

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

25. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

**PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO
KAHEKSIJE PRI BOLNIKI H Z RAKOM**

Kongresni center Bernardin, Portorož
25. in 26. maj 2012

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

25. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

**PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO
KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM**

Kongresni center Bernardin, Portorož
25. in 26. maj 2012

25. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Organizacijski odbor:
S. Novakovič, A. Duratovič, J. Žgajnar

Strokovni odbor:
J. Žgajnar, S. Novakovič, B. Zakotnik, B. Jezeršek Novakovič, N. Kozjek, I. Oblak, B. Šegedin, M. Rajer

Lektor:
Amela Duratovič

Uredniki:
S. Novakovič, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdala:
Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:
300 izvodov

Natisnil:
Necj d.o.o., Ljubljana, maj 2012

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

616-006-036.86(082)

ONKOLOŠKI vikend (25 ; 2012 ; Portorož)

Raziskovanje v onkologiji ; Priporočila za obravnavo kaheksije pri bolnikih z rakom : zbornik / 25. onkološki vikend, Portorož, 25. in 26. maj 2012 ; [uredniki S. Novakovič, B. Zakotnik, J. Žgajnar]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2012

ISBN 978-961-6071-76-5 (Onkološki inštitut)
1. Gl. stv. nasl. 2. Novakovič, Srdjan
261649664

VSEBINA

RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI 5

PREDKLINIČNE RAZISKAVE
Gregor Serša in Maja Čemažar 7

ETIČNA NAČELA V RAZISKOVANJU IN KOMUNIKACIJA
Matjaž Zwitter 14

VLOGA STATISTIKA PRI NAČRTOVANJU RAZISKAV
Mateja Blas 23

KLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI
Simona Borštnar. 25

VLOGA RAZISKOVALNE SESTRE PRI KLINIČNIH RAZISKAVAH
Tjaša Pečnik. 30

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU SISTEMSKEGA
ZDRAVLJENJA RAKA
Boštjan Šeruga 31

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU RADIOTERAPIJE
Primož Strojnan. 34

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU
ONKOLOŠKE KIRURGIJE
Marko Hočevar 40

POROČILO O RAZISKAVAH, KI POTEKAJO NA ONKOLOŠKEM
INŠTITUTU LJUBLJANA, ZA LETO 2011
Srdjan Novaković 46

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM. 55

PATOFIZIOLOŠKA IZHODIŠČA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE
PRI BOLNIKI Z RAKOM
Zoran Grubič 57

POGLED GASTROENTEROLOGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKIHZ RAKOM Borut Štabuc	61
POGLED KIRURGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKIHZ RAKOM Zdravko Štor.	62
POGLED RADIOTERAPEVTA ONKOLOGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKIHZ RAKOM Primož Strojan.	67
PREHRANSKA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM Denis Mlakar - Mastnak	71
FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM Katja Kogovšek	75
FARMAKOLOŠKA OBRAVNAVA KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM: PREGLED INTERAKCIJ Petra Tavčar.	78
PALIATIVNA OBRAVNAVA KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM Jožica Červek in Kristijan Ivanušič	83
SLOVENSKA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM	93
KAHEKSIJA PRI BOLNIKIHZ RAKOM Nada Rotovnik Kozjek, Živa Mrevlje, Barbara Koroušič Seljak, Katja Kogovšek, Branko Zakotnik, Iztok Takač, Matjaž Horvat, Tadej Dovšak, Vojko Didanović, Andrej Kansky, Jožica Červek, Vaneja Velenik, Franc Anderluh, Milena Kerin, Matjaž Sever, Primož Strojan, Borut Štabuc, Mojca Unk, Jernej Benedik, Erik Brecelj, Tadeja Pintar, Lidija Kompan, Marko Novak, Laura Petrica, Denis Mlakar Mastnak, Brigita Avramović Brumen, Eva Peklaj, Rajmonda Jankovič, Urška Jelenko, Edita Rotner, Sanja Đukić, Petra Tavčar.	95

RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

PREDKLINIČNE RAZISKAVE

Gregor Serša in Maja Čemažar

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveleček

V prispevku so predstavljene predklinične raziskave, ki zajemajo preučevanje mehanizmov nastanka in razvoja raka, biološke in molekularne značilnosti malignih celic in tumorjev ter učinke različnih vrst zdravljenja ali njihovih kombinacij na eksperimentalnih tumorjih laboratorijskih živali. Poleg tega so predstavljene tudi translacijske raziskave, ki vključujejo prenos novih vrst zdravljenj v klinično prakso in preučevanje biomarkerjev na velikem številu kliničnih vzorcev tumorjev z orodji genomike, proteomike, farmakogenomike in metabolomike z namenom iskanja novih diagnostičnih in napovednih dejavnikov.

Elektrokemoterapija in elektrogenska terapija sta primer našega uspešnega prenosa predkliničnih raziskav v klinične študije in tudi klinično prakso. Obe vrsti zdravljenja vključujeta elektroporacijo kot dostavni sistem za vnos kemoterapevtikov, kot sta bleomicin in cisplatin, ali nukleinskih kislin v maligne tumorje. Elektrokemoterapija je na osnovi mnogih predkliničnih raziskav in kliničnih študij že del evropskih smernic za zdravljenje kožnih in podkožnih metastaz melanoma, elektrogenska terapija z antiangiogenetskim genom in imunostimulativnim proteinom interleukinom 12 pa je še v fazi kliničnih študij, ki jih izvajamo s partnerji iz Evrope in Združenih držav Amerike.

Pomen predkliničnih in translacijskih raziskav je predvsem v povezovanju ogromnega nakopičenega znanja o biologiji tumorjev na molekularnem področju s kliničnim zdravljenjem, ki pa je uspešno samo v dobrem in produktivnem sodelovanju vseh raziskovalcev, predklinikov in klinikov.

Kaj je eksperimentalna onkologija in kaj so translacijske raziskave?

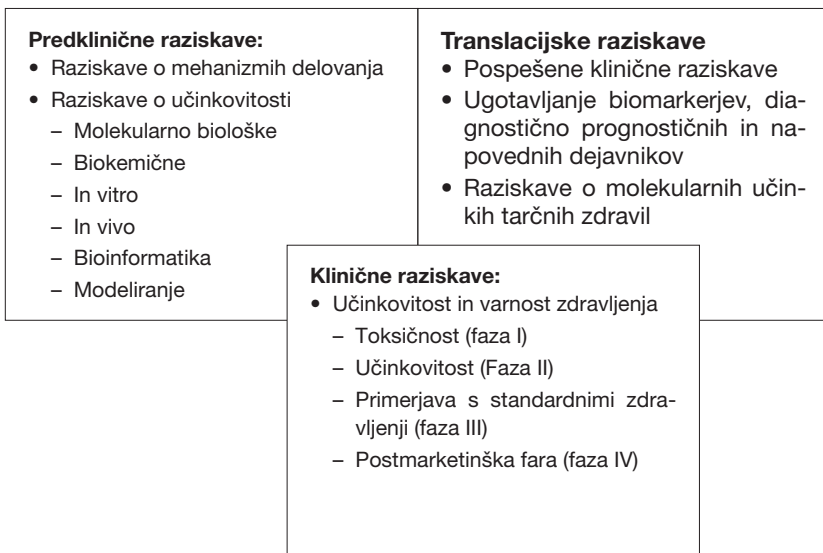
Eksperimentalna onkologija se ukvarja z raziskavami raka na predkliničnem nivoju. Preučuje mehanizme nastanka in razvoja raka, biološke in molekularne značilnosti malignih celic in tumorjev ter učinke različnih vrst zdravljenja ali njihovih kombinacij na eksperimentalnih tumorjih laboratorijskih živali. Tako se večino znanja o biologiji tumorjev zbira na predkliničnem nivoju. Za uvedbo novih vrst zdravljenj v kliniko in rutinsko uporabo v kliniki pa je potreben prenos znanja iz predklinike s pomočjo načrtovanih kliničnih študij. Ta prenos znanja se izvaja s translacijskimi raziskavami (Slika 1). Nobena klinična študija, ki uvaja neko novo zdravljenje, ne more dobiti privolitve strokovnih in etičnih

komisij, če nima trdnih dokazov v predkliničnih raziskavah o možnem učinku tudi na ljudeh. Mnoge translacijske raziskave pa potekajo tudi na biološkem materialu zdravljenih bolnikov, tako da preučujejo biomarkerje ali molekularne mehanizme in s tem razloge za uspešnost ali neuspešnost zdravljenja (1).

Zato je nepogrešljiva vloga eksperimentalne onkologije za prenos znanja o biologiji malignih celic v klinično testiranje in prakso. Za dobro sodelovanje med »eksperimentalci« (biologi, kemiki, mikrobiologi, farmacevti...) in kliničnimi onkologi je potrebno poznavanje področij delovanja. Predkliniki morajo imeti nekaj znanj o kliničnih problemih v onkologiji, da lahko zastavijo raziskave, ki so klinično pomembne, kliniki pa osnovna znanja iz biologije raka in predkliničnih testov, da lahko na osnovi njihovih izsledkov načrtujejo klinične študije. Ravno sodelovanje, zaupanje in raziskovalni nemir je tisto, kar je gonilna sila napredka v onkologiji.

Tako raziskovalno okolje je najbolj produktivno ravno v inštitucijah, kjer skupaj delajo »eksperimentalci« in »kliniki«, se srečujejo in pogovarjajo o možnostih uvajanja novih postopkov zdravljenj; tako kot na Onkološkem inštitutu, kjer je večina dela iz predkliničnih raziskav opravljenih na Oddelku za eksperimentalno onkologijo in kjer so internistični onkologi, onkološki kirurgi in radioterapevti pripravljeni poslušati in preizkusiti nove pristope zdravljenja (2). Seveda take raziskave ne bi bile mogoče, če ne bi bilo tudi sodelovanja vseh, ki delujejo v diagnostiki, od radiologov, patologov, molekularnih biologov in biokemikov, in sodelovanja raziskovalnih sester, ki skrbijo za natančno in skrbno izvajanje kliničnih protokolov.

Tako se translacijske raziskave izvajajo v »celoviti« ustanovi, ki zagotavlja multidisciplinarno obravnavo bolnikov, kot je tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Za izvajanje takih raziskav so potrebni celoviti diagnostični in terapevtski pristopi ter baza v eksperimentalni onkologiji. Pogoj za izvajanje pa je tudi nadzor nad izvajanjem, saj se morajo raziskave izvajati po načelih dobre klinične prakse, potem, ko so odobrene s strani Komisije za oceno kliničnih protokolov, kjer strokovnjaki preučijo, ali so raziskave strokovno in znanstveno upravičene. Za zaščito etičnega vidika kliničnih raziskav je treba pridobiti tudi dovoljenje Republiške komisije za medicinsko etiko. Poleg tega pa je tudi za predklinične poskuse, ki se izvajajo na laboratorijskih živalih, treba pridobiti dovoljenje Veterinarske uprave Republike Slovenije in Republiške etične komisije za poskuse na živalih.



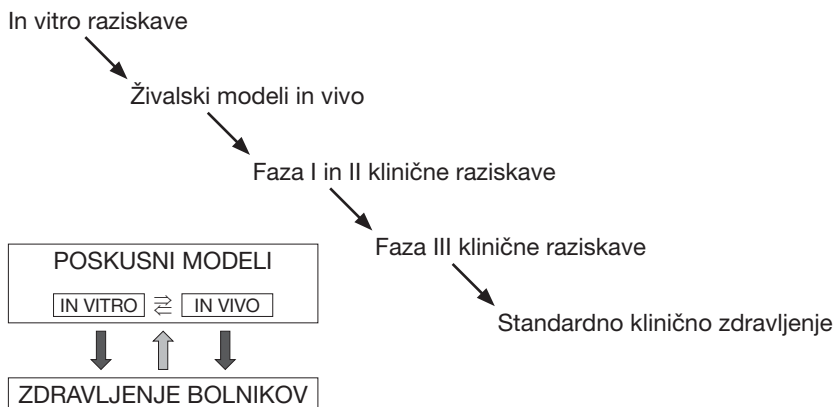
Slika 1. Povezava med predkliničnimi, kliničnimi in translacijskimi raziskavami.

Pristopi eksperimentalne onkologije

Za ugotavljanje učinkovitosti, kot tudi mehanizmov delovanja različnih terapij, so na voljo številni eksperimentalni pristopi. Za vsako vrsto terapije je treba raziskati, kakšne so molekularnobiološke osnove njenega delovanja. Z modernimi molekularnobiološkimi tehnikami lahko določamo delovanje terapevtikov na nivoju izražanja genov (genomika; DNA-mreže). Treba je poznati tudi posledice na biokemičnem nivoju delovanja celic, tako tumorskih kot tudi normalnih. Vse te raziskave so možne zaradi možnosti gojenja celic v laboratorijskih pogojih.

Te, tako imenovane *in vitro* raziskave omogočajo gojenje različnih vrst celic v kulturah, kar zagotavlja homogen sistem (enake celice) v izoliranih pogojih, brez vplivov fizioloških dejavnikov organizma. Naslednji višji nivo so tumorski modeli v laboratorijskih živalih *in vivo*, kjer ugotavljamo tako sistemske spremembe kot tudi protitumorsko učinkovitost. Na voljo je vrsta mišjih in humanih tumorskih modelov, ki jih lahko presadimo v različne organe laboratorijskih živali, najprimernejše pa je ortotopično presajanje (v organ, iz katerega tumor primarno izhaja). Kot laboratorijske živali največkrat uporabljamo laboratorijske miši, v manjši meri podgane, pa tudi prašiči, psi, mačke in opice. Za presajanje humanih tumorskih celičnih linij v laboratorijske miši uporabljajo imunsko zavrte živali (gole miši in SCID-miši). Namen preizkušanja učinkovin na laboratorijskih živalih je čim bolj se približati pogojem in razmeram, ki

so prisotne pri humanih tumorjih, z upoštevanjem razlik v fiziologiji. Pri delu z laboratorijskimi živalmi se je treba natančno držati načela 3R (reduction, refinement, replacement; zmanjšanje, izboljšanje in nadomeščanje). Načelo zmanjšanja uporabe laboratorijskih živali ter naraščanje informacij je vodilo v razvoj novih tehnologij (Slika 2). Bioinformatika predstavlja pomoč pri iskanju povezav in stičnih točk med različnimi molekularnimi in biokemičnimi potmi in različnimi dejavniki, ki vplivajo na te poti. Mnogokrat lahko tudi različni pristopi matematičnega modeliranja napovejo in simulirajo različne situacije *in vitro* kot tudi *in vivo*. Da bi čim manj uporabljali eksperimentalne živali, se je uporaba modeliranja zelo razširila (1, 2).



Slika 2. Shema verige v translacijskih raziskavah.

Področja delovanja Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu

Na Onkološkem inštitutu deluje Oddelek za eksperimentalno onkologijo, ki ima na voljo vse tehnike eksperimentalnega dela. Na voljo imamo molekularnobiološke tehnike, celične kulture za gojenje humanih in živalskih tumorskih in normalnih celic ter živalsko kolonijo, kjer lahko izvajamo poskuse na laboratorijskih miših, tako na imunsko sposobnih kot tudi imunsko zavrtih živalih. Poleg tega imamo terapevtski rentgen za izvajanje radiobioloških raziskav. Namen Oddelka za eksperimentalno onkologijo je razvijanje in uvajanje novih pristopov zdravljenja v klinično testiranje in klinično prakso v onkologiji, torej translacijske raziskave. Zasnovan je kot eksperimentalna baza Onkološkega inštituta, kjer se izvajajo raziskave v sodelovanju s sodelavci našega inštituta in tudi z drugimi raziskovalnimi ustanovami v Sloveniji in po svetu (2).

Znanstveno raziskovalno delo oddelka je v zadnjih dvajsetih letih vpeto predvsem v **biomedicinske aplikacije elektroporacije**. Elektroporacija je fizikalni

pristop, kjer z aplikacijo električnih pulzov na celice ali tumor začasno destabiliziramo celično membrano, s čimer omogočimo, da v celice vstopajo molekule, ki drugače sploh ne bi ali pa bi težko vstopale vanje. Ta metoda je že dolgo znana pri delu s celičnimi kulturami, nekoliko drugačni električni parametri pa omogočajo tudi pristop *in vivo*, in sicer za dostavljanje nekaterih citostatikov, kot sta bleomicin in cisplatin, ali nukleinskih kislin, голе molekule DNA v obliki plazmidne DNA ali nekodirajočih molekul RNA v celice in tkiva. Zdravljenje z uporabo elektroporacije, s katerim povečamo učinek citotoksičnih zdravil, kot sta bleomicin in cisplatin, se imenuje **elektrokemoterapija**, če vnašamo nukleinske kisline, pa **elektrogenska terapija** (2).

Primeri translacijske onkologije našega oddelka

Uvedba elektrokemoterapije v klinično prakso

Na področju elektrokemoterapije smo bili med pionirji tega zdravljenja, ki se je začelo razvijati pred dvajsetimi leti. V sodelovanju z našimi kliniki in Laboratorijem za biokibernetiko Fakultete za elektrotehniko Univerze v Ljubljani pod vodstvom prof. dr. Damijana Miklavčiča in v sodelovanju s tujimi partnerji, predvsem z dr. Lluïsom M. Mirom (Institut Gustave Roussy, Francija), smo v tem času to tehniko zdravljenja toliko izpopolnili, da je sedaj postalo standardno zdravljenje kožnih metastaz melanoma (3,4). Prenos tega zdravljenja je bila dolgotrajen proces, pri katerem je bilo treba izvesti mnoge preiskave o učinkovitosti tega zdravljenja na eksperimentalnih tumorskih modelih, natančne preiskave o mehanizmih delovanja in optimizacije parametrov terapije. Razmeroma kmalu je prišlo do prvih kliničnih poskusov, ki so se nadaljevali v več evropskih centrih in ZDA. Elektrokemoterapija je prišla v širšo uporabo po zaključenem evropskem projektu ESOPE, ko so bili objavljeni klinični rezultati več onkoloških centrov, napisani standardni postopki zdravljenja in na voljo klinično certificiran generator električnih pulzov Cliniporator. Tako so bili oblikovani pogoji za širšo uporabo te terapije, ki se sedaj uporablja v 60 onkoloških centrih po Evropi in s katero je letno zdravljenih nekaj tisoč bolnikov. Kot pionirji raziskav na tem področju smo bistveno pripomogli k uveljavitvi elektrokemoterapije z eksperimentalnim delom in vodenjem ter sodelovanjem v kliničnih raziskavah naših klinikov, predvsem prof. Zvonimirja Rudolfa, kot pionirja na tem področju, in v zadnjem času prof. Marka Snoja, ki je glavni raziskovalec in vodja kliničnih študij. Razvoj poteka seveda dalje in sedaj razvijamo to tehnologijo tudi za globoko ležeče tumorje, kot so globoko ležeče metastaze melanoma in jetrne metastaze, klinične študije vodita prof. M. Snoj in prof. E. Gadžijev (5).

