD117 (pozitiven, negativen)
- DOG1 (pozitiven, negativen)
- Drugo
- Molekularno-genetske (KIT, PDGFRA)

## Patološka klasifikacija (pTNM)

## PRIMARNI TUMOR (pT)

pTX: Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.

pT0: Ni primarnega tumorja.

pT1: Tumor meri  $\leq 2$  cm.pT2: Tumor meri  $> 2$  cm in  $\leq 5$  cm.pT3: Tumor meri  $> 5$  cm in  $\leq 10$  cm.pT4: Tumor meri  $> 10$  cm.

Pripona »m« označuje multiple primarne tumorje: pT(m)NM.

Predpona »y« označuje primere, ko tumor klasificiramo med ali po začetnem multimodalnem zdravljenju (npr. neoadjuvantna kemoterapija in/ali obsevanje): ypTNM.

Predpona »r« označuje rekurentne tumorje: rTNM.

## REGIONALNE BEZGAVKE (pN)

pN0: V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.

pN1: Prisotni so zasevki v regionalnih bezgavkah.

## ODDALJENI ZASEVKI (pM)

pM0: Ni oddaljenih zasevkov.

pM1: Prisotni so oddaljeni zasevki.

Tabela 18: Prognoza bolnikov z GIST-om, po Miettinen

Značilnosti tumorja		Tveganje za progres bolezni			
Velikost (cm)	Število mitoz/5 mm <sup>2</sup>	GIST želodca	GIST duodenuma	GIST jejunuma/ileuma	GIST rektuma
$\leq 2$	$\leq 5$	Nično (0 %)	Nično (0 %)	Nično (0 %)	Nično (0 %)
$> 2 \leq 5$	$\leq 5$	Zelo nizko (1,9 %)	Nizko (8,3 %)	Nizko (4,3%)	Nizko (8,5 %)
$> 5 \leq 10$	$\leq 5$	Nizko (3,6 %)	Nejasno (premalo podatkov)	Zmerno (24 %)	Nejasno (premalo podatkov)
$> 10$	$\leq 5$	Zmerno (12 %)	Visoko (34 %)	Visoko (52 %)	Visoko (57 %)
$\leq 2$	$> 5$	Nično (premalo primerov)	Nejasno (premalo podatkov)	Visoko (premalo primerov)	Visoko (54 %)
$> 2 \leq 5$	$> 5$	Zmerno (16 %)	Visoko (50 %)	Visoko (73 %)	Visoko (52 %)
$> 5 \leq 10$	$> 5$	Visoko (55 %)	Nejasno (premalo podatkov)	Visoko (85 %)	Nejasno (premalo podatkov)
$> 10$	$> 5$	Visoko (86 %)	Visoko (86 %)	Visoko (90 %)	Visoko (71 %)

Tabela 19: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), GIST

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor $\leq 2$ cm
T2	Tumor $> 2$ cm in $\leq 5$ cm
T3	Tumor $> 5$ cm in $\leq 10$ cm
T4	Tumor $> 10$ cm

Tabela 20: Število mitoz, AJCC (8. izdaja), GIST

Število mitoz	Definicija
Nizko	$\leq 5$ mitoz/5 mm <sup>2</sup>
Visoko	$> 5$ mitoz/5 mm <sup>2</sup>

Tabela 21: Stadij boleznih glede na sistem AJCC (8. izdaja), GIST želodca, omentuma

T	N	M	ŠTEVILO MITOZ	STADIJ
T1 ali T2	NO	M0	Nizko	IA
T3	NO	M0	Nizko	IB
T1	NO	M0	Visoko	II
T2	NO	M0	Visoko	II
T4	NO	M0	Nizko	II
T3	NO	M0	Visoko	IIIA
T4	NO	M0	Visoko	IIIB
katerikoli T	N1	M0	katerokoli	IV
katerikoli T	katerikoli N	M1	katerokoli	IV

Tabela 22: Stadij boleznih glede na sistem AJCC (8. izdaja), GIST požiralnika, ozkega črevesa, kolorektuma, mezenterija in peritoneja

T	N	M	ŠTEVILO MITOZ	STADIJ
T1 ali T2	NO	M0	Nizko	I
T3	NO	M0	Nizko	II
T1	NO	M0	Visoko	IIIA
T4	NO	M0	Nizko	IIIA
T2	NO	M0	Visoko	IIIB
T3	NO	M0	Visoko	IIIB
T4	NO	M0	Visoko	IIIB
katerikoli T	N1	M0	katerokoli	IV
katerikoli T	katerikoli N	M1	katerokoli	IV

## 19.2. ZDRAVLJENJE

Temeljno zdravljenje pri lokaliziranem resektabilnem GIST-u je kirurška odstranitev. Ob visokem tveganju za ponovitev bolezni pride v poštev dopolnilno zdravljenje z imatinib mesilatom za čas treh let.

Zdravljenje z biološkim zdravilom pride v poštev pri lokalno napredovalem tumorju kot neoadjuvantno in pri metastatski bolezni.

## 20. GENETSKI SINDROMI, POVEZANI Z LEZIJAMI MEHKIH TKIV IN KOSTI

Omenili smo že, da so nekatere tumorske in netumorske lezije mehkih tkiv in kosti lahko povezane z različnimi genetskimi sindromi. Na to moramo pomisliti pri otrocih, mlajših bolnikih, bolnikih z več (sinhronimi ali metahronimi) malignimi tumorji,

bolnikih, v katerih družinah so maligne bolezni pogostejše, pri nekaterih vrstah sarkomov in pri določenih histoloških značilnostih nekaterih sarkomov. Genetski sindromi so lahko posledica podedovanih sprememb v dednem zapisu ali "de novo" mutacij. Poudariti moramo, da v sklopu nekaterih sindromov bolnika bolj ogrožajo drugi tumorji ali morebitne malformacije kot tumorji mehkih tkiv ali kosti, njihova povezava s temi tumorji pa je včasih pomembna za prepoznavanje sindroma. Potrditev genetske etiologije je pomembna tako za načrtovanje zdravljenja in nadaljnje obravnave bolnika (npr. izogibanje radioterapiji v nekaterih primerih), kot za genetsko svetovanje. Raziskave dednih sindromov so zelo veliko pripomogle tudi k razumevanju nastanka sporadičnih tumorjev. V tabeli 23 navajamo nekaj najpomembnejših sindromov.