Uvajanje eletrogenske terapije v klinično testiranje

Kmalu po začetku raziskav na področju elektrokemoterapije smo začeli tudi z raziskavami na področju vnosa nukleinskih kislin, predvsem plazmidne DNA,

z elektroporacijo. Zaradi specifičnih lastnosti molekule DNA, ki je velika nabita molekula (polianion) in se v krvnem obtoku hitro razgradi, je bilo treba za tovrstno zdravljenje prav tako izvesti veliko predkliničnih študij pred prenosom te terapije v klinično prakso. Študije so bile usmerjene v izbor optimalnih električnih parametrov za različne histološke vrste tumorjev, optimalen čas med direktnim vbrizganjem plazmidne DNA v tumor in aplikacijo električnih pulzov, ter seveda primerjavo z drugimi uveljavljenimi metodami za dovajanje nukleinskih kislin v tumorje. Izbor možnih terapevtskih molekul DNA je izjemno velik glede na znane spremenjene molekularnobiološke spremembe v tumorskih celicah, a smo se pri naših raziskavah omejili predvsem na imunsko gensko zdravljenje z imunostimulatorno molekulo interlevkin-12 (6). To terapijo smo uspešno prenesli v klinične študije, ki se izvajajo na Veterinarski fakulteti Univerze v Ljubljani pod vodstvom prof. Nataše Tozon, predvsem za zdravljenje imunogenih tumorjev psov - mastocitomov. Prve rezultate, ki kažejo na zelo dober učinek te terapije, smo že objavili. Na področju prenosa elektrogenske terapije v humane klinične študije smo do sedaj izvedli dve klinični študiji; eno v okviru že prej omenjenega evropskega projekta ESOPe, katere namen je bil dokazati, da je tudi z elektroporacijo možno vnesti plazmidno DNA v kožne metastaze melanoma. Zato je bila v tej študiji uporabljena plazmidna DNA z reporterskim genom. Zaključili pa smo tudi drugo evropsko klinično študijo ANGIOSKIN, v kateri smo uporabili terapevtski plazmid z antiangiogenetskim proteinom in kjer so bili rezultati obetavni (glavni raziskovalec prof. Snój; rezultati še v obdelavi). Na osnovi dobrih izkušenj potekajo priprave na dve novi klinični študiji, ena bo nadaljevanje študije z antiangiogenetskim plazmidom, druga pa v sodelovanju z ameriškimi partnerji (vodja študije prof. Daud in prof. Heller, v Sloveniji prof. Snój) z interlevkinom-12. Velja omeniti, da je pri prijavi študij elektrogenske terapije zaradi vnosa genskega materiala v organizem treba za izvajanje, tako na predkliničnem kot tudi na kliničnem nivoju, pridobiti še dovoljenje Ministrstva za kmetijstvo in okolje RS, ki nadzoruje uporabo gensko spremenjenih organizmov.

Zaključek

Eksperimentalna onkologija je nepogrešljiv člen pri uvajanju novih pristopov zdravljenj v klinično preizkušanje in klinično prakso. Z nadzorovanimi preizkušanjmi *in vivo* in predhodnimi *in vitro* raziskavami lahko novi pristopi vstopajo v klinično preizkušanje. Dobro nadzorovane translacijske raziskave v sodelovanju predklinikov in klinikov pa še pripomorejo k hitrejšemu uvajanju novih terapij.

Literatura

1. Serša G, Tanja Čufer, Aleksander Sadikov. Predklinične, klinične in translacijske raziskave ter statistika v onkoloških raziskavah. V: *Onkologija; raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojman P, Žgajnar J: Uredniki. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. P.74-83.

2. Serša G. Predstavitev Oddelka za eksperimentalno onkologijo. *Onkologija* 2005; IX: 110-3.
3. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Rudolf Z. Elektrokemoterapija postaja standardno zdravljenje. *Onkologija* 2005; IX: 84-7.
4. Serša G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 232-40.
5. Edhemović I, Gadžijev EM, Breclj E, Miklavčič D, Kos B, Županič A, Mali B, Jarm T, Pavliha D, Marčan M, Gašljević G, Gorjup V, Mušič M, Pečnik Vavpotič T, Čemažar M, Snoj M, Serša G. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Tecnol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475-85.
6. Čemažar M, Jarm T, Serša G. Cancer electrogene therapy with interleukin-12. *Curr Gene Ther* 2010; 10: 300-11.

ETIKA KLINIČNEGA RAZISKOVANJA

Matjaž Zwitter

Onkološki inštitut Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

Povzetek

Razpravljali bomo o treh vprašanjih: o informaciji za bolnika, o etičnih vprašanjih pri akademskih kliničnih raziskavah in o etičnih vprašanjih pri komercialnih kliničnih raziskavah.

Informacija za bolnika je danes zelo pogosto preobsežna in medicinsko neizobraženi osebi težko razumljiva. Predlagamo dve spremembi. 1. Kadar tekst po obsegu presega pet strani, naj mu bo dodan povzetek na največ eni strani, kjer so razumljivo predstavljene za bolnika bistvene informacije o klinični študiji. 2. Preverjanje kvalitete in ponovljivosti, ki velja za vse druge postopke diagnostike in zdravljenja, naj zajame tudi kakovost procesa informiranja bolnika. Proces informiranja bolnika naj se torej ne zaključí z bolnikovim podpisom soglasja, pač pa informiranost bolnika preverjamo tudi med samo raziskavo.

Akademске klinične raziskave so danes v manjšini, vendar so pomemben del inovativnega raziskovanja. Pri tem pa se pogosto dogaja, da ni jasne razmejitev med rednim zdravljenjem in med vključitvijo v klinično raziskavo. Ključen je korekten postopek registracije bolnikov, ki mora potekati sproti in ga mora voditi oseba, ki ni vključena v samo izvajanje raziskave. Tako se izognemo nevarnosti, da bi raziskovalec kasneje manipuliral s spiskom vključenih bolnikov in na ta način vplival na verodostojnost rezultatov. Druga etična past je neobjavljanje negativnih študij (*publication bias*). Obvezna prijava vseh študij v mednarodnih zbirkah naj zagotovi, da bodo tudi izkušnje negativnih kliničnih raziskav dostopne širši znanstveni javnosti, s tem pa pomagale pri usmerjanju bodočih raziskav.

Komercialne klinične raziskave so danes nepogrešljiv del kliničnega raziskovanja, vendar prinašajo vrsto prikritih etičnih slabosti. Jasen interes sponzorja, da bi rezultati raziskave sponzorju prinesli dobiček, lahko vodijo v pristranost v vseh fazah kliničnega raziskovanja. Postavitev problema in hipoteze, določitev primarnih in sekundarnih ciljev raziskave, izbor primerjalne skupine, kriteriji za vključevanje ali izključevanje bolnikov, analiza in predstavitev rezultatov ter objava rezultatov – na vse te postopke lahko sponzor vpliva tako, da sledi svojim komercialnim interesom. V vseh fazah raziskave je ključna večja in neodvisna vloga akademskih raziskovalcev, ki morajo s svojo etično integriteto zagotoviti verodostojnost raziskave.

Uvod

Najprej uvodna pripomba. Članek pišem skozi pogled onkologa in še posebej zdravnika, ki se zadnji dve desetletji ukvarja s pljučnim rakom. Konkretna navedbe zato izvirajo iz tega področja. Kljub temu pa sem prepričan, da bi podobne etične dileme lahko našli tudi na drugih področjih onkologije in medicine.

Ob vprašanju etike kliničnega raziskovanja najprej pomislimo na soglasje bolnika. Pisno soglasje bolnika za sodelovanje v klinični raziskavi danes ni več vprašanje. Pravo vprašanje je, ali bolnik res razume informacijo o raziskavi, ki je osnova za soglasje. Vprašanju korektnosti in razumljivosti informacije za bolnika se bomo približali v prvem delu sestavka.

V onkologiji smo tako pogosto razočarani nad razvojem bolezni, da bi bilo neetično, če ne bi iskali novih, uspešnejših, varnejših, za bolnika manj obremenjujočih in tudi cenejših poti diagnostike in zdravljenja. Vprašanje torej ni, ali je etično, da raziskujemo, pač pa, kako naj raziskujemo, da bodo naše izkušnje resnično v korist generacijam bodočih bolnikov. Drugače povedano: temelj etike kliničnega raziskovanja je iskanje objektivne resnice in vse, kar nas zavaja in vodi stran od resnice, je neetično. Kritičen pogled na akademske raziskave in na raziskave s komercialnim sponzorjem odkrije ne tako redke primere, ko osebni ali komercialni interesi prevladajo nad iskanjem resnice. Drugi in tretji del sestavka ponujata razpravo o očitnih in prikritih načinih zavajanja v kliničnih raziskavah.

Informacija za bolnika

Minili so časi, ko smo se zadovoljili z ustno informacijo in ustnim soglasjem bolnika za sodelovanje v klinični raziskavi. Danes sta pisna informacija in tudi pisno soglasje standard, ki velja pri vseh pomembnejših diagnostičnih in terapevtskih posegih v vsakodnevni medicinski praksi in zato še toliko bolj pri kliničnih raziskavah (1).

Najpogostejša stranpot v današnjem času je, da je informacija za bolnika zelo obsežna in napisana v jeziku, ki ga medicinsko neizobražena oseba težko razume (2-4). Za konkreten primer navajamo majhen del informacije za bolnika, ki ga vabi k sodelovanju v nedavni študiji. Za začetek zelo težko razumljiv naslov študije:

A4021018 – Randomizirano odprto preskušanje 3. faze erlotiniba samega ali v kombinaciji s CP-751,871 pri bolnikih za napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom z neadenokarcinomsko histologijo

Iz obsežne, 35 strani dolge informacije navajamo izsek, ki opisuje odvzem krvi za potrebe študije:

Krvne vzorce za določitev CP-751,871 PK vam bodo odvzeli v 1. ciklu največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 1. dne in 1 uro po koncu infuzije 2. dne. V naslednjih ciklih vam bodo odvzeli PK krvne vzorce največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 2., 4., 5. in 6. ciklu; in eno uro po koncu infuzije CP-

751,871 v 5. ciklu. Če so vas randomizirali na prejemanje samo erlotiniba, a so po napredovanju bolezni dodali CP-751,871 vašemu najboljšemu podpornemu zdravljenju (Best Supportive Care, BSC), vam bodo odvzeli PK vzorce največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu.

Vzorke seruma za merjenje prototeles proti zdravilu vam bodo odvzeli največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z erlotinibom plus CP-751,871. Pri bolnikih, randomiziranih na samo erlotinib, pri katerih je bil po napredovanju bolezni njihovemu "najboljšemu podpornemu zdravljenju" (Best Supportive Care, BSC) dodan CP-751,871, bodo odvzeli vzorce za protitelesa proti zdravilu največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu.

Mogoče vam bodo 1. dne 1. cikla odvzeli tudi neobvezen krvni vzorec (9 mL, kar je približno 2 čajni žlički), ki bo omogočil boljše znanstveno razumevanje...

Če ste bili po metodi naključne izbire uvrščeni v skupino, ki prejema erlotinib in CP-751,871, vam bodo ob koncu študije in ob 4. načrtovanem kontrolnem obisku odvzeli dodatne PK vzorce krvi in seruma za merjenje protiteles proti zdravilu. Če so vas randomizirali na prejemanje samo erlotiniba, a so po napredovanju bolezni dodali CP-751,871 vašemu "najboljšemu podpornemu zdravljenju" (Best Supportive Care; BSC), vam bodo odvzeli PK vzorce in vzorce seruma za merjenje protiteles proti zdravilu tudi ob koncu študije in ob 4. načrtovanem kontrolnem obisku.

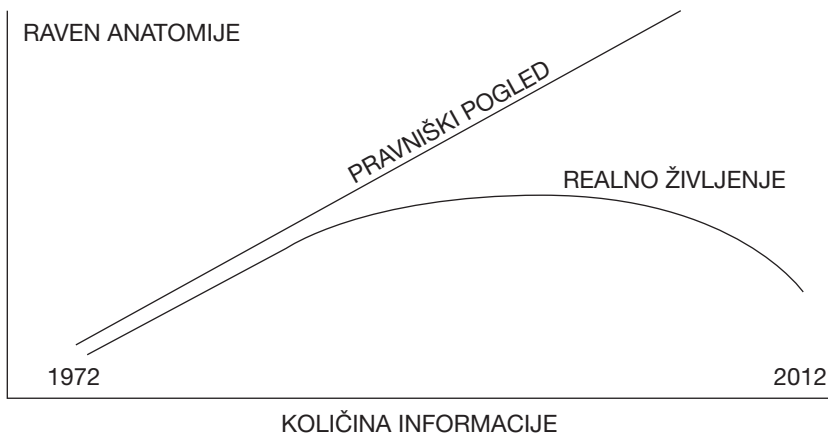
Ob obisku ob koncu zdravljenja vam bodo odvzeli tudi vzorce krvi za preiskus na IGF-IR pozitivne CTC-je...

Kako naj povprečen bolnik razume 35 (!) strani takšnega teksta? Ob tem pa bolniku niso ponudili kratke informacije o tem, kar je zanj res bistveno:

- Kolikokrat mu bodo odvzeli kri samo za potrebe študije (torej dodatno ob odvzemih krvi, ki so potrebni za onkološko zdravljenje)?
- Koliko krvi mu bodo skupaj odvzeli?
- Ali bo zaradi dodatnih odvzemov krvi moral ostati dlje časa v bolnišnici?

V zadnjih dvajsetih letih se je podvojila povprečna dolžina pisne informacije za bolnika v kliničnih raziskavah (5,6).

Ni skrivnost, da do tako popačenega »informiranja« bolnikov prihaja zaradi nedopustnega in nedostojnega vmešavanja pravnikov v medicinsko prakso. Tekst ne služi bolniku in njegovi boljši obveščenosti, pač pa je napisan za pravno zaščito sponzorja raziskave pred morebitnimi odškodninskimi tožbami. Pravnikom in tudi zdravnikom, ki so navsezadnje odgovorni za medicinsko raziskovanje, priporočam zmeren odmerek zdrave pameti. Ta zdrava pamet pa nam pove, da razumevanje narašča do nekega razumnega obsega besedila, nato pa razumevanje in s tem avtonomija bolnika upadata. Drugače povedano: zavajanje je, če je informacije premalo ali pa preveč (slika 1). Zavajanje



Slika 1. Odvisnost med količino informacije in bolnikovo avtonomijo. Pravniški pogled: avtonomija bolnika je premo sorazmerna s količino informacije. Realno življenje: prekomerna količina informacij, ki je povprečen bolnik ne more razumeti, vodi v upad avtonomije.

je še hujše, kadar imamo v študiji zajete bolnike s spodnje polovice lestvice po socialnem položaju in izobrazbi, pri katerih še težje pričakujemo, da bodo razumeli zelo obsežen tekst (7).

Kakšen praktičen nasvet lahko ponudimo, da bi bilo informiranje bolnikov boljše?

Najprej postavimo zahtevo, naj ima vsaka informacija za bolnika, ki je daljša od petih strani, kratek povzetek na največ eni strani. To je postopek, ki smo ga sprejeli pri vseh neliterarnih tekstih. Bolnik bo prebral povzetek in si ustvaril miselno shemo, na katero bo potem prilepil posamezne dele iz celotnega besedila informacije (8).

Druga zahteva pa je, da tudi za informiranje bolnikov velja kontrola kakovosti, kakršno poznamo pri vseh diagnostičnih in terapevtskih postopkih (9). Besedilo informacije bi morali testirati na vzorcu bolnikov in to ne le ob podpisu soglasja za sodelovanje v študiji, pač pa tudi kasneje med študijo. Preverili bi torej, kako bolniki pomnijo informacijo. Prepričan sem, da bi takšno testiranje potrdilo domnevo, da preobsežna informacija ne prispeva k bolnikovemu večjemu razumevanju študije, v kateri naj bi sodeloval.

Akadske klinične raziskave

Trdno sem prepričan, da so akademske klinične raziskave nujne, če naj zagotovimo dvoje: napredek medicine tudi na področjih, ki niso komercialno zanimiva, in pa zaščito pred izkrivljenim razvojem medicine, kadar ta razvoj temelji izključno na komercialnih interesih. Tega poglavja torej ne pišem z namenom, da bi zavrl akademsko raziskovanje, pač pa zato, da opozorim na možne pristranosti.

Kaj napeljuje zdravnike, da se tudi brez finančne spodbude sponzorja lotijo kliničnega raziskovanja? Ponujata se nam dva odgovora. Prvi je iskrena želja, da bi našli uspešnejše, varnejše, zanesljivejše načine diagnostike in zdravljenja. Drugi je želja po lastnem uveljavljanju, torej želja, da bi preko rezultatov kliničnega raziskovanja dosegli napredovanje in se uveljavili med kolegi doma in v tujini. S to drugo željo ni nič narobe toliko časa, dokler je podrejena prvi: lastna uveljavitev mora brezpogojno temeljiti na iskanju objektivne resnice.

Ali moramo tudi pri akademskih raziskavah zahtevati enako stroge standarde za vse postopke, kot veljajo v raziskavah s komercialnim sponzorjem? V nekaterih elementih je odgovor nedvomno pritrdilen: pisni protokol in odobritev s strani Komisije za medicinsko etiko, spoštovanje vključitvenih in izključitvenih kriterijev, razumljiva informacija za bolnika, pisno bolnikovo soglasje in registracija bolnika so enako pomembni, ne glede na to, ali gre za akademsko raziskavo ali pa za raziskavo s komercialnim sponzorjem. Zamudno prepisovanje vseh izvidov in poteka zdravljenja iz originalne dokumentacije v posebne obrazce (*clinical record forms – CRF*) pa je lahko odveč. Pri akademskih raziskavah brez komercialnega sponzorja najpogosteje uporabljamo zdravila, ki so registrirana in že na tržišču, zato je odveč zahteva, naj bodo vsa zdravila za klinično študijo v drugačni ovojnini in posebej označena. Prav tako v nekaterih primerih ne bomo zahtevali, da ima raziskovalec za bolnike v klinični študiji sklenjeno posebno zavarovalno pogodbo. To bi klinično raziskavo bistveno podražilo, ob tem pa zdravljenje z registriranimi zdravili pokriva redno zavarovanje odškodninske odgovornosti.

Najpogostejša pristranost pri akademskih raziskavah je pomanjkljiv in nedoločen postopek registracije bolnikov. Nedoločen postopek registracije bolnikov vodi v skušnjava, da bi priredili in izboljšali rezultate klinične študije. Najbolje znana potvorba te vrste je »primer Bezwoda«, ko je južnoafriški raziskovalec v poročilu o študiji intenzivne terapije in presaditve kostnega mozga za bolnice s karcinomom dojke navajal neobstoječe bolnike ali pa take, ki niso izpolnjevali vključitvenih pogojev (10). Precej govoric, čeprav brez dokončne potrditve o prevari, kroži tudi ob izjemno dobrih rezultatih zelo intenzivnega zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom v več kliničnih študijah v Kragujevcu (11). Če ni zunanje kontrole, raziskovalec lahko v zaključnem poročilu izključi in zamolči bolnike, pri katerih raziskava ni dala ugodnega rezultata. Ker takšnega naknadnega zamolčanja manj ugodnih bolnikov ne more ugotoviti nobena kasnejša zunanja kontrola, je toliko pomembneje, da to možnost izključimo.

V skupini za pljučne tumorje na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo že 15 let izkušenj z lastnimi kliničnimi raziskavami, v katere smo doslej vključili preko 860 bolnikov. Pri tem lahko potrdim, da zelo dosledno vse bolnike v raziskave vključujemo po elektronski pošti z izpolnjenim registracijskim obrazcem na Enoto za klinične raziskave. Kadar raziskava predvideva randomizacijo, tudi ta postopek opravijo v omenjeni enoti. Raziskovalec torej na randomizacijo nima

nobenega vpliva in bolnik, ki je vključen v raziskavo, iz nje ne more »izginiti«. Če bo naše rezultate nekega dne preverjala zunanja kontrola, nam bo morda lahko očitala kakšno nedoslednost, ne bo pa dvoma o najpomembnejšem: registracija in randomizacija bolnikov potekata tako, da s tem postopkom raziskovalci ne moremo manipulirati.

Druga pomembna pristranost pri akademskih kliničnih raziskavah pa je neobjavljanje rezultatov tistih kliničnih študij, ki niso pokazale pričakovanih pozitivnih rezultatov (*publication bias*) (12). Natančne ocene obsega tega pojava nimamo, naj pa lahko posredno sklepamo, če na primer primerjamo referate na konferencah (kjer večina avtorjev prvič predstavi rezultate svoje raziskave) in kasneje objavljene članke v znanstvenih revijah. To drugo, torej objava v znanstveni reviji, zahteva od avtorja bistveno več dela. Takšna analiza pokaže, da velik delež »negativnih« študij ne dočaka popolne objave rezultatov v znanstveni reviji.

Komercialne klinične raziskave

Kliničnega raziskovanja brez podpore farmacevtske industrije si danes ne moremo predstavljati. Številna nova zdravila so sad sodelovanja med raziskovalci v temeljnih vejah medicinske znanosti, med farmacevtsko industrijo in med zdravniki.

Farmacevtska podjetja zelo pogosto precenjujejo svojo vlogo pri napredku medicine. Resnica je drugačna: do ključnih prebojev v medicini ni prišlo po zaslugi raziskovalcev v razvojnih oddelkih farmacevtskih podjetij, pač pa pri akademskih raziskovalcih, ki so iskali nove poti zdravljenja ali pa povezali opazovanja iz različnih področij medicine in biologije (13). V podporo tej trditvi navedimo tri pomembna odkritja: odkritje penicilina kot prvega antibiotika, odkritje prvih citotoksičnih zdravil za zdravljenje raka in odkritje tarčnih zdravil za zdravljenje raka. Zgodba o dr. Alexandru Flemingu in odkritju penicilina je znana. Manj zdravnikov ve, da je dr. Sydney Farber prve raziskave z aminopterinom, prvim zdravilom proti raku, izpeljal brez vsake finačne podpore in ob znatnem nasprotovanju kolegov in potencialnih sponzorjev. Tudi pri tarčnih zdravilih proti raku ni šlo lahko: prve klinične študije s transtuzumabom, ki je danes nepogrešljiv pri zdravljenju raka dojke, in z imatinibom, ki je ključno zdravilo za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in kronične mieloične levkemije, so klinični raziskovalci izpeljali ob hudem nasprotovanju farmacevtskih podjetij, ki so jim s težavo odstopila vzorce še neregistriranih zdravil in niso zagotovila nobene druge podpore (14). Prava vloga farmacevtskih podjetij torej ni bazično raziskovanje, pač pa mnogo manj tvegan proces, ko obetavno odkritje iz akademskih raziskav pripeljejo do zdravila, ki bo dostopno na trgu in ki bo seveda prinašalo dobiček.

V tem poglavju ne želimo zmanjševati pomena sponzorjev in predvsem farmacevtske industrije pri podpori kliničnim raziskavam. Naš namen je, da opozorimo na pristranost, ki jo v raziskovanje vnašajo finančni interesi. To naj bralcu pomaga pri interpretaciji rezultatov objavljenih študij in pri razmisleku, ali bo sprejel sodelovanje v študiji, ki jo ponuja bogat sponzor.

Pristranost se prične pri *načrtovanju klinične raziskave*. Pri raziskavah z nključno izbiro zdravljenja je pogosta pristranost izbira slabega zdravljenja za primerjalno (kontrolno) skupino bolnikov. Poglejmo konkreten primer: za zdravljenje mezotelioma plevre so novo zdravilo pemetrexed v kombinaciji s cisplatinom primerjali z monoterapijo s cisplatinom, torej z zdravljenjem, ki ga že 15 let ni nihče uporabljal za to indikacijo, ker smo imeli učinkovitejše načine zdravljenja. V veliki študiji so potrdili prednost dvojne terapije s pemetrexedom in cisplatinom, kar je pripeljalo do registracije izjemno dragega pemetrexeda za to indikacijo (15). Sponzorja raziskave seveda ni zanimalo, da bi lahko enak ali celo boljši rezultat dosegli z mnogo cenejšim zdravljenjem; naša skupina je to potrdila v raziskavi brez podpore sponzorja (16).

Definicija *ciljev raziskave* je prav tako lahko pristrana. Pri oceni, ali je novo zdravljenje boljše od starega, sta za bolnika pomembna le dva cilja: živeti želi bolje ali dlje; in če je mogoče, bolje in dlje. Vse ostalo – kot na primer začasno radiološko zmanjšanje tumorja (remisija bolezni) ali čas do napredovanja bolezni – so pomožni cilji raziskave, ki bolnika ne zanimajo. Kaj pomeni nekaj tednov trajajoča radiološka remisija bolezni, če se po zdravljenju počuti obupno slabo? Kaj naj pomeni daljše obdobje do napredovanja bolezni, če gre to za ceno številnih dodatnih obiskov v bolnišnici in če se to ne prenese v daljše preživetje? Te, za bolnika pomembne perspektive pa farmacevtske raziskave pogosto ne upoštevajo in nadomestne cilje postavijo kot glavni cilj raziskave. Celo več: ko se je pri raziskavi dodatka bevacuzimaba k standardni kemoterapiji za bolnike z razširjenim rakom pljuč pokazalo, da preživetje ne bo daljše, so pred koncem raziskave spremenili glavni cilj opazovanja. Namesto celotnega preživetja so kot glavni cilj definirali čas do napredovanja bolezni, ob tem pa so podatke o enakem preživetju obeh skupin prikrivali več kot dve leti po zaključku raziskave (17).

Izbor bolnikov je pogosto pristranski, kajti za raziskave izbirajo le bolnike v odličnem splošnem stanju in brez spremljajočih bolezni. Za to pristranost so odgovorni tako sponzorji raziskave kot tudi sami raziskovalci: v študijo ne želijo vključiti bolnikov, za katere je večja nevarnost zapletov, kajti vsak resen zaplet prinese raziskovalcu obilo dodatnega dela s poročili o zapletu in številnimi kasnejšimi pojasnili. Omejitev izbora bolnikov na le tiste v najboljšem splošnem stanju pa seveda pomeni, da izkušnje raziskave niso nujno veljavne za povprečnega bolnika.

Izvedba raziskave prav tako lahko prispeva k pristranosti, nedoslednost pa je običajno že vnaprej dopuščena pri njenem načrtovanju. Kadar je primarni cilj raziskave celotno preživetje, mora biti postopek za obe skupini primerljiv

po vseh dejavnikih, ki nanj vplivajo. Večina študij ne definira postopka z bolnikom, potem ko po študijskem zdravljenju pride do napredovanja bolezni in torej ne definira sekundarnega zdravljenja – to sekundarno zdravljenje pa lahko bistveno vpliva na preživetje. Tipičen primer je študija vzdrževalnega zdravljenja pri bolnikih z napredovalim pljučnim rakom (18). Skupino bolnikov, ki so neposredno po primarnem zdravljenju prejeli še vzdrževalno zdravljenje z izjemno dragim pemetrexedom, so primerjali s kontrolno skupino brez vzdrževalnega zdravljenja. O pristranosti pri načrtovanju in izvedbi te raziskave govori dejstvo, da je v kontrolni skupini le 15 % bolnikov prejelo kakršnokoli dodatno zdravljenje. Prav bi bilo, da bi tudi kontrolni skupini ob progresu ponudili to, kar je prva skupina prejela v obliki vzdrževalnega zdravljenja.

Analiza in objava rezultatov je v celoti v rokah sponzorja. Čeprav za prvega avtorja članka podpišejo akademskega raziskovalca, vse analize in tudi njihovo interpretacijo običajno napišejo v sponzorskem podjetju. Pri tem razumljivo poudarijo pozitivne ugotovitve, ob strani pa puščajo opažanja, ki morda ne podpirajo hipoteze in ne spodbujajo uvedbe novega zdravljenja. Pri objavi rezultatov redno, brez izjeme, opuščajo komentar o ceni in dostopnosti novega zdravljenja. Končno: tudi pri komercialnih raziskavah je pogosta neobjava rezultatov negativnih študij (*publication bias*).

Zaključek

Brez kliničnega raziskovanja ni napredka. Pomembno pa je, da pri tem ne izgubimo izpred oči dvojega: poštenja do bolnikov, ki sodelujejo v raziskavah, in pa poštenja do celotne družbe, ki smo ji dolžni ponuditi objektivno resnico. Pri poštenju do bolnika je ključnega pomena dobra komunikacija, ki vključuje tudi razumljivo informacijo o klinični študiji. Pri poštenju do družbe pa moramo kot raziskovalci in kot zdravniki vztrajati pri iskanju objektivne resnice in torej preseči svoje osebne ambicije ali komercialne interese sponzorja raziskave.

Literatura

1. Zwitter M. Communication with the patient in clinical research. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;809:83-96
2. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol* 2008;9:485-93.
3. Resnik DB, Patrone D, Peddada S. Evaluating the quality of information about alternatives to research participation in oncology consent forms. *Contemp Clin Trials* 2010;31:18-21.
4. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol.* 2004;27:570-5.
5. Berger O, Grønberg BH, Sand K, Kaasa S, Loge JH. The length of consent documents in oncological trials is doubled in twenty years. *Ann Oncol.* 2009;20:379-85.
6. Beardsley E, Jefford M, Mileshekin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol.* 2007;25:e13-4.

7. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2006;7:E13.
8. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668-74.
9. Barrett R. Quality of informed consent: measuring understanding among participants in oncology clinical trials. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32:751-5.
10. Droste S, Herrmann-Frank A, Scheibler F, Krones T. Ethical issues in autologous stem cell transplantation (ASCT) in advanced breast cancer: a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 2011;12:6.
11. Jeremić B, Miličić B, Milisavljević S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-institution experience in 600 patients. *Cancer*. 2011;117:2995-3003
12. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E in sod. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008;3:e3081.
13. Angell M. Resnica o farmacevtskih podjetjih. Krtina, Ljubljana 2008
14. Mukherjee S. The emperor of all maladies. Scribner, New York 2011
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, in sod. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2629-30.
16. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U in sod. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23:230-238
17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V in sod. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21:1804-9.
18. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E in sod. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40

VLOGA STATISTIKA PRI NAČRTOVANJU RAZISKAV

Mateja Blas

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

V prispevku je predstavljen pogled na vlogo statističnega svetovanja pri načrtovanju raziskave. Izpostavljeni so tisti elementi načrta raziskave, kjer lahko sodelovanje s statistikom bistveno prispeva k učinkovitosti raziskovalnega dela.

Uvod

Za uspešnost raziskav v medicini postaja statistična podpora vse bolj pomembna in to na vseh nivojih raziskave, ne samo pri analizi podatkov in interpretaciji rezultatov, temveč že pri samem načrtovanju raziskave. Statistično podkovan načrt raziskave namreč ne samo olajša in pospeši zbiranje podatkov, ampak omogoča tudi kakovostnejšo analizo in interpretacijo podatkov, s tem pa se povečajo možnosti objave rezultatov raziskave v uglednih revijah.

Vrste raziskav

Raziskave v osnovi ločimo po tem, ali gre za poskus ali opazovalno študijo. Pri poskusu raziskovalec načrtno posega v pojave, medtem ko pri opazovanju nanje nima vpliva in zgolj spremlja njihov potek. Primeri opazovalnih študij so kohortne študije, presečne študije in raziskave primerov s kontrolami, če omenimo nekatere najbolj pogoste.

Vloga statističnega načrtovanja

Statistično načrtovanje se nekoliko razlikuje glede na vrsto raziskave. Pri poskusu je na primer zelo pomembna shema slučajne porazdelitve (randomizacije), medtem ko je pri opazovalnih študijah, kjer se običajno spremlja večje število spremenljivk, bolj poudarek na izboru primernih spremenljivk, tako dejavnikov tveganja kot motečih spremenljivk, natančnih vključitvenih kriterijih in podobno. Ne glede vrsto raziskave sta pri večini raziskovalnih načrtov pomembna izbira primernih metod analize podatkov in izračun velikosti vzorca. To pa sta vprašanji, pri katerih je strokovno statistično znanje dostikrat nepogrešljivo.

Primerne statistične metode

Statistik predlaga metodologijo na osnovi raziskovalnih hipotez in vrste spremenljivk (številске, kategorialne). Izbor primernih metod sicer pomeni mnogo več: kako bomo preverjali primernost izbranih metod, katere alternativne metode bomo uporabili, kadar predpostavke ne bodo izpolnjene, kako bomo ravnali z manjkajočimi podatki, kako bomo podatke grafično predstavili in še mnoga druga vprašanja, ki so specifična posameznim vrstam raziskav.

Velikost vzorca

Kakšno velikost vzorca izbrati, je pri večini načrtov gotovo eno bistvenih vprašanj, saj vpliva na verjetnost, da ničelno domnevo uspemo zavrniti, ko razlika v populaciji dejansko obstaja. Vhodna parametra, ki ju potrebujemo za izračun, sta stopnja značilnosti (običajno 5-%) in želena moč testa (običajno 80-%). Posamezne metode pa imajo še dodatne parametre, ki jih določimo skupaj z raziskovalcem.

Zaključek

Statistična podpora, ki je vključena že v fazo načrtovanja je lahko odločilna za kakovost kasnejšega zbiranja, analize in predstavitve podatkov. Čeprav je mnogim raziskovalcem to dejstvo znano, se žal še vedno prepogosto dogaja, da si s statističnim svetovanjem pomagajo šele, ko je zbiranje podatkov že zaključeno ali ko se znajdejo v zagati zaradi neustreznih metod, ki so jih uporabili.

Literatura

1. Armitage P, Berry G, Matthews J., *Statistical Methods in Medical Research*, 4th ed. Blackwell Science, 2002: 817.
2. Adamič Š., *Temelji biostatistike*, 2. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1989: 195
3. Altman D. G, Goodman S. N, Schroter S., *How Statistical Expertise Is Used in Medical Research*. *JAMA* 2002; 21: 2817-20
4. Brown J, Machin D. *Statistics and Clinical Oncology*. *Clinical Oncology* 2000; 12: 202-205
5. Harrell F. E, *Regression Modeling Strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analysis*, New York: Springer, 2002: 568
6. Schulz K. F, Grimes D. A., *Sample size calculation in randomised trials: mandatory and mystical*. *Lancet* 2005; 365: 1348-53

KLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Klinične raziskave v onkologiji so raziskovalni postopki, pri katerih se preučujejo novi načini preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja raka. Potekati morajo po strogih znanstvenih in etičnih načelih, v skladu s Helsinško deklaracijo in drugo mednarodno in nacionalno zakonodajo ter ob upoštevanju kodeksa dobre klinične prakse. Vsaka klinična raziskava ima protokol, v katerem so opisana izhodišča, namen in natančen načrt izvedbe. Največ kliničnih raziskav poteka na področju sistemskega zdravljenja raka z novimi zdravili. Klinične raziskave z novimi zdravili navadno razdelimo v štiri faze: od I do IV. Vsaka faza posebej se obravnava kot ločena klinična raziskava. Namen faze I je ocenitev varnosti zdravila in določitev varnega odmerka. V raziskavi faze II se preučuje učinek zdravila, v fazi III pa učinkovitost ter tveganja in koristi v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Zdravilo preide vse faze preskušanja običajno v več letih. Če so izsledki faz I, II in III uspešni ter se zdravilo izkaže kot varno in učinkovito, lahko dobi dovoljenje za promet. Temu lahko nato sledijo še raziskave faze IV ali postmarketinške raziskave, v katerih se opredeli varnost in učinek v vsakodnevni klinični rabi.

Uvod

Kontrolirane klinične raziskave so najvarnejša pot za preučevanje učinkovitosti novih načinov preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja raka. V onkologiji se najpogosteje preučujejo zdravljenja z zdravili, vendar pa tudi kirurško in obsevalno zdravljenje. Raziskovanje novih zdravljenj se prične v laboratorijih s predkliničnimi raziskavami in nato nadaljuje s kliničnimi raziskavami.

Retrospektivne raziskave

Retrospektivne raziskave večinoma preučujejo določeno lastnost v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni v preteklosti in pri katerih se je določen dogodek (npr. ponovitev bolezni ali smrt) že zgodil. Retrospektivna raziskava poteka tako, da raziskovalec iz medicinske dokumentacije zbere podatke določene skupine opazovancev (npr. bolnice z rakom dojke z določeno vrsto hormonskega zdravljenja), ki se razlikujejo po določeni lastnosti (npr. indeksu telesne mase). Glede na to lastnost se nato primerja izid bolezni.

Retrospektivna raziskava ima svoje prednosti in pomanjkljivosti v primerjavi s prospektivnimi raziskavami. Največja pomanjkljivost je, da so primerjalne skupine večinoma zelo neuravnotežene glede na ostale lastnosti, kar lahko vodi do pristranskih zaključkov. Prednost pa je v hitrosti in tudi ceni izvedbe, saj ni potrebno dolgo sledenje bolnikov (dogodki so se že zgodili), rezultati so na voljo takoj, ko se podatki zberejo in obdelajo.

Pomembnejše so prospektivne raziskave, kar pomeni, da so bolniki po privolitvi najprej vključeni v raziskavo in šele nato prejmejo določeno zdravljenje. Taka raziskava je načrtovana tako, da so vsi bolniki enako zdravljeni in spremljani. Izvajajo se lahko v več centrih (multicentrične) in državah (multinacionalne) hkrati. S tem se omogoči vključitev večjega števila bolnikov v krajšem času in s tem hitrejša pot do končnih izsledkov.

Klinične raziskave faze 0

Raziskava faze 0 je najzgodnejši korak pri preizkušanju določenega zdravljenja pri ljudeh, ko se zelo majhen odmerek kemične ali biološke učinkovine/zdravila aplicira majhnemu številu bolnikov (10–15). Namen take raziskave je pridobiti predhodne informacije o tem, kako telo deluje na učinkovino/zdravilo (farmakokinetika) in kako učinkovina/zdravilo deluje na telo (farmakodinamika). Ker se daje v zelo majhnih količinah, ni možno pridobiti informacij o učinkovitosti in varnosti učinkovine/zdravila za zdravljenje raka. Klinične raziskave faze 0 se imenujejo tudi raziskave z mikro odmerki ali zgodnje raziskave faze I. Bolniki, ki sodelujejo v taki raziskavi, imajo navadno napredovalo bolezen in zanje ni na voljo znanega učinkovitega zdravljenja.