Tabela 23: Sindromi, povezani z lezijami mehkih tkiv in kosti

Gen	Lokus	Sindrom	Način dedovanja*	Lezije mehkih tkiv in kosti, povezane s sindromom
AKT1	14q32	Sindrom Proteus	Sporadičen sindrom	Lipomi
APC	5q21	Družinska adenomatozna polipoza tip 1 (vključuje sy Gardner)	AD	Kraniofacialni osteomi, fibromatoza dezmoidnega tipa, Gardnerjev fibrom
Kompleks genov	11p15	Sindrom Beckwith - Wiedemann	Sporadičen sindrom/AD	Embrionalni rabdomiosarkom, miksom, fibromi, hamartomi
FH	1q42	Hereditarna leiomiomatoza in karcinom ledvičnih celic	AD	Leiomiomi kože in uterusa
GNAS	20q13	Pseudohipoparatiroidizem tipa 1A	AD	Kutani osteomi
		Sindrom McCune - Albright (vključuje sindrom Mazabraud)	Sporadičen sindrom	Polioestotska fibrozna displazija, osteosarkom (Sy Mazabraud: intramuskularni miksom)
		Progresivna kostna heteroplazija	AD	Kutani osteomi
		pseudopseudohipoparatiroidizem	AD	Kutani osteomi
IDH1	2q34	Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)	Sporadičen sindrom	Enhondromi, hondrosarkom (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkom)
IDH2	15q26	Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)	Sporadičen sindrom	Enhondromi, hondrosarkom (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkom)
KIT	4q12	GIST, družinsko pogojeni	AD	GISTi
NBN	8q21	Nijmegen breakage syndrome	AR	Rabdomiosarkom
NF1	17q11	Nevrofibromatoza tipa 1	AD	Nevrofibromi, maligni tumorji ovojnice perifernega živca, GISTi, gigantocelularni tumorji majhnih kosti (centralni), rabdomiosarkom, glomusni tumorji
NF2	22q12	Nevrofibromatoza tipa 2	AD	Švanomi
PDGFRA	4q12	GIST, družinsko pogojeni	AD	GISTi
PRKAR1A	17q24	Carneyjev kompleks, tip 1	AD	Osteohondromiksom, miksom srca in drugih organov, melanocitni švanomi
PTEN	10q23	Sindrom s PTEN povezanih hamartomov	AD, včasih sporadičen	Lipomi, hemangiomi
RB1	13q14	Retinoblastom	AD	Osteosarkom, mehko tkivni sarkom
SDHB	1p36	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SDHC	1q21	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SDHD	11q23	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SMARCA4	19p13	Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 2	AD	Rabdoidni tumorji
SMARCB1	22q11	Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 1	AD	Rabdoidni tumorji
		Švanomatoza		Švanomi
SQSTM1	5q35	Pagetova bolezen kosti	AD	Osteosarkom
TP53	17p13	Sindrom Li-Fraumeni 1	AD	Osteosarkom, rabdomiosarkom in drugi sarkom mehkih tkiv
TSC1	9q34	Tuberozna skleroza 1	AD	Fibromi, rabdomiomi srca, angiomiolipomi, hordomi
TSC2	16p13	Tuberozna skleroza 2	AD	Fibromi, rabdomiomi srca, angiomiolipomi, hordomi, PEComi
VHL	3p25-26	Sindrom von Hippel - Lindau	AD	Hemangioblastomi
WRN	8p12	Sindrom Werner	AR	Sarkom kosti in mehkih tkiv

\* AD: avtosomno dominantno dedovanje, AR: avtosomno recesivno dedovanje.



## TUMORJI KOSTI

Primarni tumorji kosti so razmeroma redki. Glede na biološki potencial so 1) benigni, 2) intermediarni, lokalno agresivni, 3) intermediarni, ki redko zasevajo, in 4) maligni (sarkomi kosti). Večina primarnih tumorjev kosti je benignih, sledijo intermediarni tumorji, primarni sarkomi kosti pa so zelo redki.

Najpogostejši primarni sarkomi kosti so osteosarkom, hondrosarkom, Ewingov sarkom (EWS) in hordom, ostali so izjemno redki. Med lokalno agresivne tumorje intermediarne skupine uvrščamo atipični hrustančni tumor/hondrosarkom gradus 1, hondromiksoidni fibrom, osteoblastom, dezmoplastični fibrom kosti in anevrizmalno kostno cisto. Tumorja intermediarne skupine, ki sta lokalno agresivna in redko zasevata, sta gigantomcelularni tumor kosti in epiteloidni hemangiom. Tumor interme-

diarne skupine, ki redko zaseva, je hondroblastom. Pri tumorjih intermediarne skupine, ki redko zasevajo, je pogostost zasevanja do 2 %, tveganja za zasevanje se ne da napovedati iz histopatološke slike, zasevki so običajno v pljučih.

### 1. INCIDENCA

Sarkomi kosti predstavljajo približno desetino vseh sarkomov. Incidenčna stopnja sarkomov kosti v Evropi znaša manj kot 1/100.000 prebivalcev na leto [33], v Sloveniji pa za leto 2014 po podatkih Registra raka Republike Slovenije 0,5/100.000 prebivalcev [3]. V nasprotju s SMT pri sarkomih kosti ne opažamo trenda v grobi incidenčni stopnji (povprečna letna sprememba je izračunana s programom Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1. August 2014).

Tabela 24: Incidenca in groba incidenčna stopnja sarkomov kosti v Sloveniji, 1983–2014

Leto ugotovitve	Sarkomi kosti	
	Incidenca	Stopnja na 100.000
1983	6	0,3
1984	4	0,2
1985	7	0,4
1986	6	0,3
1987	13	0,7
1988	6	0,3
1989	8	0,4
1990	4	0,2
1991	8	0,4
1992	7	0,4
1993	9	0,5
1994	8	0,4
1995	9	0,5
1996	7	0,4
1997	9	0,5
1998	9	0,5
1999	12	0,6
2000	6	0,3
2001	7	0,4
2002	8	0,4
2003	10	0,5
2004	10	0,5
2005	9	0,4
2006	11	0,5
2007	4	0,2
2008	8	0,4
2009	4	0,2
2010	7	0,3
2011	8	0,4
2012	5	0,2
2013	11	0,5
2014	11	0,5

## 2. DEJAVNIKI TVEGANJA

Večina sarkomov kosti vznikne de novo, brez jasnih dejavnikov tveganja. Redki se pojavijo v povezavi s kostnimi boleznimi, genetsko predispozicijo ali predhodnim obsevanjem.

Tabela 25: Dejavniki tveganja za razvoj sarkomov kosti

Dejavnik tveganja	Sarkom
Genetski	
Olierjeva bolezen (enhondromatoza) in	
Maffuccijev sindrom (IDH1/2)	Hondrosarkom
Sindrom Li-Fraumeni (TP53)	Osteosarkom
Družinski sindrom retinoblastoma (RB)	Osteosarkom
Sindrom Rothmund - Thomson (RECQL4)	Osteosarkom
Preeksistentne bolezni/lezije	
Multipli osteohondromi	Hondrosarkom
Enhondrom	Hondrosarkom
Pagetova bolezen kosti	Osteosarkom
Kostni infarkt	Osteosarkom
Kronični osteomielitis	Osteosarkom
Gigantocelularni tumor kosti	Maligni gigantocelularni tumor
Obsevanje	Različni

## 3. KLINIČNA SLIKA

Tumorji kosti se najpogosteje klinično kažejo z bolečino, lahko z oteklino, patološkim zlomom, motnjo gibljivosti, nevrološkimi izpadi ali pa so odkriti naključno.

Zaradi pogosto nespecifične klinične slike (bolečina je pogosto interpretirana kot posledica poškodbe) in ker so tumorji kosti razmeroma redki, prihaja pogosto do zakasnitev diagnoze (povprečno 3 do 6 mesecev od začetka simptomov). Za to, da bi čim bolj zmanjšali čas od začetka simptomov do diagnoze, je treba upoštevati naslednje značilnosti malignih tumorjev kosti in priporočila:

- Perzistentna bolečina (in omejena gibljivost) brez poškodbe v anamnezi kaže predvsem pri mlajših na možnost tumorja kosti.
- Perzistentna bolečina, ki ni povezana z obremenitvijo kosti in je prisotna tudi ponoči, kaže na možnost malignega tumorja kosti.
- Poškodba v anamnezi ne izključuje malignega tumorja kosti.
- Oteklina v mehkih tkivih ob kosti, še posebej v povezavi z bolečino, kaže na malignen tumor kosti in zahteva takojšnjo diagnostično obravnavo.
- Skoraj polovica vseh primarnih sarkomov kosti pri mladih se pojavi okoli kolena - pri vsakem otroku in adolescentu je treba vsako bolečino in oteklino okoli kolena, ki se ne umiri, obravnavati kot potencialni znak tumorja kosti in opraviti ustrezno diagnostiko.
- Ko klinična slika kaže na možnost tumorja kosti (bolečina, oteklina, motnje premikanja), je treba brez zakasnitev opraviti ustrezno radiološko diagnostiko (glej spodaj!).
- Vzrok za patološki zlom je lahko tumor (pri starejših predvsem zasevek in plazmocitom, pri mlajših primarni

tumorji kosti) - pred zdravljenjem zloma/kirurškim posegom so potrebne ustrezne slikovne in druge preiskave (biopsija), saj lahko zakasnitev diagnoze in neustrezen kirurški poseg v primeru spregledanega sarkoma kosti pomembno vplivata na izid zdravljenja in napoved poteka bolezni.