Klinične raziskave faze I

Glavni cilj raziskav faze I je ugotoviti varnost in neželene učinke zdravil ali drugih načinov zdravljenja (npr. obsevanja). Obstaja več modelov izvedbe raziskave, skupno vsem pa je, da bolniki prejemajo zdravilo v naraščajočih odmerkih. Določi se najvišji odmerek, ki je varen. Tak odmerek imenujemo maksimalni tolerantni odmerek. V tako raziskavo je vključenih 1–25 bolnikov, ki imajo napredovalo bolezen in pri katerih standardnega zdravljenja ni ali pa je že izčrpano. Čeprav ugotavljanje učinkovitosti ni namen te faze klinične raziskave, pa raziskovalci skrbno spremljajo tudi morebitno uspešnost zdravljenja.

Klinične raziskave faze II

V fazi II klinične raziskave se preučuje učinek določenega zdravila ali kombinacije zdravil pri bolnikih z določeno vrsto raka. Tudi v tej fazi se nadaljuje spremljanje varnosti.

V fazo II je navadno vključenih manj kot 100 bolnikov. Ti so pred vključitvijo že lahko prejeli standardno zdravljenje ali pa še ne. Čeprav faza II lahko

opredeli, ali je določeno zdravljenje učinkovito, pa ni zasnovana tako, da bi dokazala, da je to zdravljenje tudi boljše od standardnega zdravljenja.

Klinične raziskave faze III

V fazi III klinične raziskave se primerja učinkovitost novega zdravljenja ali nov način uporabe že znanega zdravljenja s trenutno znanim standardnim zdravljenjem določene vrste raka. Poleg učinkovitosti zdravljenja se spremljajo tudi neželeni učinki, ki se primerjajo z neželenimi učinki standardnega zdravljenja. Če je nov način uspešnejši in/ali manj toksičen, lahko postane novo standardno zdravljenje.

Bolniki so naključno razvrščeni (randomizirani) v eno ali več skupin zdravljenja, ki jih imenujemo tudi terapevtske roke, in sicer:

1. kontrolna roka, v kateri bolniki prejmejo standardno zdravljenje za njihov tip raka,
2. preizkusna ali eksperimentalna roka, v kateri bolniki prejmejo novo vrsto zdravljenja ali nov način aplikacije že znanega zdravljenja.

V tako raziskavo je vključeno večje število bolnikov (100 do več tisoč). Manjša kot je pričakovana razlika v učinkovitosti novega zdravljenja v primerjavi s standardnim, večje mora biti število vključenih bolnikov, da se dokaže ali ovrže razlika med obema terapevtskima rokama.

Klinične raziskave faze IV

V raziskavah faze IV, ki jih imenujemo tudi postmarketinške raziskave, se nadalje preučuje učinkovitost in dolgoročna varnost zdravljenja. Navadno so sponzorirane s strani farmacevtskih družb. Pričnejo se potem, ko je tako zdravljenje že odobreno s strani odgovornih uradov, kot sta Evropska agencija za zdravila (EMA) ali Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA).

Izvedba kliničnih raziskav

Vsaka klinična raziskava mora biti izvedena po strogih znanstvenih in etičnih načelih. Potekati mora v skladu s Helsinško deklaracijo o biomedicinskem preizkušanju na ljudeh iz leta 1964 in v skladu z drugo mednarodno in nacionalno zakonodajo ter ob upoštevanju kodeksa dobre klinične prakse. Pravice, varnost in dobrobit bolnika v klinični raziskavi imajo prednost pred interesi znanosti in družbe. Vsi podatki o kliničnem preizkušanju zdravila se morajo zapisovati, obdelovati in shranjevati tako, da je njihova verodostojnost zagotovljena, pri čemer ostane zagotovljena zaupnost podatkov preizkušancev.

Izvedbo raziskave mora odobriti Republiška komisija za medicinsko etiko in Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, če se v raziskavi preučujejo zdravila. Raziskave, ki jih izvajamo na Onkološkem inštitutu Lju-

bljana, morata odobriti tudi Komisija za strokovno oceno protokolov in Strokovni svet Onkološkega inštituta.

Vsaka klinična raziskava ima protokol, v katerem so opisana izhodišča, namen in natančen načrt izvedbe. Jasno morajo biti opredeljeni vključitveni in izključitveni kriteriji za vstop. Del protokola je tudi časovni načrt, predvideno število vključenih bolnikov in statistične metode.

Izjemno pomembno je informiranje bolnika in postopek pridobitve informirane soglasja. Bolniku najprej razložimo namen in način izvedbe raziskave, potrebne diagnostične preiskave in pogostost njihove izvedbe, dobrobiti raziskave ter možne neželene učinke. Vsak bolnik mora biti natančno seznanjen tudi z možnostjo, da lahko kadarkoli izstopi iz klinične raziskave ter da to ne bo vplivalo na njegovo nadaljnje zdravljenje. Bolnik prejme obrazec z vsemi potrebnimi informacijami o raziskavi. Na razpolago mora imeti dovolj časa, da informacijo prebere in postavi morebitna vprašanja in nato potrdi pripravljenost za sodelovanje v raziskavi.

Za izvedbo raziskave v posameznem raziskovalnem centru je odgovoren glavni raziskovalec, sodelujejo pa klinični zdravniki raziskovalci, zdravniki v diagnostičnih strokah (patologi, radiologi, specialisti nuklearne medicine in drugi), raziskovalne sestre, farmacevti ter biokemiki in drugo zdravstveno in laboratorijsko osebje. Vsak posameznik, vključen v izvajanje kliničnega preizkušanja zdravila, mora imeti ustrezno izobrazbo, izkušnje in strokovno usposobljenost. Izvedbo raziskave nadzoruje naročnik raziskave preko pooblaščenih oseb.

Zaključek

Klinične raziskave v onkologiji so nujen most med idejo in razvojem novega zdravljenja v laboratoriju ter varno in učinkovito uporabo v rutinski klinični praksi. Nepogrešljive so za napredek klinične onkologije in medicine nasploh, saj se je večina učinkovitih zdravljenj različnih rakov uvajala in izkazala prav v okviru kliničnih raziskav. Čeprav bolniku, ki sodeluje v klinični raziskavi, ni možno zagotoviti, da bo preizkusno zdravljenje boljše od do tedaj standardnega, pa ima vseeno možnost, da je na nadzorovan in varen način med prvimi deležen novih načinov zdravljenja, ki se bodo morda izkazala za zelo učinkovita in rešila življenje njemu in bolnikom v prihodnosti.

Literatura

3. Stephanie Green, Jacqueline Benedetti, John Crowley. *Clinical trials in oncology*. Second ed. Chapman & Hall, 2003.
4. Eisenhauer EA, Bonetti M, Gelber DR. Principles of clinical trials. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, Armitage JO, Piccart-Gebhart M eds. *Textbook of Medical Oncology*. Fourth ed. London: Informa, 2009: 63-84.
5. Benson K, Hartz AJ. "A comparison of observational studies and randomized, controlled trials". *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1878-86.

6. National Cancer Institute. Learn About Clinical Trials. Accessed at <http://www.cancer.gov/clinicaltrials> on April 2, 2012.
7. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil, Uradni list RS, št. 54/2006 z dne 25. 5. 2006.

VLOGA RAZISKOVALNE SESTRE PRI KLINIČNIH RAZISKAVAH

Tjaša Pečnik

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Boštjan Šeruga

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveček

V randomiziranih kliničnih raziskavah raziskovalci običajno primerjajo novo, preizkusno zdravljenje s standardnim zdravljenjem z namenom, da bi dokazali klinično pomembne prednosti preizkusnega zdravljenja v vnaprej definiranem primarnem cilju raziskave. Cilj vsakega zdravljenja raka je bolniku omogočiti daljše in/ali boljše življenje. Največji napredek v sistemskem zdravljenju raka v zadnjih letih so omogočila tarčna zdravila, ki so usmerjena proti specifičnim tarčam v rakavi celici.

Uvod

Randomizirane klinične raziskave (RKR) faze III so splošno uveljavljene kot "zlati" standard za razvoj novih zdravljenj in pridobivanje podatkov o njihovi učinkovitosti. V RKR raziskovalci običajno primerjajo novo, preizkusno zdravljenje s standardnim zdravljenjem z namenom, da bi dokazali klinično pomembne prednosti preizkusnega zdravljenja v vnaprej definiranem primarnem cilju raziskave. Če izsledki RKR pokažejo, da je razlika med preizkusnim in kontrolnim zdravljenjem statistično značilna in klinično pomembna, je preizkusno zdravljenje običajno tudi odobreno za uporabo s strani regulatornih teles, kot sta na primer Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency [EMA]) in Ameriški urad za prehrano in zdravila (angl. U.S. Food and Drug Administration [FDA]).

Cilji novih zdravljenj raka

Cilj zdravljenja raka je bolniku omogočiti daljše in/ali boljše življenje. Skladno s tem bi se učinkovitost novega zdravljenja raka v RKR morala odraziti v podaljšanju bolnikovega skupnega preživetja (angl. Overall Survival [OS]) in/ali izboljšanju kvalitete njegovega življenja. Poleg OS se včasih lahko tudi ostali cilji uporabljajo za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja, na primer preživetje brez bolezni (angl. Disease-Free Survival [DFS]) pri zgodnjem raku in preživetje brez napredovanja bolezni (angl. Progression-Free Survival [PFS]) pri razsejanem raku,. Drugi cilji, ki temeljijo na objektivni izmeri tumorjev (to je delni/popolni odgovor in stabilna bolezen), so tumorsko naravnani in ni nujno,

da odražajo klinično pomembno korist novega zdravljenja. Bolnik, ki se mu tumorska masa zmanjša, ima pravo klinično korist od zdravljenja le v primeru, da ob tem tudi dlje živi in/ali ima boljšo kvaliteto življenja. Le redko so nova zdravila za raka odobrena za uporabo na osnovi izsledkov iz kliničnih raziskav faze II, ki temeljijo na objektivnem odgovoru na zdravljenje brez jasno dokazanega izboljšanja preživetja (na primer imatinib pri c-KIT-pozitivnem napredovalem gastrointestinalnem stromalnem tumorju in krizotinib pri ALK-pozitivnem napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku) (Tabela 1).

Koristi novih sistemskih zdravljenj raka

V preteklosti so bili bolniki z rakom pogosto vključeni v RKR izključno na osnovi anatomske razširjenosti rakave bolezni (npr. glede na velikost primarnega tumorja in/ali prizadetost regionalnih bezgavk pri zgodnjem raku oz. skupno tumorsko breme pri razsejanem raku). Kljub pozitivnim izsledkom številni bolniki v tako načrtovanih RKR niso imeli pomembnih kliničnih koristi od novih zdravljenj. V zadnjih letih bolje razumemo biologijo raka, kar je vsaj pri nekaterih vrstah raka tudi vodilo v razvoj t.i. tarčnih zdravil. Razvoj tarčnih zdravil predstavlja največji napredek v sistemskem zdravljenju raka, vendar niso vsa tarčna zdravila enako učinkovita. Še več, določeno tarčno zdravilo lahko kaže različno učinkovitost pri različnih vrstah raka. Nedavno smo v metaanalizi dokazali, da je velikost koristi v zadnjem desetletju odobrenih novih zdravljenj pri razsejanem solidnem raku odvisna od mehanizma delovanja preizkusnih zdravljenj. Z razdelitvijo novih zdravljenj v tri skupine ([i] tarčna zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči, [ii] tarčna zdravljenja, usmerjena proti nespecifičnim tarčam, in [iii] kemoterapija) smo dokazali, da so zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči, vodila v največje relativno izboljšanje skupnega preživetja (razmerje tveganj, angl. Hazard Ratio [HR] 0,69 vs. 0,78 vs. 0,84; $p = 0,02$) in preživetja brez napredovanja bolezni (HR 0,42 vs. 0,57 vs. 0,75; $p < 0,001$) (Tabela 1).

Zaključek

Največji napredek v sistemskem zdravljenju raka v zadnjih letih predstavljajo tarčna zdravila, usmerjena proti specifičnim tarčam v rakavi celici, ki imajo dominantno vlogo v razvoju in napredovanju določene vrste raka.

Tabela 1. Primeri odobrenih tarčnih zdravil glede na mehanizem delovanja

Vrsta tarčnega zdravljenja	Zdravilna učinkovina	Tarča	Vrsta raka
Tarčna zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči	cetuksimab	EGFR (ob nemutiranem K-ras)	Rak debelega črevesa
	imatinib§	c-KIT	GIST
	gefitinib	mutiran EGFR	Pljučni rak
	krizotinib§	ALK	Pljučni rak
	lapatinib	HER-2	Rak dojke
	sunitinib	c-KIT	GIST
	trastuzumab	HER-2	Rak dojke
	panitimumab	EGFR (ob nemutiranem K-ras)	Rak debelega črevesa
Tarčna zdravljenja, usmerjena proti nespecifičnim tarčam	vemurafenib§	mutiran B-Raf	Maligni melanom
	bevacizumab	VEGF	Rak debelega črevesa, rak ledvic, pljučni rak
	cetuksimab	EGFR (ne glede na status K-ras)	Rak glave/vratu, rak debelega črevesa
	erlotinib	EGFR (ne glede na prisotnost aktivirajoče mutacije)	Pljučni rak, rak trebušne slinavke
	everolimus	m-TOR	Rak ledvic
	panitimumab	EGFR (ne glede na status K-ras)	Rak debelega črevesa
	sorafenib	VEGFR, PDGFR, B-Raf	Rak jeter, rak ledvic
	sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Rak ledvic
temsirolimus	m-TOR	Rak ledvic	

EGFR: receptor za epidermalni rastni dejavnik, GIST: gastrointestinalni stromalni tumor; m-TOR: tarča rapamicina pri sesalcih; PDGFR: receptor za trombocitni rastni dejavnik; VEGFR: receptor za žilni endoteljski rastni dejavnik

§ Imatinib in krizotinib sta bila odobrena za uporabo na osnovi kliničnih raziskav faze II in zato ti dve tarčni zdravili nista bili vključeni v našo metaanalizo. Prav tako v našo metaanalizo ni bil vključen vemurafenib, ker so izsledki RKR, na osnovi katere je bil krizotinib odobren, predstavljeni kasneje.

Viri in literatura

1. Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J, et al. Oncogenic Targets, Magnitude of Benefit, and Market Pricing of antineoplastic drugs. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2543-9.
2. Kwak EL, Bang YL, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
4. Paul B, Chapman, Axel Hauschild, Caroline Robert et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU RADIOTERAPIJE

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Radioterapija, kot jo poznamo danes, je rezultat kopičenja spoznanj na vsaj treh temeljnih področjih – biologije, fizike in medicine –, ki so jih v zadnjem času obogatila nova znanja, predvsem iz elektrotehnike in računalništva. Zato je treba na raziskovalno delo v radioterapiji gledati širše, zunaj ozkih meja posameznega področja. V prispevku na primerih predstavljamo vlogo raziskav v različnih segmentih radioterapije: kako so se reševala oz. se rešujejo vprašanja, povezana z višino in načinom frakcioniranja doze, uveljavljanjem novih konceptov zdravljenja oz. spreminjanjem utečenih, uvajanjem novih tehnologij in meril kakovosti.

Uvod

Enako kot pri drugih strokah je tudi v radioterapiji (RT) raziskovalna dejavnost gonilo napredka in edino zagotovilo, da bo RT tudi v bodoče pripravljena na izzive časa. Od leta 1895, ko je W. C. Röntgen kot prvi poročal o »novi vrsti sevanja«, pa do danes je RT kot stroka naredila nesluten razvoj, ki je rezultat stalnega izpopolnjevanja in združevanja znanj na treh temeljnih znanstvenih področjih: biologije, fizike in medicine. Čeprav je kakršen koli poskus opredelitve specifičnega doprinosu posameznega področja h kolektivnemu vedenju vedno pristranski, si za potrebe plastičnosti prikaza lahko dovolimo naslednjo poenostavitev:

- biologija – preučevanje bioloških učinkov različnih vrst sevanja na tumor in okolna tkiva; iskanje možnosti za izboljšanje učinkovitosti RT;
- fizika – opredeljevanje fizikalnih značilnosti različnih vrst sevanja; dozimetrija, zaščita pred sevanji; razvoj obsevalnih naprav in opreme;
- medicina – prenos bioloških in fizikalnih hipotez ter spoznanj v klinično okolje; iskanje optimalnih kombinacij (zaporedje, intenzivnost) z drugimi terapevtskimi modalnostmi, iskanje novih indikacij (»tarč«) za RT v okviru zdravljenja posameznih vrst raka.

Poleg navedenih treh področij pa ne gre prezreti prispevka elektrotehnike in računalništva, ki sta svoje mesto našla predvsem v razvoju obsevalnih naprav in opreme.

Primeri raziskav v radioterapiji

V nadaljevanju bomo na primerih predstavili vlogo raziskovalnih prizadevanj za napredek RT.

Vprašanje višine doze in načina frakcioniranja doze

V teh raziskavah so se preverjale radiobiološke predpostavke o razlikah v občutljivosti med tkivi na obsevanje in o povezavi med intenzivnostjo zdravljenja ter kontrolo bolezni oz. vrsto ter pogostnostjo/stopnjo poškodb zdravih tkiv v okolici obsevanega tumorja.

Iskanje optimalnega odnosa med RT-dožo in obsevanim volumnom tkiva. Hodgkinov limfom, še posebej začetni stadiji bolezni (IA, IIA, IIB) in brez negativnih napovednih dejavnikov (obsežna limfomska masa v mediastinumu, ektranodalna prizadetost, visoka sedimentacija, prizadetost ≥ 3 bezgavčnih področij), je ozdravljiv pri zelo velikem delu bolnikov. Zato je izjemnega pomena, da prilagodimo intenzivnost zdravljenja tako, da terapevtski učinek (še) ni okrnjen in so stranski učinki zdravljenja čim manjši. Nemška študijska skupina za Hodgkinov limfom je v nizu elegantno načrtovanih in izpeljanih randomiziranih raziskav faze III uspela dokazati, da agresivno RT z razširjenimi polji (angl. extended field RT) in 40 Gy, ki je med drugim vzrok do 10 % drugih rakov, lahko učinkovito nadomesti dodatek sistemske terapije (dva kroga ABVD) sicer manj agresivni RT (obsevanje samo prizadetega bezgavčnega področja do 20 Gy, angl. involved field RT) (1). Trenutno poteka raziskava, ki po dveh krogih kemoterapije in brez ostanka bolezni (potrjeno s pozitronsko emisijsko tomografijo) preučuje, ali je dovolj, da take bolnike samo sledimo oz. ali je sploh potrebno dodatno obsevanje.

Načini frakcioniranja doze. Izpeljane so bile številne prospektivne multicentrične randomizirane klinične raziskave faze III, ki so preverjale pravilnost naslednjih radiobioloških hipotez: (a) skrajševanje celotnega časa obsevanja (t.i. akcelerirana RT) ugodno vpliva na izid zdravljenja zaradi zmanjšanja vpliva pospešene ponovne razrasti preživelih tumorskih celic; (b) obsevanje z < 2 Gy/frakcijo (fx) in ≥ 2 fx/dan (t.i. hiperfrakcionirana RT) omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo, saj je poškodba zdravih tkiv v njegovi okolici pri takem obsevanju manjša (v primerjavi s »konvencionalno« frakcionirano RT – 2 Gy/ fx, 1 fx/dan). Leta 2000 so Fu in sod. poročali o rezultatih največje tovrstne raziskave RTOG 9003, v katero je bilo vključenih 1113 bolnikov z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (2). Bolniki so bili naključno razporejeni med kontrolno skupino (konvencionalno frakcionirana RT: 70 Gy/35 fx v 7 tednih) in tremi eksperimentalnimi skupinami: hiperfrakcionirana RT (81,6 Gy/68 fx v 7 tednih); akcelerirana RT s prekinitivijo (67,2 Gy/42 fx v 6 tednih, 2-tedenska prekinitiv po 38,4 Gy); in akcelerirana RT s sočasnim boostom (72 Gy/42 fx v 6 tednih, 2 fx/dan zadnjih 12 obsevalnih dni). V primerjavi s kontrolno in 3. skupino (akcelerirana RT s prekinitivijo) sta bila v 2. in 4. skupini boljša tako lokoregionalna kontrola ($P=0,045$ oz. $P=0,050$) kot

tudi preživetje brez bolezni ($P=0,067$ oz. $P=0,054$), več je bilo akutnih (ne pa tudi poznih) toksičnih sopojavov. Med kontrolno in 3. skupino ni bilo razlik v učinkovitosti, kar je bil dodaten dokaz o pravilnosti zastavljenih hipotez. Te ugotovitve so kasneje potrdili rezultati metaanalize (3).

Uveljavljanje novih konceptov zdravljenja oz. spreminjanje utečenih

Spreminjanje utečenih konceptov kombiniranega zdravljenja. Leta 2004 je nemška skupina za raziskave raka danke objavila rezultate randomizirane multicentrične raziskave faze III, v kateri so pri 823 bolnikih z adenokarcinomom danke stadijev T3-4 in/ali prizadetimi področnimi bezgavkami primerjali do takrat standardno pooperativno radiokemoterapijo (RT-KT) s predoperativno RT-KT (v obeh primerih s 5-fluorouracilom) (4). Kljub nekoliko intenzivnejši RT v kontrolni skupini je bila lokalna kontrola v eksperimentalni skupini boljša (incidenca lokalnih ponovitev po petih letih sledenja, 6 % : 13 %, $P=0,006$), manj je bilo tudi akutnih (27 % : 40 %, $P=0,001$) in kasnih (14 % : 24 %, $P=0,01$) stranskih učinkov zdravljenja stopnje 3-4. Celostno preživetje se med skupinama ni razlikovalo. Rezultati te raziskave so pomembno prispevali k uveljavitvi predoperativne radiokemoterapije v zdravljenju lokalno napredovalega raka danke.

Prepoznavanje novih indikacij za obsevanje. Dvoletna kumulativna incidenca možganskih metastaz pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom pljuč znaša kar 50 %. Zato je več raziskovalnih skupin že v 80-ih letih preteklega stoletja v randomiziranih kliničnih raziskavah preučevalo učinek profilaktičnega obsevanja glave (v primerjavi z opazovanjem) pri bolnikih brez možganskih zasevkov ob postavitvi diagnoze in popolnim odgovorom bolezni (drugod po telesu) na zdravljenje. Rezultati so enoznačno dokazovali statistično pomembno znižanje incidence možganskih zasevkov, glede vpliva na celostno preživetje pa niso dovoljevali zaključnega sklepa (5, 6). Šele metaanaliza, ki je analizirala individualne podatke 929 bolnikov iz sedmih randomiziranih raziskav, je prepričljivo potrdila dobrobit profilaktičnega obsevanja glave, ne samo na incidenco možganskih zasevkov (razmerje obetov [RO] 0,46, $P<0,001$), temveč tudi preživetje bolnikov (RO 0,84, $P=0,01$; preživetje po treh letih opazovanja, 20,7-% : 15,3-%) (7). Z višjo dozo RT je bil delež lokalne kontrole višji ($P_{\text{trend}}=0,02$), medtem ko na preživetje bolnikov višina doze ni vplivala. Danes je profilaktično obsevanje glave z dozami med 25 Gy/10 fx in 30 Gy/10 fx del standardnega zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje s kemoterapijo oz. so v popolni remisiji ter hkrati brez dokazane razširitve bolezni v centralni živčni sistem.

Razvrščanje bolnikov v skupine z različnim tveganjem (in prilagajanje intenzivnosti zdravljenja). Operacija, ki ji sledi pooperativna RT, je standarden način zdravljenja lokalno napredovalih rakov glave in vratu. Z namenom raziskati vlogo dodatka kemoterapije s cisplatinom k pooperativni RT sta bili ob koncu

90-ih let izvedeni dve multicentrični raziskavi faze III: evropska EORTC 22931 in ameriška RTOG 9501 (8, 9). V obeh raziskavah je dodatek cisplatina statistično pomembno izboljšal lokoregionalno kontrolo ($P=0,007$ oz. $P=0,01$) in preživetje brez ponovitve bolezni (v obeh primerih $P=0,04$), v EORTC raziskavi tudi celostno preživetje ($P=0,02$). Združena analiza obeh raziskav je omogočila prepoznavo skupin bolnikov, pri katerih je bila dobrobit kombiniranega zdravljenja največja (10). To so bili bolniki po neradikalni operaciji in tisti s prizadetimi področnimi bezgavkami, pri katerih je karcinomsko tkivo preraščalo kapsulo bezgavk; pri ostalih med obema terapevtskima skupinama ni bilo nikakršnih razlik (razen v večji toksičnosti pooperativne RT-KT kot same RT). Rezultati teh dveh raziskav so služili kot dokaz ravni I.A za uvedbo sistemske terapije v pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom glave in vratu ter visokim tveganjem za lokalno in/ali področno ponovitev bolezni.

Uvajanje novih tehnologij

Uvajanje novih tehnoloških rešitev na področju RT v klinično okolje – z redkimi izjemami –ni pogojeno z rezultati randomiziranih primerjav njihove terapevtske ali drugačne učinkovitosti.

Primerjave razporeditve doze v obsevanem tkivu. Prednosti volumetrične modulirane ločne terapije (VMAT) pred intenzitetno moduliranim obsevanjem s statičnimi polji (IMRT) so bile dognane v raziskavah, v katerih so avtorji za vsakega bolnika izdelali po dva obsevalna načrta (enega za vsako izmed obsevalnih tehnik) ter ju primerjali glede na različne dejavnike: dozno pokritost tarče, konformnost izodozne razporeditve, stopnjo zaščite zdravih tkiv/organov v okolici tumorja, čas trajanja obsevanja in število izsevanih monitorskih enot (11). Ugotovili so, da se glede prvih treh postavk tehniki med seboj bistveno ne razlikujeta (izjema je obsevanje organov v medenici, kjer je zaščita zdravih tkiv pri VMAT pomembno boljša kot pri IMRT). Pomembni prednosti VMAT pred IMRT sta krajši čas obsevanja (kar zmanjšuje verjetnost, da se bo bolnik med obsevanjem premaknil) ter nižje število monitorskih enot (tj. manjša dozna obremenitev zdravih tkiv v okolici tarče), kar močno zvišuje terapevtsko učinkovitost VMAT ter zanesljivo upraviči nakup ustrezne opreme.

Ocena toksičnega profila. O rezultatih randomizirane primerjave konvencionalnega 3-dimenzionalnega konformnega obsevanja (3D-CRT) z IMRT pri 94 bolnikih z oro- ali hipofaringelanim ploščatoceličnim karcinomom so poročali Nutting in sod. (raziskava PARSORT – PARotid-SParing RadioTherapy) (12). Avtorji so testirali hipotezo, da IMRT (ki zmanjšuje dozo na parotidni žlezi) znižuje incidenco kserostomije. V skupini, obsevani z IMRT, je bila incidenca kserostomije stopnje ≥ 2 (po lestvici LENT SOMA) tako po 12 kot 24 mesecih sledenja statistično značilno nižja kot v kontrolni skupini (38 % : 74 %, $P=0,0027$; 29 % : 83 %, $P<0,0001$). Glede drugih poznih učinkov zdravljenja, lokoregionalne kontrole bolezni ali celostnega preživetja bolnikov po 24 mesecih sledenja med skupinama ni bilo nikakršnih razlik. Avtorji zaključujejo,

da IMRT učinkovito znižuje incidenco kserostomije in omogoča (zaradi dovolj nizkih doz na parotidni žlezi) obnovo žlezne funkcije po RT, česar pri 3D-CRT ni bilo zaslediti. Zato je IMRT pri bolnikih z rakom v področju glave in vratu brez dvoma najprimerjši način zdravljenja.

Vprašanje kakovosti v radioterapiji

Zlasti v zadnjem obdobju, ko je s široko uporabo visoko konformnih tehnik verjetnost, da zgrešimo tarčo oz. s (pre)visoko dozo obsevamo zdravo tkivo/organe v njeni okolici, večja, je vprašanje kakovosti v RT postalo eno ključnih. Kakovost je možno nadzirati na več ravneh, kot so: dozimetrične in mehanske lastnosti obsevalnih naprav in sistemov; zanesljivost slikovne informacije o obsegu bolezni; dozimetrične značilnosti obsevalnega načrta; preverjanje natančnosti vsakodnevnega obsevanja (»ciljanja«). Na pomen kakovosti v RT so opozorili Peters in sod., ki so z gledišča kakovosti izvedene RT ponovno analizirali rezultate prospektivne randomizirane raziskave faze III TROG 02.02 (z 818 vključenimi bolniki) (13). Prva analiza rezultatov te raziskave sicer ni potrdila večje učinkovitosti eksperimentalne terapije (dodatek tirapazemina – agensa, ki je selektivno toksičen za hipoksičnih celice – RT-KT s cisplatinom) glede na standard (RT-KT s cisplatinom) (14). Ko so Peter in sod. razvrstili bolnike glede stopnje odklona(ov) od zahtevanih kakovostnih standardov (pravilnost označitve tarč, višina dosežene doze na posamezne tarče, celoten čas RT), sta bila deleža lokoregionalne kontrole in celostnega preživetja statistično značilno nižja v skupini z večjimi odkloni (takimi, ki bi lahko pomembno vplivali na kontrolo bolezni) kot v ostalih skupinah. Primerjava, v katero so bili vključeni samo bolniki z »ustrezno« RT, je pokazala mejno značilno boljše (RO 0,74, P=0,067) preživetje brez lokalne oz. regionalne ponovitve bolezni v eksperimentalni skupini. Avtorji so našli tudi zvezo med deležem bolnikov z »neustrezno« RT in številom bolnikov, ki jih je v raziskavo vključil posamezen center (<5 bolnikov – 29,8 %, ≥20 bolnikov – 5,4 %).

Zaključek

Raziskovalno delo, še posebej multicentrične raziskave faze III in metaanalize, ima tudi v RT osrednjo vlogo pri preverjanju tako temeljnih radiobioloških predpostavk kot novih terapevtskih konceptov in tehnologij. V zadnjem času je bila prav skozi raziskovalno delo izpostavljena ključna vloga kakovosti izvedene RT na rezultate samih raziskav, kar bo nedvomno vplivalo na načrtovanje vseh pomembnejših raziskav, v katerih bo udeležena RT.

Viri in literatura

1. Eich HT, Kriz J, Müller RP. Evolution of radiation therapy within the German Hodgkin Study Group Trials. J Natl Compr Canc Netw 2011; 9: 1073-9.

2. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
3. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberg W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
5. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
6. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33:1752-8.
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
8. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
10. Bernier J, Cooper JS, van Glabbeke M et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
11. Peterlin P, Kuduzović E, Strojani P. VMAT – volumetrična modulirana ločna terapija. *Onkologija* 2012 (v tisku).
12. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-36.
13. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results for TROG 02.02. *J Clin Oncol* 2010; 26: 2996-3001.
14. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2989-95.

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU ONKOLOŠKE KIRURGIJE

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Zdravljenje raka mora biti danes vedno multidisciplinarno. Pri takšnem pristopu kirurgija še vedno predstavlja enega od ključnih načinov zdravljenja, za katerega pa veljajo enaka pravila kot pri ostalih komplementarnih strokah. Tako je z dokazi in ne samo z "avtoriteto" podprta medicina danes osnova tudi kirurškega zdravljenja. Pri tem na enak način kot pri drugih vejah medicine upoštevamo trdnost dokazov, vendar pa se moramo zavedati specifičnosti kirurškega zdravljenja, ki je posledica motorične komponente pri tem načinu zdravljenja. Zaradi različne motorike pri izvedbi enakega kirurškega posega so med posamičnimi izvajalci lahko tako velike razlike, da to lahko pomembno vpliva tako na rezultat samega kirurškega zdravljenja kakor tudi dopolnilnega zdravljenja. Z natančno kontrolo kvalitete lahko to variabilnost v veliki meri zmanjšamo. Osnova priporočil kirurškega zdravljenja so danes tako kot v drugih vejah medicine multicentrične prospektivne randomizirane študije in včasih še metaanalize, ki so med seboj primerjale različne načine kirurškega zdravljenja. Poleg kliničnega raziskovanja je v onkološki kirurgiji poseben pomen posvečen tudi bazičnim raziskavam. Med specializacijo naj bi vsak bodoči onkološki kirurg posvetil eno do dve leti bazičnim raziskavam in izobraževanju s področja komplementarnih strok onkologije, s čimer bi pridobil potrebna znanja za optimalno sodelovanje v multidisciplinarnih timih. V tem času se mora specializant tudi seznaniti z metodami raziskovalnega dela (vrste raziskav, načrtovanje in izvedba raziskave, statistična obdelava podatkov in njihova prezentacija) in objaviti vsaj en članek v revijah s faktorjem vpliva.

Raziskovanje v kirurgiji

Kirurgija predstavlja najstarejšo in še vedno najuspešnejšo obliko zdravljenja solidnega raka. Deluje po principu ničelne kinetike, kjer z enim posegom odstranimo ves makroskopsko viden tumor. Ozdravitev bolnika je odvisna od morebitnega mikroskopskega lokalnega ostanka tumorja in/ali od oddaljenih, klinično okultnih metastaz. Pri vseh bolnikih, kjer lahko na osnovi značilnosti primarnega tumorja (velikost, globina invazije, stopnja diferenciacije...) sklepamo na določeno verjetnost prisotnosti mikroskopskega ostanka primarne-

ga tumorja in/ali oddaljenih metastaz, uporabimo še dodatne komplementarne načine zdravljenja, kot so obsevanje (dodatno lokalno zdravljenje) ali sistemsko zdravljenje, ki je namenjeno oddaljenim metastazam. Uspešnost dodatnega zdravljenja, tako obsevanja kot tudi sistema zdravljenja, je kritično odvisna od velikosti tumorskega bremena. Z velikostjo tumorskega bremena (lokalni ostanek in/ali oddaljene metastaze) pada tudi uspešnost dopolnilnega zdravljenja in s tem možnost ozdravitve bolnika.

Multidisciplinaren pristop zdravljenja raka, ki smo mu priča v zadnjih desetletjih, je močno izboljšal rezultate zdravljenja raka in hkrati redefiniral vlogo kirurgije. Značilno za razvoj multidisciplinarnega zdravljenja je tudi vzporeden razvoj statističnih metod, s pomočjo katerih lahko pravilno vrednotimo uspešnost različnih načinov zdravljenja in njihove kombinacije. Z dokazi in ne samo z "avtoriteto" (eminence based) podprta medicina je danes osnova tudi kirurškega zdravljenja. Pri tem na enak način kot pri drugih vejah medicine upoštevamo trdnost dokazov (level of evidence), vendar se moramo zavedati specifičnosti kirurškega zdravljenja, ki je posledica motorične komponente pri tem načinu zdravljenja. Za razliko od drugih načinov zdravljenja, kjer je pričakovana variabilnost izvedbe samega posega (npr. predpisana doza zdravila in njegova aplikacija) med različnimi izvajalci nizka ali celo zanemarljiva, pa imamo lahko pri izvedbi enakega kirurškega posega tako velike razlike med posamičnimi izvajalci, da to lahko pomembno vpliva tako na rezultat samega kirurškega zdravljenja kakor tudi dopolnilnega zdravljenja. Razlike med posamičnimi izvajalci so zaradi njihove različne motorične komponente tako velike, kot to poznamo pri ostalih motoričnih aktivnostih in kjer je to osnova za različne rezultate. Tipičen primer so praktično vse športne aktivnosti. Uspešnost meta na koš ali začetnega udarca pri tenisu je tudi pri najbolj treniranih profesionalcih še vedno močno različna. In če se v športu te različnosti zavedamo in jo izkoriščamo pri različnih tekmovanjih, je bilo v kirurgiji ravno obratno – za določen poseg se je smatralo, da da vedno enak rezultat, neodvisno od izvajalca. Dodatna značilnost različne motorike je, da s kompleksnostjo same aktivnosti (kirurškega posega) narašča tudi variabilnost rezultatov. In če je pri športnih tekmovanjih ta različnost zaželenja, je pri kirurgiji ravno obratno – rezultat kirurškega zdravljenja mora biti čim bolj predvidljiv in podoben med različnimi izvajalci. Z drugimi besedami, potrebujemo kontrolo kvalitete izvedbe samega posega, ki bo čim bolj zmanjšala variabilnost rezultatov. Kontrola kvalitete izvedbe posega je možna na več načinov:

1. enotno učenje izvedbe posega
2. kontrola izvedbe med samim posegom s pomočjo drugega (dodatnega) izvajalca posega
3. na osnovi rezultata samega posega.