- Prva preiskava izbora ob sumu na tumor kosti je RTG slikanje v dveh projekcijah.
- Spremembe na RTG sliki, ki kažejo na tumor kosti, vendar niso diagnostične, so: destrukcija kosti, tvorba nove kostnine, zadebelitev periosta in širjenje spremembe v mehka tkiva - ko je na RTG sliki prisotna katerakoli od teh sprememb, je potrebna takojšnja napotitev bolnika v referenčni center (Ortopedsko kliniko v Ljubljani ali Pediatrično kliniko v Ljubljani), z ali brez predhodnega MR slikanja.
- Normalna RTG slika ne izključuje sarkoma kosti - ob kliničnem sumu na sarkom kosti in odsotnosti sprememb na RTG sliki je potrebno čim prejšnje MR slikanje.

## 4. DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Diagnostičen postopek v primeru suma na sarkom kosti ali tumor kosti intermediarne stopnje malignosti obsega naslednje preiskave, katerih končen nabor je odvisen od vrste tumorja:

- anamneza in status;
- slikovna diagnostika (RTG, MR, CT);
- krvne preiskave;
- scintigrafija skeleta;
- biopsija lezije (vrtalna, slikovno vodena debeloigelna, izjemoma odprta);
- biopsija kostnega mozga.

#### 4.1. SLIKOVNE PREISKAVE

Ob sumu na tumor kosti je potrebno čim prej RTG slikanje kosti v dveh projekcijah. V primeru nejasnosti (ko RTG ne pokaže povsem jasne lezije, kljub sumljivi klinični sliki ali ko lezije na RTG sliki ni mogoče dovolj zanesljivo opredeliti) je potrebna MR. V primeru, da RTG slikanje prikaže sumljivo kostno lezijo, dodatne slikovne preiskave na primarni ali sekundarni ravni niso indicirane. Rentgenske značilnosti, sumljive za primaren malignen tumor kosti, so: kostna lezija z iregularnimi, slabo definiranimi robovi, destrukcija kosti s široko prehodno cono, periostalna reakcija in širjenje tumorja v mehka tkiva.

Vrstni red slikovnih preiskav:

- Prva preiskava je RTG slikanje kosti v dveh projekcijah.
- Ustrezna slikovna preiskava za RTG slikanjem je MR, ki mora zajeti celoten spremenjen anatomski predel.
- CT slikanje je v pomoč v primeru diagnostičnih nejasnosti, ko je MR kontraindicirana ali, ko je potrebno bolje prikazati mikrokalcifikacije, periostalno tvorbo kosti ali destrukcijo korteksa kosti.

Bolnika s sumljivim agresivnim tumorjem kosti na RTG sliki ali po MR slikanju je treba takoj napotiti v obravnavo na Ortopedsko kliniko v Ljubljani, mlajšega bolnika od 18 let pa na Klinični oddelek za otroško hematologijo.

Na Ortopedski kliniki v Ljubljani ali na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo načrtujejo ter v sodelovanju z oddelki za radiologijo, ki so usmerjeni v radiološko diagnostiko lezij kosti (Klinični inštitut za radiologijo UKC Ljubljana, Služba za radiologijo Pediatrične klinike, Oddelek za radiologijo OIL), izvedejo ostalo potrebno slikovno diagnostiko glede na vrsto lezije.

Če so v drugih ustanovah opravljene slikovne preiskave tehnično neustrezne, jih je treba ponoviti. Vse opravljene slikovne preiskave, tudi tiste, opravljene v drugi ustanovi, vključno z RTG slikami, mora interpretirati radiolog, usmerjen v boleznih kosti, ki sodeluje v MDT.

Izvedba vse potrebne lokalne slikovne diagnostike (RTG, MR in po potrebi CT) je obvezna pred biopsijo.

Slikovne preiskave za opredelitev stadija bolezni je treba opraviti, ko je potrjena diagnoza primarnega sarkoma kosti.

#### 4.2. BIOPSIJA

Za dokončno diagnozo vseh primarnih sarkomov kosti in tumorjev intermediarne stopnje malignosti sta potrebni biopsija in histopatološki pregled tkiva, ki predstavlja dokončen diagnostičen test. Citopatološka preiskava za zanesljivo diagnozo primarnih tumorjev kosti ni primerna, je pa indicirana v primeru suma na zasevek ali plazmocitom.

Glede biopsije kosti ob sumu na primarni tumor kosti (ne glede na biološki potencial) veljajo naslednja priporočila:

- Biopsijo naj opravi kirurg ortoped na Ortopedski kliniki v Ljubljani, ki je član MDT, ali radiolog, usmerjen v boleznih kosti in je član MDT.
- Pred biopsijo mora biti opravljena popolna in tehnično ustrezna lokalna slikovna diagnostika glede na naravo lezije, vključno z interpretacijo vseh izvedenih slikovnih preiskav, ki jo opravi radiolog, usmerjen v boleznih kosti, član MDT.
- Minimalen obseg lokalne slikovne diagnostike pred biopsijo vključuje RTG slikanje v dveh ravninah in MR slikanje (ali CT slikanje, če je MR slikanje kontraindicirano).

- Metoda izbora je debeloigelna («core needle») biopsija, pod kontrolo UZ, RTG ali CT. Odvisno od posamezne lezije sta ustrezni metodi tudi vrtna biopsija in abrazija (v primeru, da je slikovna diagnostika v prid benigni leziji).
- Ko glede na slikovno diagnostiko pride v poštev osteomielitis, je treba poslati del odvzetega tkiva v mikrobiološko preiskavo.

#### 4.3. HISTOLOŠKA PREISKAVA

Glede na majhno število vseh obravnavanih primarnih tumorjev kosti v Sloveniji in posebnosti pri histopatološki diagnostiki je nujno, da poteka histopatološka diagnostika primarnih tumorjev kosti centralizirano v enem samem referenčnem oddelku za patologijo, v katerem so vzpostavljeni ustrezni postopki za dekalcinacijo tkiva, kjer je na voljo ustrezna kostna žaga, nabor potrebnih imunohistokemičnih metod, je vzpostavljena tkivna banka zmrznjenih vzorcev in možnost dodatne molekularne diagnostike. Takšne pogoje izpolnjuje Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, v sodelovanju z Oddelkom za patologijo OIL. Inštitut za patologijo Medicinske fakultete in Oddelek za patologijo OIL sodelujeta pri diagnostiki tumorjev kosti in mehkih tkiv na način komplementarnosti dodatnih preiskav (molekularnih, FISH).

V primeru diagnostično zahtevnih primerov imamo možnost pošiljanja vzorcev v centre v tujino.

Če je bila biopsija opravljena zunaj Ortopedske klinike Ljubljana in histopatološka preiskava ni bila opravljena na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete ali na Oddelku za patologijo OIL, je pred začetkom zdravljenja potreben ponoven pregled biopsijskih vzorcev na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete.

Nujen pogoj za histopatološko diagnostiko je, da je bila pred tem opravljena vsa potrebna slikovna lokalna diagnostika (RTG, MR in po potrebi CT) in ima patolog elektroniki dostop do slikovne diagnostike ter pisnih radioloških izvidov, v tumorje kosti usmerjenega radiologa (radiološke diferencialne diagnoze).

Za zanesljivo histopatološko diagnostiko so poleg korelacije s slikovno diagnostiko, odvisno od vrste lezije, potrebne dodatne imunohistokemične, FISH in molekularnogenetske preiskave.

Za izvedbo molekularnogenetskih preiskav je treba zagotoviti, da je del biopsijskega vzorca s tumorjem zamrznjen ali fiksiran v formalinu in nedekalciniran ali dekalciniran v EDTA (izvedba molekularnogenetskih preiskav na tkivu, dekalciniranem s kislinami, pogosto ni uspešna!).