Za 1. in 2. ukrep velja, da vplivata že na rezultat konkretnega posega, pri 3. ukrepu pa na osnovi rezultata konkretnega posega, ki je lahko zaželen ali nezaželen, naslednjič nekaj spremenimo, ne moremo pa vplivati na rezultat konkretnega posega. Lep primer kontrole kvalitete v kirurgiji s pomočjo vseh treh ukre-

pov predstavlja uvedba tehnike totalne mezorektalne ekscizije (TME). Na osnovi opazovalnih retrospektivnih študij so konec 80-ih let ugotovili, da se rezultati zdravljenja raka danke preveč razlikujejo. Število lokalnih ponovitev bolezni je bilo pri švedskih in nizozemskih kirurgih nekajkrat višje kot pri angleškemu kirurgu Healdu, ki je zagovarjal zelo bazičen in v onkološki kirurgiji dobro znan princip kompartment ekscizije. To je pomenilo, da je odstranil celoten predel (kompartment) danke – danko in njene bezgavke (mezorektum), zavite v ovojnico kompartmenta (fascijo mezorektuma). Patolog, ki je odstranjen organ pregledal, je vedno opisal intaktnost same fascije, s čimer je ocenil ustreznost posega. Ko je postalo jasno, da lahko na ta način pomembno izboljšamo rezultate zdravljenja, so po celotni Skandinaviji in na Nizozemskem organizirali delavnice, na katerih so kirurge učili tehnike TME, patologe pa standardne obdelave preparat. Na Nizozemskem so nato od začetka 1996 do konca 1999 napravili prospektivno multicentrično randomizirano študijo, v katero so vključili 1530 bolnikov v 84 nizozemskih bolnicah, pri katerih so ob "standardni kirurgiji" primerjali bolnike z/brez predoperativnim obsevanjem. Kontrola kvalitete kirurgije (standardnost kirurgije) je vsebovala vse tri omenjene načine kontrole kvalitete:

1. vsi sodelujoči kirurgi so se dodatno izobraževali na enotnih delavnicah TME
2. operacije so nadzirali kirurgi inštruktorji
3. patologi so natančno opisali odstranjene preparate - intaktnost fascije, ki je pogoj za ustreznost posega TME.

Pričakovano so tudi rezultati zdravljenja potrdili pravilnost takšnega pristopa. Rezultati te študije pa so eden glavnih dokazov za vključitev predoperativnega obsevanja in TME v praktično vsa nacionalna priporočila zdravljenja bolnikov z rakom danke.

Tudi pri ostalih priporočilih kirurškega zdravljenja raka imamo danes podobno situacijo. Na osnovi različnih rezultatov zdravljenja opazovalnih retrospektivnih študij so bile nato opravljene multicentrične prospektivne randomizirane študije in včasih še metaanalize, ki so primerjale različne načine kirurškega zdravljenja. Skupna značilnost teh kirurških študij je, da se je običajno primerjalo bolj obsežne operacije z manj obsežnimi. Z razvojem dodatnih komplementarnih zdravljenj se je v večini primerov tudi v resnici dokazalo, da je manj obsežna kirurgija danes enako varna kot historično bolj obsežna in zato tudi po nepotrebnem bolj mutilantna kirurgija. V nadaljevanju sledi opis nekaterih značilnih primerov raka, kjer danes na osnovi rezultatov multicentričnih prospektivnih randomiziranih kliničnih študij ne operiramo več tako radikalno kot pred desetletji.

Rak želodca

Radikalna resekcija želodca skupaj s pripadajočimi regionalnimi bezgavkami je osnova kurativnega zdravljenja bolnikov z rakom želodca. Obseg disekcije regionalnih bezgavk je pri kurativnih operacijah odločilnega pomena. Obse-

žne disekcije (D2/D3) pomenijo večjo verjetnost odstranitve vseh metastatskih bezgavk, vendar hkrati prinašajo večjo pooperativno obolevnosti in umrljivost (morbidity in mortality). Poseben problem pri raku želodca predstavlja tudi dejstvo, da je sam naravni potek bolezni pri bolnikih zahodnega sveta drugačen kot pri Japoncih, kjer je rak želodca eden največjih zdravstvenih problemov in zato tudi izkušnje z njegovim zdravljenjem največje. Rezultatov zdravljenja japonskih avtorjev, kjer so imeli bolniki z obsežnejšo limfadenektomijo (D2/D3 v primerjavi z D1) boljše preživetje, v Evropi preprosto ni bilo mogoče ponoviti. Duch Gastric Cancer Group trial in British MRC trial sta nacionalni multicentrični prospektivni randomizirani študiji, ki sta vključili 711 in 400 bolnikov, pri katerih so primerjali vpliv obsega limfadenektomije D1/D2 na pooperativno obolevnost, umrljivost in preživetje. Obe študiji sta pokazali, da je pri obsežnejši limfadenektomiji statistično pomembno več pooperativnih zapletov (morbidity) in umrljivosti ob enakem skupnem preživetju. Na osnovi omenjenih študij je danes limfadenektomija D1 standardna priporočena operacija pri bolnikih z rakom želodca. S stališča kontrole kvalitete je zanimivo dejstvo, da je bila definicija obsega limfadenektomije sprva vezana na opis kirurga, katera bezgavčna področja (od 1-16) je odstranil. Zaradi prevelike subjektivnosti in zato slabe ponovljivosti takšne delitve so tako kot na nekaterih drugih področjih (npr. rak debelega črevesa) definicijo obsega limfadenektomije (D1-D3) vezali na število odstranjenih bezgavk (1-15; 16-25; >25).

Melanom

Z današnje perspektive je kirurgija melanoma tipičen primer zgodbe o zdravljenju na osnovi avtoritete in ne na osnovi dokazov. Leta 1907 je Handley na osnovi enega bolnika predlagal ekscizijo melanocitnih lezij z varnostnim robom 5 cm. V svoji celotni karieri je verjetno izrezal manj kot deset melanomov, pa vendar je petcentimetrski rob veljal za dogmo skoraj 80 let. Šele leta 1988 je Veronesi v imenu WHO objavil rezultate prospektivne multicentrične randomizirane študije, ki je na 612 bolnikih z melanomi, tanjšimi od 2 mm, pokazala, da ni razlike v št. lokalnih recidivov niti v preživetju, ne glede na to, ali uporabimo 1-cm ali 3-cm varnostni rob. Leta 1993 je podobne rezultate objavil Balch, ki je prav tako s prospektivno multicentrično randomizirano študijo dokazal, da ni razlike med 2-cm ali 4-cm varnostnim robom pri bolnikih z melanomom, debelim 1-4 mm. Te rezultate so kasneje potrdili še s skandinavsko in angleško študijo, ki sta bili obe prav tako zastavljeni kot prospektivni multicentrični randomizirani študiji. Na osnovi rezultatov omenjenih študij in metaanalize so danes priporočeni varnostni robovi v večini nacionalnih priporočil 1-2 cm glede na debelino primarnega melanoma. S takšnim varnostnim robom lahko v veliki večini primerov rane primarno zašijemo in s tem dosežemo dosti boljši estetski in funkcionalni rezultat.

Podobna zgodba kot z ekscizijo primarnega melanoma je bila s kirurgijo regionalnih bezgavk. Retrospektivne študije v 70-ih in 80-ih letih prejšnjega stoletja so kazale statistično pomembno (50-% proti 28-% petletno preživetje v Bal-

chevi študiji) razliko v preživetju pri tistih bolnikih, ki so jim napravili elektivno odstranitev klinično neprizadetih regionalnih bezgavk, v primerjavi z bolniki, kjer elektivna odstranitev ni bila opravljena. Prospektivne randomizirane študije tega žal niso potrdile. Pokazale so, da je bila razlika v preživetju v retrospektivnih študijah samo posledica prej odkritih metastaz (lead time bias). Dilema o potrebnosti elektivne limfadenektomije je tako odpadla, nadomestila pa jo je dilema o potrebi biopsije sentinel bezgavke. Sentinel bezgavka je tista bezgavka, ki prva drenira limfo iz določenega področja kože (dermatoma) in je zato pri regionalnem zasevanju prva prizadeta. Metastaze v sentinel bezgavki so najpomembnejši napovedni dejavnik pri bolnikih z melanomom. Zaradi svojega napovednega pomena je biopsija sentinel bezgavke danes priporočena v skoraj vseh nacionalnih smernicah pri bolnikih z melanomi, debelejšimi od 1 mm. Je minimalno invaziven poseg, ki nam da zaradi svoje visoke občutljivosti za odkrivanje že posamičnih melanomskih celic še natančnejšo napovedno informacijo kot elektivna limfadenektomija. Kljub temu pa prinaša biopsija sentinel bezgavke tudi nova vprašanja, na katera še nimamo odgovora. Temeljno vprašanje je, ali biopsija sentinel bezgavke vpliva tudi na preživetje bolnikov z melanomom, torej, ali ima tudi terapevtski in ne samo napovedni pomen. Na to vprašanje je poskušala odgovoriti multicentrična prospektivna randomizirana študija (MSLT1). Rezultati študije so pokazali, da po povprečnem sledenju 60 mesecev ni razlike v preživetju med tistimi bolniki, pri katerih je bila opravljena biopsija sentinel bezgavke in ob prisotnosti metastaz še regionalna limfadenektomija, in tistimi, pri katerih biopsija sentinel bezgavke ni bila opravljena, regionalna limfadenektomija pa je bila opravljena pri klinično potrjenih regionalnih metastaz. Dodatno zelo pomembno vprašanje, na katerega prav tako še ne poznamo odgovora, je, ali je v primeru pozitivne biopsije sentinel bezgavke res potrebna še regionalna limfadenektomija. Na to vprašanje bo prva odgovorila šele multicentrična prospektivna randomizirana študija (MSLT2), v katero bolnike trenutno še vključujejo.

Poleg kliničnega raziskovanja je v onkološki kirurgiji poseben pomen posvečen tudi bazičnim raziskavam. V priporočeni specializaciji onkološke kirurgije evropskega združenja za onkološko kirurgijo (ESSO) je ravno bazično znanje osnov onkologije in raziskovanje (bazično in klinično) tisto, ki loči onkološkega kirurga od ostalih kirurgov. Med specializacijo naj bi vsak bodoči onkološki kirurg posvetil eno do dve leti bazičnim raziskavam in izobraževanju s področja komplementarnih strok onkologije, s čimer bi pridobil potrebna znanja za optimalno sodelovanje v multidisciplinarnih timih, ki obravnavajo bolnike z rakom. V tem času se mora specializant tudi seznaniti z metodami raziskovalnega dela (vrste raziskav, načrtovanje in izvedba raziskave, statistična obdelava podatkov in njihova prezentacija) in objaviti vsaj en članek v revijah s faktorjem vpliva.

Zaključek

Kirurško zdravljenje raka danes temelji na dokazih, pridobljenih z multicentričnimi prospektivnimi randomiziranimi študijami in včasih tudi metaanaliza-

mi. Zaradi specifičnosti kirurgije, ki je posledica motorične komponente, ima kontrola kvalitete v kirurgiji izjemen pomen. Kot enakopraven član multidisciplinarnega tima mora biti onkološki kirurg vključen tudi v bazične raziskave.

Literatura

1. den Dulk M, van de Velde CJ. Quality assurance in surgical oncology: the tale of the Dutch rectal cancer TME trial. *J Surg Oncol.* 2008 Jan 1;97(1):5-7.
2. van de Velde CJ. Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jul;19 Suppl 5:v93-8.
3. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307–17.
4. Naredi P, Leidenius M, Hocevar M, Roelofsen F, van de Velde C, Audisio R. Recommended core curriculum for the specialist training in surgical oncology within Europe. *Surg Oncol.* 2008 Dec;17(4):271-5.

POROČILO O RAZISKAVAH, KI POTEKAJO NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA, ZA LETO 2011

Srdjan Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Onkološki inštitut Ljubljana (OI) je zasnovan kot vseobsegajoči javni zavod za odkrivanje, zdravljenje in raziskovanje raka. Kot vodilna ustanova v državi OI skrbi za uravnotežen in pravilen razvoj onkološke zdravstvene dejavnosti v Sloveniji. Zato imata izobraževanje in raziskovanje na OI poseben pomen, saj sta temeljni obliki aktivnosti, ki omogočata pridobivanje in širjenje znanja. Raziskovanje in izobraževanje na OI Ljubljana se izvajata v vseh organizacijskih strukturah ustanove. V letu 2011 je bilo na OI (po podatkih SICRIS-a) registriranih 159 raziskovalcev ter 25 strokovnih in tehničnih sodelavcev.

Naša **vizija** je združevanje izsledkov temeljnih, aplikativnih in kliničnih raziskav za čim uspešnejše obvladovanje raka. Iz tega izhaja **namen** našega raziskovalnega dela, to je prenos znanja z večnivojskega raziskovalnega področja v klinično prakso.

Koncept raziskovalne dejavnosti OI je pripravljen tako, da v največji možni meri pokriva vsa pomembna področja v onkologiji: 1) nastanek raka – kancerogenezo, 2) biologijo raka – rast in značilnosti tumorjev, 3) epidemiologijo raka, 4) prilagoditvene mehanizme organizma, ki je zbolel za rakom, in prilagoditvene mehanizme rakastih celic – predvsem tumorska imunologija, 5) odkrivanje in klasifikacijo raka, 6) zdravljenje raka in 7) ugotavljanje zgodnjih in kasnih posledic zdravljenja.

Vrste raziskav in financiranje

Raziskave na OI lahko opredelimo kot bazične, predklinične in klinične. Klinične raziskave se delijo še na diagnostične, epidemiološke in klasične klinične raziskave za vrednotenje delovanja novih zdravil in načinov zdravljenja. Glede na strukturo zaposlenih na OI in tradicijo raziskovanja po posameznih področjih prevladujejo klinične in epidemiološke študije. Raziskovalno delo poteka v okviru raziskovalnih projektov (domačih in tujih), programov in v okviru kliničnih študij. Financira se iz sredstev, pridobljenih na domačih javnih razpisih (ARRS), mednarodnih razpisih, iz sredstev Ministrstva za zdravje ter iz sredstev, ki so namenjena za klinične študije.

Sodelovanje pri raziskavah

Razlikujemo raziskovalno delo, ki ga izvajamo izključno znotraj OI, in raziskovalno delo, ki ga izvajamo v sodelovanju z različnimi slovenskimi in mednarodnimi ustanovami. Slovenski partnerji za sodelovanje so visokošolske organizacije, raziskovalni inštituti, bolnišnice in farmacevtska industrija. Od visokošolskih organizacij sodelujemo z vsemi tremi univerzami – z Univerzo v Ljubljani (Medicinska fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Fakulteta za šport, Biotehniška fakulteta, Fakulteta za veterino, Fakulteta za elektrotehniko, Visoka šola za zdravstvo), Univerzo v Mariboru (Medicinska fakulteta) ter Univerzo na Primorskem (Visoka šola za zdravstvo Izola). Med večjimi raziskovalnimi inštituti lahko naštejemo sodelovanje z Inštitutom Jožef Stefan, Kemijskim inštitutom in Nacionalnim inštitutom za biologijo. Izrednega pomena je sodelovanje z različnimi bolnišnicami po državi, kot so Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor in tudi z drugimi. Mednarodno sodelovanje OI v raziskovanju poteka prek vključevanja v mednarodne (multicentrične) študije, sodelovanja v bilateralnih projektih ali neposrednega sodelovanja z različnimi priznanimi mednarodnimi centri za zdravljenje in raziskovanje raka ter z mednarodnimi farmacevtskimi družbami.

Raziskovanje v letu 2011

Raziskovalni projekti in programi iz ARRS

V letu 2011 je potekalo raziskovanje v sklopu 25 raziskovalnih projektov (dva raziskovalna projekta Ciljnega raziskovalnega programa), petih raziskovalnih programov in enega infrastrukturnega programa, ki jih financira ARRS. Raziskovanje poteka tudi v sklopu Kompetenčnega centra – Program biomedicinska tehnika.

Na podlagi poziva ARRS v letu 2011 za predložitve raziskovalnih projektov za naslednje obdobje financiranja smo v letu 2011 kandidirali kot nosilci z devetimi raziskovalnimi projekti in kot sodelujoča ustanova s sedmimi projekti.

Raziskovalna sredstva ARRS in Ministrstva za visoko šolstvo znanost in tehnologijo (v nadaljevanju MVŠZT) v letu 2011

OI je v letu 2011 od ARRS pridobil 1.059.561,68 EUR (Tabela 1), od MVŠZT pa 37.006,00 EUR (Tabela 2). V primerjavi z letom 2010 so se prilivi zmanjšali

Tabela 1. Sredstva ARRS v letu 2011

Vrsta	Znesek v EUR
Raziskovalni projekti	217.119,22
Raziskovalni programi	661.176,46
Infrastrukturni program	65.568,00
Mladi raziskovalci	115.698,00
SKUPAJ	1.059.561,68

za 114.518,38 EUR, kar je posledica zaključevanja projektov in zmanjšanja števila mladih raziskovalcev. Na OI se je v letu 2011 izobraževalo šest mladih raziskovalcev, od katerih sta dva izobraževanje tudi zaključila.

Tabela 2. Sredstva MVŠZT v letu 2011

Vrsta	Znesek v EUR
Kompetenčni center	25.006,00
Raziskovalni projekt	12.000,00
SKUPAJ	37.006,00

Mednarodni in bilateralni raziskovalni projekti

Raziskovalci OI smo v letu 2011 sodelovali v osmih mednarodnih in štirih bilateralnih projektih, ki so bili financirani iz raziskovalnih sredstev Evropske skupnosti ali raziskovalnih sredstev ARRS in sodelujočih držav (Tabeli 3 in 4).

Tabela 3. Mednarodni projekti v letu 2011

Naslov	Nosilec na OI
CONTICANET: CONective TIssue CAncers NETwork to integrate European Experience in Adult and Children	Slovenski partner: Zvonimir Rudolf
GENOMEL: Genetic and environmental determinants of melanoma: translation into behavioural change	Slovenski partner: Marko Hočevar
TRANSBIG: Prenos znanja o molekularnih označevalcih v zdravljenje zgodnjega raka dojk, temelječ na BIG (mednarodna skupina za rak dojk) mreži usmerjeni v izboljšave zdravljenja	Slovenski partner: Erika Matos
EPAAC: Evropsko partnerstvo v boju proti raku	Slovenski partner: Maja Primic Žakelj
ECCO: Leonardo - Varna operacija kožnega melanoma	Slovenski partner: Marko Hočevar
CytoThreat: Usoda in učinki citostatskih zdravil v okolju in identifikacija biomarkerjev za izboljšavo ocen tveganja za okoljsko izpostavitve	Slovenski partner: Maja Čemažar
LEA EBAM: Aplikacije pulzirajočih električnih polj v biologiji in medicini	Slovenski partner: Gregor Serša
SMILEON: Podpora inovativnim pristopom učenja z integracijo mobilne tehnologije na delovnem mestu - Onkološka zdravstvena nega	Slovenski partner: Katarina Lokar

Tabela 4. Bilateralni projekti v letu 2011

Naslov	Nosilec na OI
Določanje metilacijskega statusa različnih genov v tumorjih dojk Sodelovanje Slovenija/Ciper (BI-CY/10-11-002)	Srdjan Novaković
Spekter mutacij pri bolnikih z dednim rakom dojk in jajčnikov v Sloveniji in Srbiji Sodelovanje Slovenija/Srbija (BI-SR/10-11-033)	Srdjan Novaković
Žilno-razdiralni učinek elektroporacije: uporaba in vivo fluorescentne mikroskopije Sodelovanje Slovenija/Francija (BI-FR/10-11-PROTEUS-010)	Maja Čemažar
Uporaba elektrogenske terapije pri zdravljenju raka, predklinični in klinični aspekti Sodelovanje Slovenija/ZDA (BI-US/11-12-011)	Gregor Serša

Klinične raziskave v letu 2011

Večji del kliničnih raziskav, ki jih izvajamo na OI, predstavljajo mednarodne multicentrične študije. Nekaj kliničnih raziskav poteka v sodelovanju s farmacevtskimi družbami, nekaj pa jih izvajamo raziskovalci OI samostojno.

V letu 2011 je aktivno potekalo raziskovanje v sklopu 99 kliničnih raziskav. V letu 2011 so raziskovalci zaključili eno in prijavili 23 novih kliničnih raziskav na Komisiji za protokole kliničnih raziskav na OI (KSOPKR) (Tabela 5).

Tabela 5. Seznam novih kliničnih raziskav, odobrenih na KSOPKR OI v letu 2011

Zap. št.	Naslov študije	Nosilec
1.	Vpliv sočasnega obsevanja in zdravljenja s trastuzumabom na kardiotsičnost pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke	Tanja Marinko
2.	Vpliv mutacij v BRAF in KRAS genu in histoloških parametrov na klinični potek bolezni pri bolnikih z adenokarcinomom debelega črevesa in danke	Martina Reberšek
3.	Testing of HER2 Positivity In Adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction "THEIA	Barbara Gazić
4.	Spremljanje zdravljenja z erlotinibom pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija IIIb/IV	Matjaž Zwitter
5.	Program kohortne sočutne uporabe pri bolnikih z metastatskim, proti hormonom odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenim s shemo, ki je vključevala docetaksel« s številko protokola CABAZ_C_05005	Boštjan Šeruga
6.	Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje tretje faze zdravila AMG 479 ali placebo v kombinaciji z gemcitabinom kot zdravljenje prve linije za metastatski adenokarcinom trebušne slinavke (številka protokola (AMG 479) 20060540)	Janja Ocvirk

7.	Odperta, multicentrična raziskava razširjenega dostopa do zdravila RO5185426 pri bolnikih z metastatskim melanomom MO25515	Janja Ocvirk
8.	Raziskava faze I-II: Lapatinib in docetaksel za neoadjuvantno zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojk ali Klinična raziskava faze I-II z lapatinibom in docetaxelom za neoadjuvantno zdravljenje lokalno napredovalega/vnetnega ali velikega operabilnega raka dojk	Erika Matos
9.	Kožna reakcija na Cetuksimab kot kriterij za izbor zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu. ORL-01-11	Branko Zakotnik Primož Strojani
10.	Sprejemljivost dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk, prikazanih s PET CT, pri karcinomu prostate (raziskava faza 1-2)	Borut Kragelj
11.	Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti in varnosti peroralne uporabe učinkovine BIBF 1120 v kombinaciji s standardnim zdravljenjem s pemetreksedom, v primerjavi s placebom v kombinaciji s standardnim zdravljenjem s pemetreksedom, pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija IIIB/IV ali ponovitvijo nedrobnoceličnega raka po neuspehu kemoterapije prvega reda	Matjaž Zwitter
12.	Uvodna kemoterapija, predoperativna radiokemoterapija, dopolnilna kemoterapija, operacija in pooperativna kemoterapija lokalno in/ali področno napredovalega raka danke – OIGIT 5-01 raziskava faze II	Vaneja Velenik
13.	Primerjava C reaktivnega proteina, prokalcitonina, razmerja nevtrofilci/limfociti in levkocitne površinske molekule CD64 kot zgodnjih napovedovalcev okužbe po operacijah karcinoma debelega črevesa in danke	Milena Kerin Povšič
14.	Paliativna oskrba bolnikov z razsejanim pljučnim rakom	Branko Zakotnik
15.	Program spremljanja zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih z neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija IIIB/IV	Martina Vrankar
16.	Imunohistokemični in genetski markerji pri glioblastomu multiforme	Uroš Smrdel
17.	Randomizirana raziskava faze IIIb za primerjavo vzdrževalnega zdravljenja s subkutanim rituksimabom do napredovanja, zgolj z opazovanjem pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom, ki so dokončali in so se odzvali na indukcijsko imunokemoterapijo na podlagi rituksimaba ter uvodno 2-letno vzdrževalno zdravljenje s subkutanim rituksimabom (št. protokola: MO25455, EudraCT št.: 2010-023407-95)	Barbara Jezeršek Novaković
18.	LUX-Breast 1: Odperta, randomizirana raziskava faze III zdravljenja s kombinacijo preskušane zdravila BIBW 2992 in vinorelbina v primerjavi s kombinacijo trastuzumaba in vinorelbina pri bolnicah z metastatskim rakom dojke s prekomerno izraženim HER2, pri katerih eno predhodno zdravljenje s trastuzumabom ni bilo uspešno	Cvetka Grašič Kuhar

19.	Globalna raziskava za oceno dodatka bevacizumaba karboplatinu in paklitakselu pri prvem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma (MO22923)	Olga Cerar
20.	Randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana primerjava kemoterapije v kombinaciji s trastuzumabom in placebom ter kemoterapije v kombinaciji s trastuzumabom in pertuzumabom kot adjuvantnega zdravljenja pri bolnikih z operabilnim, HER2 pozitivnim primarnim rakom dojke - APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939G)	Simona Borštnar
21.	Randomizirana multicentrična raziskava pospešene frakcionirane radioterapije z ali brez hipoksičnega radiosenzibilizatorja nimorazola v zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu« (z oznako IAEA HypoX CRP E.3.30.30).	Primož Strojjan
22.	Genetski označevalci raka Huerthlejevih celic ščitnice	Nikola Bešić
23.	Randomizirana, dvojno slepa, navzkrižna študija tretje faze, ki proučuje učinkovitost in varnost hidromorfona pri enkrat dnevnom odmerjanju tablet s podaljšanim sproščanjem XL hidromorfona HCl v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem kapsul s podaljšanim sproščanjem Palladon® pri bolnikih s kronično hudo bolečino rakavega ali nerakavega izvora, številka EudraCT: 2011-004471-37	Slavica Lahajnar

Glej seznam aktivnih kliničnih raziskav na spletni strani OI Ljubljana (http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/index.html)

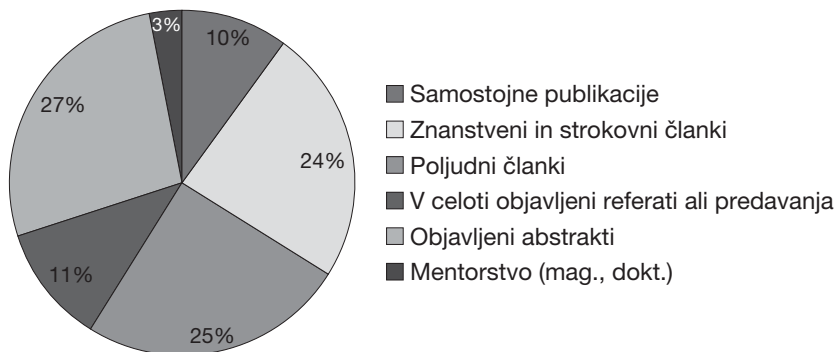
Prijave na Javne razpise

V letu 2011 smo se prijaviili na osem različnih razpisov:

- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Francosko republiko Program PROTEUS v letih 2012-2013
- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Republiko Ciper v letih 2012-2013
- Javni razpis za sofinanciranje znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Republiko Srbijo v letih 2012-2013
- Prijava na drugo fazo - Javni razpis za (so)financiranje raziskovalnih projektov za leto 2011 - razpis v letu 2010
- Javni razpis za sofinanciranje nakupa tuje znanstvene literature in baz podatkov v letu 2011
- Javni poziv za predlaganje kandidatov za mentorje novim mladim raziskovalcem za leto 2012 - razpis v letu 2011
- Javni razpis o sofinanciranju nakupov raziskovalne opreme (Paket 15)
- Javni razpis za (so)financiranje raziskovalnih projektov za leto 2012 - razpis v letu 2011

Bibliografski podatki

Rezultat raziskovalnega dela so znanstvene in strokovne objave - članki, samostojne publikacije, poljudni članki, referati na različnih srečanjih in mentorstva (Graf 1 in Tabela 6).



Graf 1. Rezultati znanstvenoraziskovalnega dela v letu 2011

Tabela 6. Bibliografski podatki za leto 2011

Vrsta publikacije	Leto 2009	Leto 2010	Leto 2011 (do 30.11.2011)
Samostojne publikacije dokt., mag., spec., dipl. ured., drugo	36 9 12 15	22 3 10 9	33 9 6 18
Znanstveni in strokovni članki v SCI revijah	116 73	140 83	82 60
Poljudni članki	130	121	84
V celoti objavljeni referati ali predavanja	118	70	38
Objavljeni abstrakti	110	119	93
Mentorstva (mag., dokt.)	11	4	10

Strokovna knjižnica za onkologijo je omogočila tudi dostop do mnogih strokovnih in znanstvenih revij preko spleta (http://www.onkoi.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/knjiznica/elektronske_revije/index.html) vsem visokostrokovnim delavcem OI.

Razprava in zaključek

Večina raziskovanja na OI poteka v obliki kliničnih študij, kar je razumljivo glede na vrsto ustanove. Bazične, epidemiološke in predklinične raziskave so pogosto omejene na specifične enote, kot so Epidemiologija in register raka,

Oddelek za eksperimentalno onkologijo ter diagnostični oddelki - patologija, citopatologija, laboratorijska dejavnost, molekularna diagnostika, slikovna diagnostika. Pri večini raziskav se raziskovalci iz različnih enot povezujemo z namenom, da se raziskovalna tema optimalno pokrije in s tem zagotovijo realni in verodostojni rezultati. V letu 2011 smo uspeli zagotoviti sodelovanje naših zaposlenih na zavidljivem številu raziskovalnih tem. Raziskovalno delo, ki ga opravljamo zaposleni na OI, je (razen v redkih primerih) dejansko dodatno delo, ki ga moramo opraviti po rednem rutinskem delu. Zato je s povečevanjem rutinskega dela in nedorečenim sistemom za stimulacijo raziskovanja pričakovano zmanjšan interes za opravljanje raziskovalnega dela. To se kaže tako v zmanjšanem številu izvernih raziskovalnih tem, pri katerih smo pobudniki in nosilci zaposleni na OI, in povečanem številu raziskav, kjer se pojavljamo kot sodelujoči raziskovalci, kot tudi v splošnem zmanjšanju števila aktivnih raziskovalcev na posameznih področjih. Skladni s temi ugotovitvami so tudi drugi bolj posredni pokazatelji, kot npr. zmanjšano število znanstvenih in strokovnih člankov, ki jih uspemo objaviti v priznanih mednarodnih revijah, ter premajhno število raziskovalcev, ki izpolnjujejo pogoje po merilih ARRS za vodje programov/projektov.

Raziskovanje na OI je glede obsega povprečno ustrezno. Manj ustrezno je razmerje med domačimi (inštituskimi) študijami, ki so plod lastnega kreativnega razmišljanja in znanja, in pridruženimi študijami, kjer so naši idejno-intelektualni prispevki skromnejši, saj nastopamo le kot nabiralci bolnikov, biološkega materiala in/ali podatkov. Prav tako je manj ustrezno, da je večina raziskovalnega dela odvisna od dela le nekaj posameznikov. Da bi spremenili trend razumevanja in udejstvovanja na raziskovalnem področju, bo treba korenito spremeniti nekatere pogoje izvajanja te dejavnosti. Predvsem bo treba:

- jasno opredeliti raziskovanje kot dolžnost vseh zaposlenih v terciarni ustanovi;
- prepoznati nosilce raziskovalnega dela in jih ustrezno stimulirati (razbremenitev glede rutinskega dela, več možnosti za izobraževanje, plačilo dodatno opravljenega raziskovalnega dela, druge materialne in nematerialne oblike stimulacije);
- spodbujati originalne raziskovalne predloge;
- zagotoviti raziskovalno-razvojna sredstva znotraj inštituta;
- spodbujati povezovanje in preprečiti vzpostavljanje vzporednih »raziskovalnih« timov za isto področje.

Viri

1. http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/programi_in_projekti/index.html
2. http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/mednarodni_projekti/index.html
3. http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/index.html
4. <http://sicris.izum.si/search/org.aspx?opt=1&lang=slv&id=615>

**PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO
KAHEKSIJE PRI BOLNIKI H Z RAKOM**

PATOFIZIOLOŠKA IZHODIŠČA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM

Zoran Grubič

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta UL

Povzetek

V prispevku opisujemo patofiziološke mehanizme motenj, ki jih najdemo pri kahektičnih bolnikih. Danes vemo, da gre pri tem za kombinacijo dejavnikov, ki jih na eni strani prispeva samo rakasto tkivo, na drugi pa obrambne reakcije v smislu vnetja in odgovora na stres, ki pa pri kahektičnih bolnikih niso uravnotežene z ustreznimi protiodgovori in ki v takih okoliščinah delujejo škodljivo. Rezultat te kombinacije odgovorov so na eni strani presnovne spremembe z značilno pospešenimi katabolnimi procesi, pri katerih je v ospredju izguba beljakovinske mase, na drugi pa anoreksija kot motnja hranjenja. Mediatorji teh sprememb so dejavniki, ki jih izloča tumorsko tkivo, glukokortikoidi kot katabolno delujoči stresni hormoni, glavno vlogo pa danes pripisujejo provnetnim citokiniom kot so Il-1, Il-6 in TNF-alfa. Prekomerno izločanje provnetnih citokinov ali njihova neuravnoteženost s protivnetnimi dejavniki pripelje do sistemskega vnetnega odziva, ki je klinično definiran kot SIRS (angl. Systemic inflammatory response syndrome; sindrom sistemskega vnetnega odziva). Il-1, Il-6 in TNF-alfa vplivajo tudi na mehanizme, ki uravnavajo hranjenje in veljajo za glavne povzročitelje anoreksije pri kahektičnih bolnikih. Citokini se transportirajo prek krvno-možganske pregrade, kjer delujejo na možganske endotelijske celice, iz njih pa se sproščajo substance, ki vplivajo na hranjenje.

Uvod

Kaheksija je kritično stanje, ki se razvije pri rakastih bolnikih in pri bolnikih z različnimi kroničnimi boleznimi. Gledano z evolucijskega zornega kota, te bolezni v razvoju človeškega organizma niso predstavljale tako hudega selekcijskega pritiska kot razni okoljski dejavniki, kot npr. pomanjkanje hrane ali vode, ki so pogosto prizadeli obširne populacije naših prednikov in ki so jih lahko preživeli in svoje lastnosti prenesli na potomce le posamezniki z razvitimi ustreznimi obrambnimi mehanizmi. Proti rakastim in drugim kroničnim boleznim, ki niso bile tako pogoste, da bi preprečevale nadaljevanje vrste iz generacije v generacijo, kar je osnova darvinistične prilagojenosti na okolje, se tako v evolucijskem prilagajanju organizma na okolje niso razvili posebni obrambni mehanizmi, kot jih imamo npr. proti stradanju ali dehi-

draciji. To pa pomeni, da se ob pojavu takšne bolezni organizem nanjo ne odzove z zanjo specifičnim obrambnim odzivom, temveč sproži splošne, stereotipne obrambne mehanizme, kot so obramba pred hipoglikemijo, ki je osnova presnovne prilagoditve na stradanje, vnetje ali odgovor na stres. Taki odgovori mu v kakih drugih, bolj pogostih okoliščinah, kot je npr. vdor mikroorganizmov ali telesna poškodba, sicer koristijo in mu pomagajo pri preživetju, v kontekstu z rakastimi in drugimi kroničnimi boleznimi pa ga privedejo v smrtonosno stanje, kakršno je kaheksija. Patofiziološko ozadje kaheksije je torej kombinacija dejavnikov, ki jih na eni strani prispeva samo rakasto tkivo, na drugi pa so ti rezultat obrambnih reakcij, ki niso uravnotežene z ustreznimi protiodgovori, kot je to v sicer zdravem organizmu, in ki v takih okoliščinah delujejo škodljivo. Rezultat te kombinacije odgovorov so presnovne spremembe, pri katerih je v ospredju izguba mase skeletnih mišic, ter anoreksija kot motnja hranjenja. Mediatorji vseh teh sprememb so dejavniki, ki se izločajo iz tumorskih celic, glavno vlogo pa pripisujejo provnetnim citokinom, ki se sproščajo v kri v okviru sistemskega odgovora na stres in vnetnega odgovora.

Dejavniki, ki jih izločajo tumorji

Med mediatorje, ki so vpleteni v presnovne spremembe pri kaheksiji in ki jih izločajo tumorji, se najpogosteje omenjajta dva tumorska dejavnika: PIF (proteolysis-inducing factor) in LMF (lipid-mobilizing factor). Oba prispevata svoj delež h katabolnemu stanju, ki se kaže v pospešeni razgradnji beljakovin in pospešeni lipolizi, pri katerem pa ima, kot smo omenili zgoraj, glavno vlogo kombinacija dejavnikov, ki sodijo v okvir odgovora na stres in sistemskega vnetja in kjer so glavni mediatorji provnetni citokini.

Stresni odziv: aktivacija hipotalamo-hipofizno-kortikoadrenalne osi

Novotvorba izzove v organizmu stereotipen obrambni odgovor, kot sta vnetje in odgovor na kronični stres. V okviru slednjega se aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalna os; posledična porast kortizola se odrazi na presnovi ogljikovih hidratov kot pospešena glukoneogeneza, del njene pospeševanja pa je, v smislu zagotavljanja aminokislinskih substratov za glukoneogenezo, tudi povečan beljakovinski katabolizem, ki ga v mišicah prav tako pospešuje kortizol. Na postreceptorski ravni povzroča kortizol tudi za kaheksijo značilno odpornost proti inzulinu. Delovanje kortizola je tako v celoti gledano hiperglikemično in diabetogeno. V poznejših fazah kaheksije, ko je beljakovinska masa že izčrpana in tako ni več dovolj substratov za glukoneogenezo, ki je v takih razmerah edini vir krvne glukoze, pa nastopi tudi nevarnost hipoglikemije.

Citokinski odziv

Citokini so beljakovine, za katere je prvotno veljalo, da jih tvorijo le različne hematopoetične celice, danes pa je znano, da jih izločajo tudi druga tkiva. Tako je interleukin-6 (Il-6) glavni odgovor skeletne mišice na razne zunanje dražljaje: najmočnejši dražljaj za njegovo izločanje je aktivacija mišičnih receptorjev TLR (angl. Toll-like receptors) prek lipopolisaharida (LPS), ki je znan tudi kot endotoksin in je del stene gramnegativnih bakterij. Koncentracija LPS je zvečana v septičnem stanju. Končni učinki citokinov so odvisni od prisotnosti oziroma odsotnosti drugih dejavnikov in so zato lahko zelo pestri. Tako je npr. Il-6 kot provnetni citokin vpleten v katabolizem mišičnih beljakovin, obenem pa pospešuje tudi mišično regeneracijo.