Uporaba molekularnogenetskih preiskav je odvisna od diagnoze, diferencialne diagnoze in drugih indikacij glede na razvoj patologije. Pomembne, trenutno znane indikacije so:

- Dokaz translokacije pri Ewingovem sarkomu (najmanj s preiskavo FISH, zaželeno z metodo RT-PCR ali NGS).
- Dokaz mutacije v genu IDH1 ali IDH2 za potrditev diagnoze dediferenciranega hondrosarkoma.
- Dokaz amplifikacije gena MDM2 za potrditev diagnoze parostealnega osteosarkoma in intramedularnega osteosarkoma nizkega gradusa.
- Dokaz mutacije GNAS za potrditev diagnoze fibrozne displazije.
- Dokaz translokacije USP6 za potrditev diagnoze anevrizmalne kostne ciste.
- Dokaz translokacij pri drugih tumorjih z znano translokacijo.

#### 4.4. GRADIRANJE SARKOMOV KOSTI

Priporočamo gradiranje v tri kategorije, ki temelji na histopatološkem tipu tumorja.

Tabela 26: Gradiranje sarkomov kosti

Gradus	Sarkom
Gradus 1	Parostealni osteosarkom
	Atipični hrustančni tumor/hondrosarkom gradus I
	Svetlocelični hondrosarkom
	Intramedularni osteosarkom nizkega gradusa
Gradus 2	Periostealni osteosarkom
	Hondrosarkom gradus II
	Klasični adamantinom
	Hordom
Gradus 3	Osteosarkom (konvencionalni, teleangiektatični, drobnocelični, sekundarni, površinski visokega gradusa)
	Nediferenciran pleomorfni sarkom
	Ewingov sarkom
	Hondrosarkom gradus III
	Dediferencirani hondrosarkom
	Mezenhimski hondrosarkom
	Dediferencirani hordom
	Maligni gigantocelični tumor kosti

Tabela 27: Preiskave pri sarkomih kosti

	Osteosarkom	Hondrosarkom	EWS***
RTG kosti	+	+	+
MR kosti*	+	+	+
CT kosti	+/-	+/-	+/-
RTG p. c.			
CT prsnega koša			
CT trebuha	+		
+	NM RTG p. c.,		
VM CT prsnega koša	+		
+			
+			
(lahko PET-CT namesto CT in scintigrafije skeleta)			
Scintigrafija skeleta	+	Le pri VM	+
Biopsija kostnega mozga	-	-	Ob sumu na metastaze v kostnem mozgu, če je PET-CT negativen.
Krvne preiskave	AF	(AF)	KKS, DKS, SR, L, LDH, NSE, AF
DIB punkcija**	+	+	+

\* Pri MR preiskavi morajo slike prikazati celotno kost.

\*\* UZ ali CT vodena biopsija z debelo iglo.

\*\*\* CT prsnega koša + trebuha + scintigrafija skeleta ali PET-CT za zamejitev.

## 5. NAJPOGOSTEJŠI SARKOMI KOSTI

### 5.1. HONDROSARKOM

\* Najpogosteje se pojavlja v starosti od 30 do 60 let; zaradi staranja prebivalstva je najpogostejši sarkom kosti, pogostejši od osteosarkoma.

\* Večina hondrosarkomov je gradus 1, zanje je v večini primerov (razen v medenici in v kranialnih kosteh) ustrežnejši izraz atipični hrustančni tumor. Atipični hrustančni tumor/hondrosarkom gradus 1 je tumor intermediarne stopnje malignosti, ki je lokalno agresiven, zaseva pa izredno redko. Ločiti ga je treba od enhondroma (pri čemer je ključna korelacija med slikovnimi preiskavami in histopatološko sliko) in hondrosarkoma gradusa 2 in 3.

\* Večina hondrosarkomov je konvencionalnega tipa, posebni obliki sta svetlocelični hondrosarkom in mezenhimski hondrosarkom.

\* Večina konvencionalnih hondrosarkomov vznikne v dolgih kosteh, lahko tudi v ploščatih (medenica, rebra, lopatica).

\* Posebna oblika hondrosarkoma s slabo napovedjo je dediferenciran hondrosarkom, ki je nediferenciran sarkom, vzniknil v konvencionalnemu hondrosarkomu (gradus 1, redko gradus 2) ali enhondromu.

\* Sekundarni hondrosarkom je hondrosarkom, ki je vzniknil v enhondromu (centralni sekundarni hondrosarkom) ali osteohondromu (periferni sekundarni hondrosarkom). Tveganje za nastanek sekundarnega hondrosarkoma v solitarnem enhondromu ali osteohondromu ni znano (verjetno manj kot 1 %), vendar je večje pri multiplih enhondromih ali osteohondromih in ob lokaciji v aksialnem skeletu (predvsem medenici).

\* Negativni napovedni dejavniki so: lokalizacija, ki ni na udu, velik tumor (T2, 3), neadekvaten kirurški poseg, metastatska bolezen in predvsem gradus tumorja (gradus 1 proti 2 in 3).

### 5.2. OSTEOSARKOM

\* Je drugi najpogostejši sarkom kosti.

\* Predstavlja 10 % vseh solidnih malignih tumorjev v adolescenci.

\* Histološko je najpogostejši konvencionalni tip, ostali so redkejši.

\* Običajno prizadene metafize dolgih kosti.

\* Negativni napovedni dejavniki so: starost bolnika nad 40 let, velik tumor (T2, 3), zvišana serumska AF in LDH, lokalizacija, ki ni na udu, slab histološki odgovor na predoperativno kemoterapijo, metastatska bolezen.

### 5.3. EWINGOV SARKOM

\* Je drugi najpogostejši primarni maligni tumor kosti pri adolescentih.

\* Srednja starost ob diagnozi je 15 let, vendar se lahko pojavlja pri vseh starostih.

\* Najpogosteje vznikne v dolgih kosteh, medenici, rebrih in hrbtenici.

\* Zanj je značilna translokacija gena EWSR1 in izjemoma FUS, z različnimi partnerskimi geni.

\* Poleg Ewingovega sarkoma se v kosti redko pojavljajo tudi drugi

drobnocelični okroglocelični sarkomi (podobni Ewingovemu sarkomu), z drugimi translokacijami (najpogosteje CIC-DUX), ki jih je treba ločiti od Ewingovega sarkoma, saj se od njega razlikujejo med drugim po odzivu na zdravljenje.

\* Približno 20 % bolnikov ima zasevke ob postavitvi diagnoze, najpogosteje v pljučih in/ali v KM. Pljučni zasevki so napovedno ugodnejši kot kostni (5-letno preživetje 30 % proti 10 %).

\* Negativni napovedni dejavniki so: starost bolnika nad 15 let, tumor > 8 cm, zvišana serumska LDH, medenična lokalizacija, slab odgovor na predoperativno kemoterapijo in radioterapijo (kot edino lokalno zdravljenje), metastatska bolezen.

### 5.4. DRUGI PRIMARNI MALIGNI TUMORJI KOSTI

\* Lahko so NM ali VM.

\* Gigantocelularni tumor kosti je mejno maligni tumor, ki v približno 25 % lokalno recidivira, v 2 % pa se pojavijo pljučne metastaze; poteka bolezn na osnovi histološke slike ni mogoče napovedati.

## 6. ZAMEJITEV (DOLOČITEV STADIJA)

Stadij bolezn določimo na osnovi histološkega gradusa (G), velikosti in lege tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in v oddaljenih organih (M). Po zadnji, 8. izdaji AJCC TNM klasifikacije [13] so sarkomi kosti G1 nizko maligni, G2 in G3 pa visoko maligni (tabele 28–32).

Tabela 28: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi perifernih kosti, kosti trupa, lobanje in obraznih kosti

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor ≤ 8 cm
T2	Tumor > od 8 cm
T3	Diskontinuiran tumor v kosti

Tabela 29: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi hrbtenice

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor je omejen na segment hrbtenice ali dva sosednja.
T2	Tumor zajema tri sosednje segmente hrbtenice.
T3	Tumor zajema štiri ali več sosednjih segmentov hrbtenice ali oddaljen segment hrbtenice.
T4	Razširitev v spinalni kanal ali velike žile.
T4a	Razširitev v spinalni kanal.
T4b	Vraščanje v velike žile ali tumorski trombus v njih.

Tabela 30: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi medenice

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor je omejen na segment medenice, ne sega izven kosti.
T1a	Tumor ≤ 8 cm
T1b	Tumor > od 8 cm
T2	Tumor je omejen na segment medenice s širjenjem izven kosti ali omejen na dva segmenta medenice, brez širjenja izven kosti.
T2a	Tumor ≤ 8 cm
T2b	Tumor > od 8 cm
T3	Tumor zajema dva segmenta medenice in se širi izven kosti.
T3a	Tumor ≤ 8 cm
T3b	Tumor > od 8 cm
T4	Tumor zajema tri segmente medenice ali sega preko SIS.

Tabela 31: Definicija oddaljenih zasevkov (M), AJCC (8. izdaja), sarkomi kosti

M kategorija	M kriteriji
M0	Ni oddaljenih zasevkov
M1a	Zasevki v pljučih
M1b	Zasevki drugje

Tabela 32: Stadij bolezni glede na sistem AJCC (8. izdaja), sarkomi perifernih kosti, kosti trupa, lobanje in obraznih kosti

T	N	M	GRADUS	STADIJ
T1	N0	M0	G1, GX	IA
T2	N0	M0	G1, GX	IB
T3	N0	M0	G1, GX	IB
T1	N0	M0	G2, G3	IIA
T2	N0	N0	G2, G3	IIB
T3	N0	M0	G2, G3	III
katerikoli T	N0	M1a	katerikoli G	IVA
katerikoli T	N1	katerikoli M	katerikoli G	IVB
katerikoli T	katerikoli N	M1b	katerikoli G	IVB

## 7. NAČRT ZDRAVLJENJA

Načrt zdravljenja na podlagi histološkega izvida in stadija bolezni pripravi MDT [2, 33].

## 8. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Zaželena je široka resekcija; na udih po možnosti ud ohranjajoča kirurgija in rekonstrukcija (npr. tumorska proteza). Odstraniti je treba del kosti s tumorjem in varnostnim robom, v primeru prodora v mehka tkiva v bloku še del mehkih tkiv. V primeru opravljene vrtnalno oziroma kirurške biopsije tudi v bloku z brazgotino biopsije in pooperativno votlino oziroma vsem kontaminiranim področjem.

Amputacija na udih je indicirana le pri patološkem zlomu, krvavitvi iz tumorja v mehka tkiva, vraščanju tumorja v žile oziroma živce ...

Pri centralnih tumorjih (medenica, hrbtenica, križnica) po možnosti vsaj marginalna resekcija z negativnimi robovi (na preparatu je treba pustiti čim več tkiva v okviru možnega).

Pri NM hrustančnem tumorju na udu (atipični hrustančni tumor/hondrosarkom G1), ki je omejen znotraj kosti, je zdravljenje prvega izbora temeljita intralezijska izpraznitev ter polnitev s kostnim cementom. Za recidive, hondrosarkome višjega gradusa in za vse hondrosarkome medenice/hrbtenice/križnice je terapija izbora široka resekcija v okviru možnega.

## 9. RADIOTERAPIJA

### 9.1. HONDROSARKOM:

\* NM: pri neresektabilnem tumorju - doza > 70 Gy,

\* VM: pri neresektabilnem tumorju - doza > 70 Gy;

pri resektabilnem tumorju:

- preoperativna RT, če je verjetna R1 resekcija: doza 50,4 Gy (pooperativno Boost 20 Gy, če je R1 oz. 22–28 Gy, če je resekcija R2),
- pooperativna RT (če je VM ali dediferenciran): 70 Gy po R1 in > 70 Gy po R2 resekciji.

### 9.2. OSTEOSARKOM:

\* pri neresektabilnem tumorju: predoperativna (45–50 Gy) ali definitivna (66–70 Gy),

\* kirurgija ima prednost pred radioterapijo, pri določenih lokacijah radioterapija s protoni.

### 9.3. EWS:

\* pri neresektabilnem tumorju: predoperativna (44 Gy) ali definitivna radioterapija (54–60 Gy), s tehniko zmanjševanja polj;

\* pooperativno obsevanje:

- R0 resekcija, dober učinek kemoterapije: ni radioterapije
- R0 resekcija, slab učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy
- R1 resekcija, dober učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy
- R1 resekcija, slab učinek kemoterapije: radioterapija 54 Gy
- R2 resekcija: radioterapija 56 Gy

(s tehniko zmanjševanja polj)

(dober učinek kemoterapije: pod 10 % vitalnih celic)

Za določitev velikosti polja je pogosto potreben osebni pogovor med operaterjem in radioterapevtom.

## 10. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

\* Pri EWS in osteosarkomu zdravljenje začnemo s kemoterapijo, po operaciji sledi dopolnilna kemoterapija.

\* Izjema je parostealni osteosarkom, kjer je zdravljenje samo kirurško.

Pred zdravljenjem s kemoterapijo je potrebna kriokonzervacija semenske tekočine/kolekcija jajčnih celic v terciarnem centru za reprodukcijo pri bolnikih in bolnicah v rodni dobi, ki še načrtujejo potomstvo.

\* Imatinib mesilat pri neresektabilnem hordomu.

	Osteosarkom	Hondrosarkom	EWS
Lokalizirana bolezen	Predop. KT, KRG* in standardna KT: doksorubicin + cisplatin, pri starosti pod 35 let še HD-MTX (Meyers v JCO 2005)  sheme KT: **AP (EOI), **HD-MTX in ifosfamid (Bologna, COSS) *izjemoma RT, kot paliacija pri neresektabilnem tumorju	KRG, izjemoma RT (pri neresektabilnem tumorju)	*KT + RT / *KT + KRG *INT-0091 protokol (VACA/IE)
Razsejana bolezen	KT***, resekcija primarnega tumorja in pljučnih metastaz ***KT 1. reda: AP ***KT 2. reda: HD ifosfamid +/- etopozid +/- karboplatin, gemcitabin + docetaksel, sorafenib	Resekcija primarnega tumorja in pljučnih metastaz	**KT + RT (KRG) **KT 1. reda: VAIA, VACA ali INT-0091 protokol **KT 2. reda: etopozid + karboplatin, topotekan + endoksan, gemcitabin + docetaksel, irinotekan + temozolomid

\*\* AP doksorubicin + cisplatin

\*\* HD-MTX visokodozni metotreksat

## 11. KONTROLNI PREGLEDI PO ZDRAVLJENJU ZARADI SARKOMA KOSTI (SLEDENJE)

Postopki in preiskave po končanem primarnem zdravljenju [5]:

1. Klinični pregled
2. Krvne preiskave
3. RTG p. c.
4. RTG kosti, scintigrafija skeleta
5. CT, MR

Prvi dve leti:

1. Klinični pregled vsake 3 mesece
2. Krvne preiskave: AF (pri EWS tudi SR, KKS, DKS, LDH, NSE)
3. RTG p. c. ali CT:
  - pri VM vsake 3 mesece
  - pri NM 1-krat letno
4. RTG kosti, scintigrafija skeleta: glede na klinični pregled in krvne preiskave
5. CT ali MR za lokalno oceno: na 6–12 mesecev

Dve do deset let:

1. Klinični pregled vsakih 6 mesecev
2. Krvne preiskave: AF (pri EWS tudi SR, KKS, DKS, LDH, NSE)
3. RTG p. c. ali CT: na 6–12 mesecev
4. RTG kosti, scintigrafija skeleta: glede na klinični pregled in krvne preiskave
5. CT ali MR za lokalno oceno: na 12 mesecev

Po desetih letih:

1. Klinični pregled 1-krat letno
2. Krvne preiskave: AF (pri EWS tudi SR, KKS, DKS, LDH, NSE)

## LITERATURA

1. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 102–112.
2. Andritsch A, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Oncol Hematol* 2017; 110: 94–105.
3. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarc Res* 2016; 6: 20.
4. Bračko M, Dremelj M, Eržen D, Jagodic M, Jereb S, et al. Sarkomi. Doktrinarna načela zdravljenje in klinične poti. *Onkologija* 2011; 1: 30–35.
5. 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.
6. Ioannidis JPA, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nuc Med* 2003; 44: 717–724.

7. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 104–111.

8. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, Hayes AJ, Thomas JM, Strauss DC. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 853–858.

9. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas. Review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1448–1453.

10. Hornick J. Practical soft tissue pathology: A diagnostic approach. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

11. [www.cap.org/web/oracle/webcenter/portalapp/pagehierarchy/cancer\\_protocol\\_templates](http://www.cap.org/web/oracle/webcenter/portalapp/pagehierarchy/cancer_protocol_templates)

12. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.

13. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al. AJCC cancer staging manual. 8th edition. New York: Springer; 2017, 471–545.

14. Improving outcomes for people with sarcoma. Guidance development group. National Institute for Health and Clinical Excellence. Manuel. 2006 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

15. EORTC: A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma (RPS): STRASS. Available at: (<https://clinicaltrials.gov/et2/show/study/NCT01344018?term=STRASS&reer=Open&rank=1>).

16. Bonvalot S, Haas R, Litiere C, et al. Second safety analysis of a phase III randomized study of preoperative radiotherapy (RT) plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma (RPS) - EORTC 62092 - 22092 - STRASS. Proceedings of the Connective Tissue Oncology Society; 2016 Nov 9 - 12; Lisbon. Portugal.

17. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 850–856.

18. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, et al. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group / Grupo Espanol de investigacion en sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628–3634.

19. Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *Clin Oncol* 1998; 16(1): 197–203.

20. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238–1247.

21. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1045–1054.



22. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.
23. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *Lancet* 2016; 388: 488–497.
24. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS working group. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1): 256–263.
25. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 508–17.
26. Baldini EH, Wang D, Haas RL, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(3): 602–12.
27. Miettinen M. Modern soft tissue pathology. Cambridge University Press; 2010.
28. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 535–558.
29. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs (4th edition). IARC: Lyon 2014.
30. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver M. WHO Classification of tumours of the breast (4th edition). IARC: Lyon 2012.
31. Kaspar B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Desmoid working group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patient's and professionals's expertise - a sarcoma patients EuroNet and EORTC Soft tissue and Bone sarcoma group initiative. *Eur J Cancer* 2015; 51(2): 127–136.
32. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2): 70–83.
33. Hogendoorn PCW, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, et al. Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 204–213.

# Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

## 1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

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

### Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

### Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAD) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana ([www.onko-i.si/onkologija](http://www.onko-i.si/onkologija)). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

### Honorarji avtorjev in stroški objav

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

## 2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

### Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_slv.pdf](http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf)). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

#### 1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

#### 1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

#### 1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

#### 1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

### Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

### Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

## Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

## Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovenščini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

## Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

## Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami ((1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al. Elektronske povezave je treba preveriti.

Primeri za citiranje literature:

- Primer za knjigo:
- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

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

Primer za poglavje iz knjige:

- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, urednik. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Primer za članek iz revije:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract 2001; 50: 589–94.

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. Globe 1998; 2: 8–10.

Primer za članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. Br Med J 2001; 322: 27–8.

Primer za članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Primer za članek iz zbornika referatov:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

- Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Primer za elektronske vire:

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 13. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.equator-network.org/>.
- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15. 7. 2016 s spletne strani: [http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative\\_content\\_analysis\\_theoretical\\_foundation.pdf?sequence=1](http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1).

## Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

## Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomajšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

## Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

## Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

## 3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

### 1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

### 2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvirnosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske

subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvirnosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzijemskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 23.11.2018

# Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

## 1 – THE EDITORIAL POLICY

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 into English.

With the aim of facilitating a rapid communication 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.

### Ethical Standards

The editorial board of the journal acts in accordance with the applicable guidelines and recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the World Association of Medical Editors (WAME), and the Open Access Scholarly Publishers Association in collaboration with Directory of Open Access Journals (DOAJ), COPE, and WAME. These guidelines and recommendations define the mutual roles of all the participants in the publication process, i.e. the authors, editors and editorial board, reviewers, and the publisher.

### Open access and copyright policy

*Onkologija* is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (<https://revijaonkologija.si/>) and Institute of Oncology Ljubljana's website ([www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

### Payment of authors and publication charges

Authors receive no payment for the publication of their articles. There are no publication fees charged to the authors.

## 2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Manuscripts should be written in the Slovene language. The title, abstract, and keywords of a manuscript must also be provided in the English language. The texts are to be submitted in .DOC, .DOCX, or .ODT format.

### Specification of the manuscript typology

The journal *Onkologija* publishes original scientific articles, review articles, professional articles, guidelines, case reports, and event reports.

The editorial board classifies a manuscript according to the applicable typology in the COBISS system (accessible at [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_eng.pdf](http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_eng.pdf)). The typology can be proposed by the author; however, the final decision is made by the editor in chief.

Typology of documents/works for bibliography management in the COBISS system:

#### 1.01 Original scientific article

An original scientific article is the first-time publication of original study results that allows for the study to be reproduced and the findings re-examined. As a rule, the article is to be organized either according to the IMRaD scheme for experimental studies, or in a descriptive manner when dealing with descriptive areas of science.

#### 1.02 Review article

A review article is an overview of the most current works covering a specific subject area, or works by an individual researcher or group of researchers that is aimed at summarizing, analysing, evaluating, or synthesizing previously published information. A review article is aimed at providing new syntheses which also incorporate the results of the author's own research. In the preparation of a review article, the author can make use of international standards to present the results of the literature review they have conducted (e.g. PRISMA).

#### 1.03 Short scientific article

A short scientific article is an original scientific article that may omit certain elements of the IMRaD scheme, providing a brief summary on the findings of either a completed original study or a work still in progress. Also falling into this category are brief reviews and previously published works with the characteristics of a short scientific article.

#### 1.04 Professional article

A professional article presents already known data, drawing emphasis on the applicability of the results from original studies and the communication of knowledge.

#### Title page

The title page is the front page of a manuscript. It can exceed the length of a single page if so required.

The title page must include the title, authors, abstract, and keywords provided in the Slovene and English languages.

#### Title

A concise and informative title must be provided in the Slovene and English languages. Should the title exceed 100 characters, a short title must be provided, limited to 100 characters including spaces.

## Authorship

The manuscript must include the names of the authors, accurately providing their academic and professional titles and the complete address of the affiliated institution, institute, or clinic where the manuscript was drawn up. The contact information of the corresponding author must also be provided (phone number, email address, and physical address).

If two or more authors are given, the authors are obliged to specify each author's contribution to the manuscript, as is specified in the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The authors have to meet the following authorship criteria:

- Contribute to the conception and design or the analysis and interpretation of data;
- Intellectually conceive or critically review the manuscript;
- Agree on the final version of the manuscript;
- Take responsibility for the credibility of the manuscript.

## Abstract

All scientific and professional articles must be equipped with an abstract. The abstract is written by the author themselves. The abstract should be placed on the front page, between the title and the text. It must not exceed the length of 250 words, and should be written in third person. It should be understandable on its own without the reader having to read the entire article. As a rule, the abstract should be structured as a single paragraph; only in exceptional cases may it comprise more than one paragraph. In the manuscript, the Slovene abstract must be followed by an English abstract. The author should provide the translation themselves.

The abstract summarizes the essence of the manuscript, specifies the aims and objectives, and describes the methods used, research techniques, and scientific approach. The crucial study results addressing the research problem and purpose of the study must be described. In quantitative studies, the result value and level of statistical significance must also be included. Only conclusions based on the data obtained in the study may be presented. The applicability of the findings also has to be clarified, along with the importance of further research required for a better understanding of the research problem. Positive and negative findings should be presented to the same extent.

## Keywords

The abstract must be followed by keywords (up to six) signifying the content of the work. The keywords should be simple expressions (words and phrases) in the nominative singular case, and should be provided in the Slovene and English languages.

## Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited statement. References in the text, images, and tables should be provided in parentheses with Arabic numerals ((1), (2, 3), or (4-7)). References that only appear in tables and images must be enumerated according to the order in which they appear in the text. Not to be included as references are abstracts and personal agreements (the latter can be mentioned in the text). A list of the literature cited should be appended at the end of the manuscript.

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

The names of all the authors must be provided. If there are more than six authors, reference the first six authors and abbreviate the remaining authors to et al. Electronic links must be checked.

Examples of literature referencing:

Example for a book:

- Premik M. *Uvod v epidemiologijo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ. *A dictionary of virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Example for a book where the author is an organization:

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

Example for a chapter in a book:

- Goldberg BW. *Population-based health care*. V: Taylor RB, urednik. *Family medicine*. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Example for a journal article:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe* 1998; 2: 8–10.

Example for a journal article where the author is an organization:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population-based study. *Br Med J* 2001; 322: 27–8.

Example for an article from a journal supplement with a volume and number:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Example for master's theses, doctoral dissertations, and Prešeren awards:

- Bartol T. *Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija*. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [spletna stran na Internetu]*. Pridobljeno 13.8.2016 s spletne strani: <http://www.equator-network.org/>.

- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15.7.2016 s spletne strani: [http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative\\_content\\_analysis\\_theoretical\\_foundation.pdf?sequence=1](http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1).

## Tables

Tables should adequately accompany the manuscript. They must be compiled in either Excel or Word. They must consist of rows and columns intersecting in cells. Enumerate them according to the order in which they appear, with each table referenced in the text. A table must be equipped with a concise title. A table key should provide all the acronyms, abbreviations, and non-standard values appearing in the table.

## Images, illustrations, and photographs

Images must be professionally created and provided in separate files of the best possible quality. Their location in the text must be clearly marked.

Letters, numbers, or symbols used in the images must be clear, unified, and large enough to be readable in a downsized image. Handwriting in images is impermissible.

Each image must be referenced in the text. The text accompanying the image must include the title of the image, and an explanation of its content. The image should be understandable without the accompanying text. All abbreviations used in the image must be explained. The use of abbreviations in the accompanying text is not allowed. Accompanying texts should be included at the location of the image in the text.

For photographs disclosing a patient's identity, provide an informed consent signed by the patient.

## Units of measure

Units of measure must be in accordance with the International System of Units (SI).

## Acronyms and abbreviations

Avoid using acronyms and abbreviations, with the exception of international symbols for units of measure. The title and abstract must not include acronyms. In the first occurrence of an expression that is to be substituted with an acronym, the full form should be provided, followed by the acronym enclosed in parentheses. In the text that follows, use the acronym instead of the full expression.

## 3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The corresponding author must submit the manuscript electronically using the Open Journal System (OJS) available at: <https://revijaonkologija.si/>. The authors should adhere to the accepted guidelines and fill in all the sections given. To maintain the anonymity of the review process, the author shall be obliged to submit the manuscript in e-form via the web system of the journal in two separate files:

### I. Title page that includes:

- title of the article;
- authors in the order in which they must be listed in the article;
- complete information about all authors (surname, name, level of education, habilitation title, employment, e-address) and information about the correspondence author.

## 2. Text of the manuscript

is anonymised and includes the title (without mentioning any authors and contact information), extract, key words, text of the article in the prescribed structure, and source literature. If the article also includes illustrative material (images, photos, illustrations, etc.), we kindly ask the authors to submit each piece separately. Their location in the text should be clearly marked.

Further, the authors must also submit a **form with the following statements**: Authorship and originality statement, Copyright and license statement, Conflicts of interest statement, Funding, Statement on the potential risk to human or animal research subjects, Acknowledgments. The statements must be signed by all authors. Forms with the statements are available at <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions/>.

Prior to their publication, all works undergo a double-blind peer review process organized independently by the editorial team.

Editorial decisions about a manuscript are based on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. The journal has an obligation to its readers and patients to ensure that the research published is accurate and that it adheres to the highest ethical standards.

The peer reviewing process plays an essential role in the editorial board's decisions, and is indispensable in ensuring the professionalism and quality of an article. The professional opinion of a peer reviewer helps an editor decide on the publication, and provides the author with feedback.

Based on their objectivity and scientific knowledge, peer reviewers are carefully selected by editors to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of a written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript, and to identify and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, citation manipulation, and data falsification or fabrication. In the process of identifying and dealing with allegations of research misconduct, the journal, editors, and reviewers abide by COPE's guidelines.

The identities of the reviewer and the author remain undisclosed to each other throughout the review process.

After the peer review, the manuscript is returned to the author for correction approval, consideration, and the preparation of a clean copy. The author is obliged to review the improvements, take them into consideration to the largest extent possible, and amend the article within a deadline set by the editors. Should the author fail to return the article within the set deadline, the article shall be rejected. If the author does not take into account any of the proposed improvements, they must provide in writing the reasons for having done so.

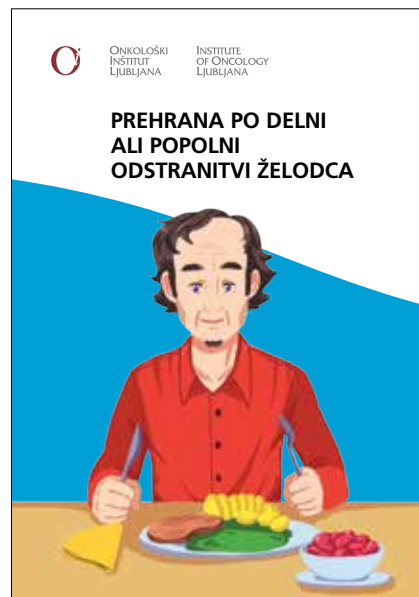
The editors send the clean copy to a proofreader.

After the review, the text is formatted by a designer. The author receives the first print and is requested to identify any typing errors. The corrections are to be returned within three days; otherwise, the editors shall deem that the author agrees with the first print.

Updated on November 23, 2018

# Knjižice o prehrani za bolnike z rakom

Multidisciplinarna 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/](http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/publikacije/)



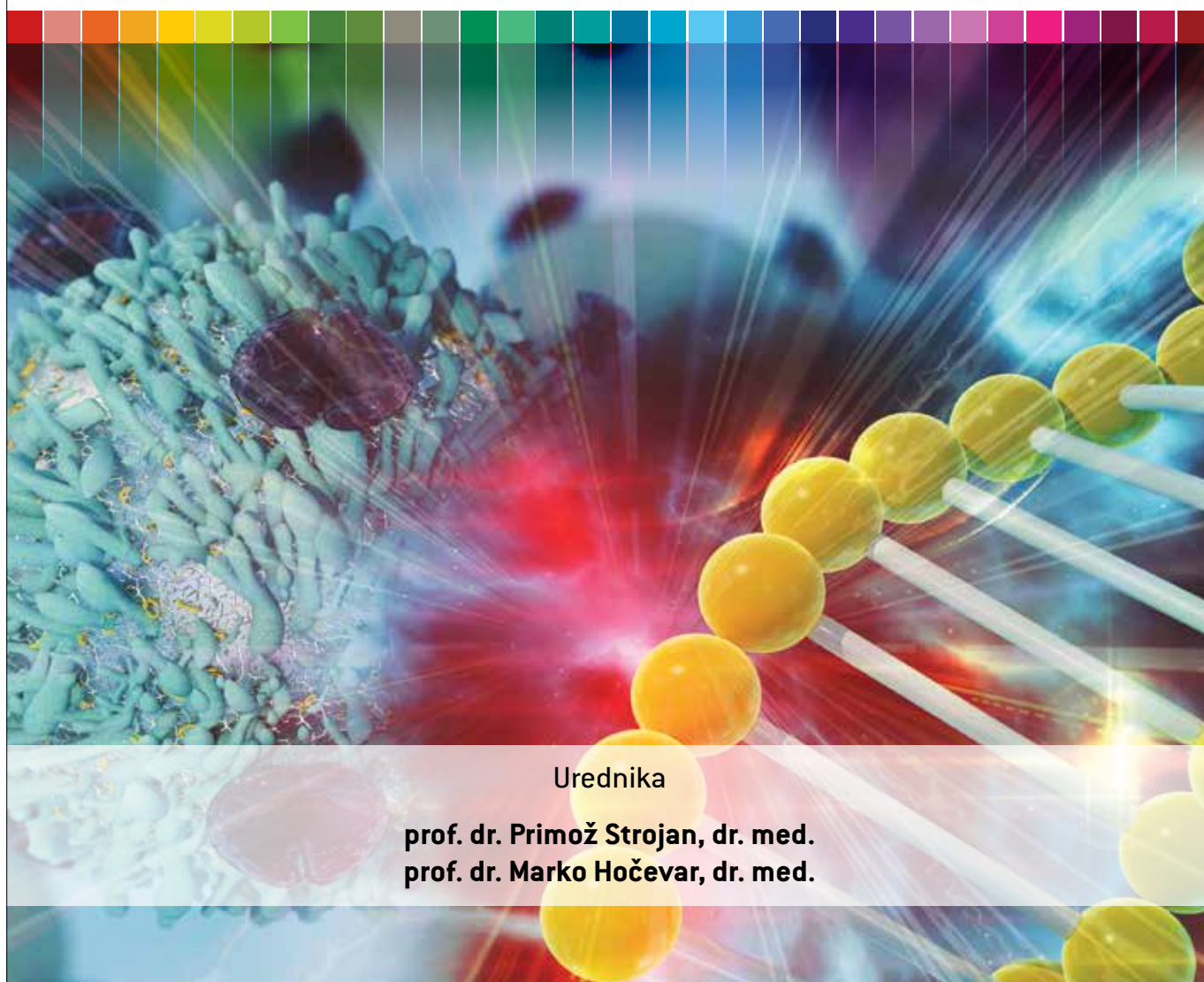


ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

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:*

*[https://www.onko-i.si/ucbenik\\_onkologija/](https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/)*



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

*80 let Onkološkega  
inštituta Ljubljana*

*1938*  
*2018*

*Institute of  
Oncology Ljubljana  
80 years*

*1938  
2018*

Zdravilo za predhodno že zdravljeni 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, oksaliplatina 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, oksaliplatina 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/m<sup>2</sup> odmerka 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. Odmerjanje, 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/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno. Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE\***: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI\***: Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja, pred vsakim ciklom zdravljenja in po potrebi je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/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. **Jetna okvara\***: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija\***: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi\***: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE\***: 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. **NEZELENI UČINKI\***: **Zelo pogosti**: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, okužba zgornjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, mononitoza, hipotalbinemija, nespečnost, disgevgija, periferna nevtropatija, omotica, glavobol, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezestije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, plevsija, 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, kandidiāza, bakterijska okužba, okužba, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nevtrotoksičnost, disesezija, hiperestezija, hiperestezija, pekoč občutek, letargija, zmanjšana ostrina vida, zamagljen 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, dispesija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitev dlesni, glositis, 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, artralgija, bolečina v kosteh, migralgija, 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 tromboloplastinskega časa (aPTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingške 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 pričakovani 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), tipiraciljev klorid. Po prizvemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev 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.

# Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS<sup>2</sup>

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** za metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS.**<sup>\*2</sup>

V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov.**<sup>\*3</sup>

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.<sup>1</sup>

## 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 domnevnem 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 pozitivnega (HR - *Hormone Receptors*) negativnega raka dojke: v kombinaciji z 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 nesprejemljiva 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 ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. **Hematološke bolezni:** Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitvev 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, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nefinavirja, posakonazola, sakonavirja, 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, pimizid, 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. **Plodnost, 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 dojit. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost 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 s stroji. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevtropenija, 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 Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 30.07.2018.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

\*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

<sup>1</sup>mPFS = (median progression free survival) mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

**Literatura:** **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 30.07.2018. **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 predstavitev. **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.

IBR-14-18 "Samo za strokovno javnost"



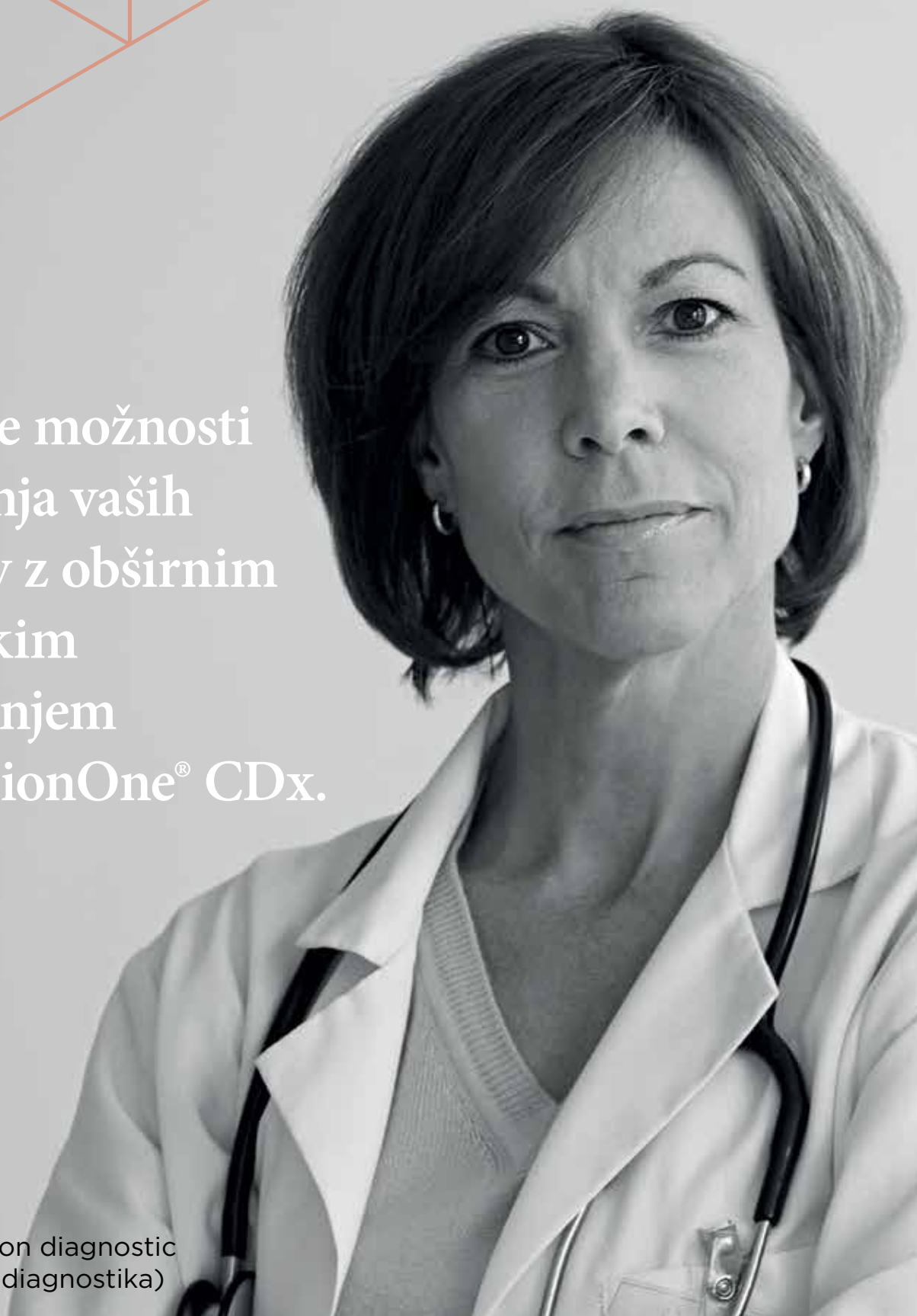
Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,  
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana





FOUNDATIONONE® CDx

Povečajte možnosti  
zdravljenja vaših  
bolnikov z obširnim  
genomskim  
profiliranjem  
FoundationOne® CDx.



PM-0107-2016-FMI

**CDx** - companion diagnostic  
(spremljevalna diagnostika)



FOUNDATION  
MEDICINE®