Rak in druge kronične bolezni delujejo tudi kot sistemski stresorji in sprožijo odgovor na ravni celega organizma, ki ga poznamo kot odziv akutne faze. Ta odziv se kaže z vročino, neješčnostjo, zaspanostjo, šibkostjo, hujšanjem, anemijo in pri zelo močnem odzivu z motnjami delovanja vseh vitalnih organov. Vse te značilnosti, ki so tudi del slike kaheksije, pripisujejo provnetnim citokinom. Običajno je odziv organizma na ravni provnetnih citokinov uravnotežen z protivnetnimi citokini. Njihov razsoj po organizmu preprečuje tudi negativna povratna zanka, kjer se pod vplivom citokinov Il-1, Il-6 in TNF-alfa poveča aktivnost že prej omenjene hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi, protivnetno delovanje glukokortikoidov, ki se izločajo ob aktivaciji te osi, pa se kaže tudi v zaviranju sinteze in izločanja citokinov. Prekomerno izločanje provnetnih citokinov ali njihova neuravnoteženost s protivnetnimi pa pripelje do njihovega obsežnega sproščanja, kar vodi v sistemski vnetni odziv, ki je klinično definiran kot SIRS (angl. Systemic inflammatory response syndrome; sindrom sistemskega vnetnega odziva) in ki ima zgoraj opisane klinične značilnosti.

Provnetni citokini Il-1, Il-6 in TNF-alfa vplivajo tudi na hranjenje in veljajo za glavne povzročitelje anoreksije pri kahektičnih bolnikih. Citokini se transportirajo prek krvno-možganske pregrade, kjer delujejo na možganske endotelijske celice, od koder se sproščajo substance, ki neposredno vplivajo na hranjenje. Pri anoreksičnih rakavih bolnikih so tako našli znižano raven oreksogenega neuropeptida Y (NPY), to znižanje pa je bilo v dobri korelaciji s stopnjo anoreksije.

Zaključek

Nova znanja o molekularnih mehanizmih kaheksije odkrivajo tudi nove možne terapevtske tarče. Veliko raziskovalne pozornosti je pri tem posvečene signaliziranju v presnovnih procesih prek dejavnikov, ki so bili odkriti v bližnji preteklosti, kot so npr. leptin, adiponektin in grelin, kot tudi vlogi raznih rastnih dejavnikov, kot so npr. aktivini in katerih ekspresija je pod vplivom citokinov. V zadnjem času je prišlo tudi do novih spoznanj na ravni uravnavanja hranjenja, ki odpirajo možnost za preprečevanje anoreksije. Študije na živalskih modelih

so tako pokazale pozitivne učinke na anoreksijo po zdravljenju z grelinom, za katerega je bilo ugotovljeno, da deluje pospeševalno na oreksigene peptide v hipotalamusu, imel pa naj bi tudi protivnetne učinke.

Viri in literatura

1. Acharyya S., Guttridge DC. Cancer Cachexia Signaling Pathways Continue to Emerge Yet Much Still Points to the Proteasome. *Clin Cancer Res* 2007;13: 1356-61.
2. Fearon KC. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365: 565-7.
3. Hedger MP, Winnall WR, Phillips DJ, de Kretser DM. The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity. *Vitam Horm.* 2011; 85:255-97.
4. Pirkmajer S, Filipovic D, Mars T, Mis K, Grubic Z. HIF-1 α response to hypoxia is functionally separated from the glucocorticoid stress response in the in vitro regenerating human skeletal muscle. *Am. J. Physiol - Integr Comp Physiol* 2010; 299: 1693 – 1700.
5. Prelovsek O, Mars T, Jevsek M, Podbregar M, Grubic Z. High dexamethasone concentration prevents stimulatory effects of TNF- α and LPS on the IL-6 secretion from the precursors of human muscle regeneration. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:1651-6.
6. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.
7. Tisdale MJ. Reversing cachexia. *Cell* 2010; 142: 511-2.
8. White JP, Baynes JW, Welle SL, Kostek MC, Matesic LE, Sato S, Carson JA. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS One* 2011; 6: e24650 1-17.

POGLED GASTROENTEROLOGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Borut Štabuc

POGLED KIRURGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Zdravko Štor

UKC Ljubljana

Izvleček

Podhranjenost in kaheksija sta pri bolnikih z rakom pogosta in sta vzroka slabše prognoze. Bolnikovo slabo prehransko stanje je povezano s slabšo kakovostjo življenja, slabšim funkcionalnim stanjem bolnika, večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in s krajšim preživetjem. Prehransko obravnavo bolnika z rakom izvajamo pogosto, prehransko intervencijo pa začnimo dovolj zgodaj, da preprečimo ali zmanjšamo nadaljnjo izgubo telesne mase. Pri podhranjenih bolnikih začnemo s prehransko podporo čim prej pred operativnim posegom ali pa če predvidevamo, da bo vnos hrane zmanjšan za več kot 7–10 dni. Pri bolnikih z rakom je uporaba prehranske podpore indicirana 5–7 dni pred velikimi abdominalnimi posegi.

Uvod

Podhranjenost in kaheksija sta pogosta pri bolnikih z rakom in sta vzroka slabše prognoze kirurškega bolnika. Slabo prehransko stanje bolnika je povezano s slabšo kakovostjo življenja, slabšim funkcionalnim stanjem bolnika, večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in krajšim preživetjem.

Med rakavo boleznijo in njenim napredovanjem večina bolnikov izgubi telesno težo. Izguba telesne teže je eden glavnih napovednih znakov slabšega preživetja in motenega odziva na specifično zdravljenje (1). Incidenca podhranjenosti med bolniki z rakom je 40–80 % (2, 3). Prevalenca podhranjenosti je odvisna od tipa tumorja, njegove lokacije, razširjenosti in vrste zdravljenja (4).

Posledice podhranjenosti so: povečano tveganje za razvoj zapletov, zmanjšan odziv na zdravljenje in slabša toleranca zdravljenja, slabša kakovost življenja, krajše preživetje in večji stroški zdravljenja (5–7). Podhranjenost pospešuje razvoj rakaste kaheksije, ki je vzrok smrti pri 30–50 % bolnikov z rakom. Mnogi umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakaste kaheksije (8). Vzrokov izgube telesne teže pri rakavi bolezni je več in so posledica:

- zmanjšanega vnosa hrane
- zdravljenja

- mehanične obstrukcije
- kaheksije.

Simptomi, ki neposredno zmanjšajo vnos hrane, so anoreksija, depresija, anksioznost, utrujenost, zgodnja sitost in bolečina. Tumorji zgornjih prebavil lahko povzročajo mehanično oviro vnosa hrane. Pri operativnih posegih na prebavilih se lahko pojavi malabsorpcija. Pogosti stranski učinki radioterapije in kemoterapije so slabost, bolečina, driska in vnetje sluznice. Z ustrežno prehransko podporo med radioterapijo lahko omilimo vpliv zdravljenja na vnos hrane in tako pomagamo bolniku, da lažje ohranja telesno težo (9). Če pa je vzrok izgube telesne teže kaheksija, potem bolnik izgublja telesno težo zaradi spremenjene presnove tudi ob zadostnem vnosu hrane (10).

Vpliv kirurgije

Kirurški poseg sproži v organizmu sproščanje stresnih hormonov in vnetnih mediatorjev. Slednji imajo važen vpliv na presnovo, saj povzročajo razgradnjo glikogena, maščob in proteinov. Vse to ima za posledico sproščanje glukoze, prostih maščobnih kislin in aminokislin v krvni obtok. Te snovi so zelo pomembne med celjenjem in imunskim odgovorom. Za kar najboljšo rehabilitacijo in celjenje mora biti telo sposobno obnove (v „anabolnem stanju“). Izsledki raziskav kažejo, da ukrepi za blažitev stresnega odgovora zmanjšajo katabolizem, pospešijo anabolizem ter omogočajo boljše in hitrejše okrevanje po velikih operacijah.

Program ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) za hitrejše okrevanje po operacijah vključuje naslednje elemente:

- predoperativno pripravo in premedikacijo
- ravnovesje tekočin
- anestezijo in pooperativno analgezijo
- pred- in pooperativno prehransko podporo
- mobilizacijo bolnika (11).

Huda podhranjenost slabo vpliva na okrevanje (12,13). Dokazali so, da je 12-urno predoperativno stradanje povezano z daljšim okrevanjem po operativnih posegih (14,15).

Prevalenca in vpliv kaheksije

Polovica bolnikov z rakom izgubi telesno težo, ena tretjina izgubi več kot 5 % telesne teže in 20 % vseh smrti zaradi raka povzroči kaheksija (16). Incidenca izgube telesne teže ob diagnozi se zelo spreminja glede na lokalizacijo tumorja. Največja prevalenca izgube telesne teže je med bolniki s solidnimi tumorji: rak želodca, trebušne slinavke, pljuč, glave, vratu ter debelega črevesa in danke (17). Pri bolnikih z rakom trebušne slinavke ima vsaj 80 % bolnikov

najmanj 10 % izgubo telesne teže, kaheksija pa je prisotna pri 20-25 % bolnikov (18). Prevalenca izgube telesne teže pri bolnikih z rakom lahko naraste do 86 % v zadnjih dveh tednih življenja (19).

Vpliv kaheksije na kvaliteto življenja in preživetje

Rakasta kaheksija ima škodljiv učinek na bolnikovo kvaliteto življenja in preživetje. Povezana je z naraščajočo utrujenostjo in čustveno stisko, kar se odraža v stanju nižje zmogljivosti in nižjimi indeksi kvalitete življenja (20). Na podlagi značilnosti treh dejavnikov sindroma kaheksije pri bolnikih z rakom (izguba telesne teže, zmanjšan vnos hrane, sistemsko vnetje) so opazili, da imajo bolniki z rakom trebušne slinavke z vsaj dvema dejavnikoma statistično pomembno slabšo napoved (21). V drugi študiji bolnikov z rakom požiralnika so dokazali, da je izguba telesne teže več kot 2,75 % na mesec neodvisni napovedni dejavnik skrajšanega preživetja (22). V pomembni raziskavi je Dewys ocenil napovedni učinek hujšanja pred kemoterapijo. Rakavi bolniki z izgubo telesne teže (> 5 %) zaradi kaheksije imajo krajše povprečno preživetje kot bolniki z rakom brez izgube telesne teže (23). Poleg tega imajo bolniki z izgubo telesne teže slabši odgovor na kemoterapijo, ki ima pri njih več toksičnih učinkov (23).

V drugi študiji so preverjali vpliv izgube telesne teže na preživetje bolnikov s kemoterapijo zaradi gastrointestinalnih tumorjev. Ugotovili so, da imajo kahektični bolniki krajše preživetje, zmanjšan terapevtski odgovor, skrajšano obdobje brez ponovitve bolezni in zmanjšan status zmogljivosti v primerjavi z bolniki, ki niso izgubili telesne teže (24). V nedavni študiji bolnikov z zgodnjim rakom ledvičnih celic (T1N0M0) je bila prisotnost kaheksije povezana z izrazito slabšim za tumor specifičnim preživetjem. Petletno preživetje pri bolnikih z višjimi stadiji (III ali IV) s kaheksijo ali brez nje je bilo 55 % in 75 % (25).

Zaključek

Številne študije ugotavljajo visoko stopnjo podhranjenosti in kaheksije pri bolnikih z rakom. Slabši prehranski status skupaj z zapoznelo in neprimerno predoperativno prehransko podporo sta povezana s slabšimi kliničnimi rezultati. Zagotovljena pravočasna in primerna prehranska podpora bi lahko imela pozitiven učinek na prehranski status in klinični rezultat zdravljenja bolnikov z rakom.

Literatura

1. DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
2. Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest* 1991; 22: 546-53.

3. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 286–98.
4. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 221–34.
5. Grant M, Rivera L. Impact of dietary counselling on quality of life in head and neck patients undergoing radiation therapy. *Qual Life Res* 1994; 3: 77–8.
6. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (Suppl. 1): S15–19.
7. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137–68.
8. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC, Lillington LM, Clebowski R. Gender influence of weight-loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996; 78: 2119–26.
9. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal, head or neck area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447–52.
10. De Blaauw I, Deutz NEP, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia—first of two parts. *Clin Nutr* 1997; 16: 169–76.
11. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patient undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24(3):466–77.
12. Durkin MT, Mercer KG, McNulty MF, et al. Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: contribution of malnutrition to postoperative morbidity in vascular surgical patients. *Br J Surg* 1999; 86(5):702.
13. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57(3):469–72.
14. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of postoperative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(3):329–36.
15. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A, Brodin U, Efendic S. Preoperative nutrition-elective surgery in the fed or the overnight fasted state. *Clin Nutr* 2001;20(Suppl.1):167–71.
16. Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med* 2006;6: 140-3.
17. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219–1222.
18. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology center. *Eur J Cancer Care* 1999;8:133–136.
19. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 72–91.
20. Mantovani G, Mededdu C, Maccio A, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1651–1659.
21. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345–50.
22. Deans DA, Wigmore SJ, de Beaux AC, et al. Clinical prognostic scoring system to aid decision-making in gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1501–8.

23. Dewys WD. Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patient: incidence, severity, and significance. In: Calmar KC, Fearon KCH, editors. *Nutritional support for the cancer patient*. London: WB Saunders. p 251–261.
24. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34:503–509.
25. Kim HL, Han K, Zisman A, Figlin RA, Bellidegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1810–1813.

POGLED RADIOTERAPEVTA ONKOLOGA NA KAHEKSIJO PRI BOLNIKI Z RAKOM

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Podhranjenost in kaheksija sta pogost spremljevalec bolnikov z rakom. Vplivata na izbor zdravljenja in sta povezana s toleranco na izbrano zdravljenje, tudi radioterapijo, napovedjo ter kakovostjo življenja bolnikov. Po drugi strani pa tudi agresivno onkološko zdravljenje vpliva na stanje prehranjenosti. V prispevku opisujemo, kolikšno je breme neustrezno prehranjenih oz. kahektičnih bolnikov, ki se zdravijo z radioterapijo, kakšen je pomen prehranskega stanja za zdravljenje z radioterapijo in kakšna je pri teh bolnikih vloga prehranskega svetovanja in ukrepov.

Uvod

Podhranjenost je opredeljena kot stanje prehranjenosti, v katerem se neuravnotežen vnos energije, beljakovin ali drugih hranil posledično kaže z merljivimi morfološki in funkcionalnimi spremembami na tkivih oz. v telesu (1). Z rakom povezana izguba telesne teže je dokazljivo povezana s počutjem bolnikov, toleranco na zdravljenje (z vsemi terapevtskimi modalnostmi) in napovedjo. Ker negativno vpliva na imunološko dogajanje v telesu, so pri podhranjenih bolnikih pogostejše okužbe in pooperativni zapleti, kar povečuje stroške zdravljenja (2). Prehranjenost pospešuje razvoj kaheksije, ki predstavlja zapleten presnovni sindrom. Zanj je značilna izguba skeletnih mišic z izgubo maščevja ali brez njega, ki je ne moremo preprečiti z ustaljeno prehransko podporo, in vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energijska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe (3).

V prispevku se osredotočamo na odnos med stanjem prehranjenosti oz. kaheksijo in radioterapijo (RT) kot enim izmed treh osnovnih načinov zdravljenja v onkologiji.

Breme neustrezne prehranjenosti in kaheksije

Prevalenca podhranjenosti pri bolnikih z rakom je med 8 % in 80 % (2). Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na stanje prehranjenosti, sta stadij bolezni in umestitev tumorja; ostali pomembni dejavniki so trajanje bolezni, proteinski in energijski vnos ter predhodno zdravljenje (4). Podhranjenih je kar 80 % bolni-

kov z rakom gastrointestinalnega trakta in 70 % bolnikov z rakom glave in vratu (2, 4, 6). Ocena deleža kahektičnih bolnikov je zaradi terminoloških vzrokov manj zanesljiva. Kahektičnih naj bi bilo kar 60-80 % bolnikov z napredovalim rakom, kaheksija sama pa naj bi bila vzrok smrti pri več kot 30 % bolnikov z rakom oz. naj bi bila prisotna ob smrti pri 50 % bolnikov z rakom (7, 8).

Naše izkušnje se skladajo z zapisanim (6). V skupini 30 bolnikov z rakom glave in vratu je bilo pred zdravljenjem z RT podhranjenih 67 % bolnikov, po zdravljenju z radio(kemo)terapijo pa je ta delež porasel na 97 %. Med njimi je bilo pred zdravljenjem in po njem 40 % oz. 77 % kahektičnih bolnikov. Izmed 33 % bolnikov, ki ob diagnozi primarne bolezni niso bili podhranjeni, jih je podhranjenost razvilo kar 90 % (le 10 % bolnikov je ostalo normalno prehranjenih); izmed 60 % izhodiščno nekahektičnih bolnikov je kaheksijo razvilo 61 % bolnikov (39 % bolnikov je ostalo nekahektičnih). V raziskavo vključeni bolniki (še) niso bili deležni prehranskega svetovanja.

Pomen prehranskega stanja za zdravljenje z radioterapijo

Izhodiščno slabo stanje prehranjenosti in še posebej kaheksija imata negativen vpliv na potek onkološkega zdravljenja, tudi RT. Velja seveda tudi obratno: agresivno onkološko zdravljenje negativno vpliva na stanje prehranjenosti bolnikov ter pospeši razvoj kaheksije. V primeru RT je tovrstno dogajanje v prvi vrsti povezano z vnetnimi procesi in draženjem živčnega sistema (2).

Salas in sod. so v skupini 72 bolnikov z neoperabilnim rakom glave in vratu ugotovili statistično pomembno zvezo med izhodiščno koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) in odgovorom na radiokemoterapijo ter med koncentracijo serumskih albuminov in preživetjem bolnikov brez bolezni (9). Ker so v nekaterih drugih raziskavah ugotavljali napovedni pomen teh dejavnikov tudi za celostno preživetje bolnikov (z različnimi vrstami raka, ref. 10), so Salas in sod. predlagali vključitev CRP in serumskih albuminov v postopek odločanja o intenzivnosti zdravljenja. To pomeni, da se ta dva dejavnika upoštevata za razvrščanje bolnikov v skupine v randomiziranih raziskavah (9).

Tudi naše izkušnje, zbrane prav tako v vzorcu bolnikov z rakom glave in vratu, ki so bili zdravljeni z RT (s kemoterapijo ali brez nje), so pokazale, da laboratorijski kazalci, vključno s CRP, in celotni proteini napovedujejo pogostnost in resnost zapletov zdravljenja (11). Tako je npr. tveganje za razvoj vnetja sluznic (radio-mukozitisa) stopnje >2 (po lestvici RTOG) je ob drugih dejavnikih napovedovala kombinacija nizkega števila nevtrofilcev in koncentracije vseh proteinov, tveganje za prekinitve obsevanja za tri dni ali več (zaradi stranskih učinkov zdravljenja) pa kombinacija nizke koncentracije vseh proteinov in visoke koncentracije CRP.

Vloga prehranskega svetovanja in ukrepov

Prehransko svetovanje in zgodnji prehranski ukrepi so ključnega pomena za izid zdravljenja in kakovost življenja bolnikov. V dveh prospektivnih randomizi-

ranih raziskavah so Ravasco in sod. pri bolnikih s kolorektalnim rakom (12) oz. rakom glave in vratu (13) prepričljivo dokazali, da prehransko svetovanje (v okviru redne prehrane, skupina 1) kot tudi beljakovinski dodatki (sicer običajni prehrani, skupina 2) povečujejo energijski ter proteinski vnos med zdravljenjem glede na kontrolno skupino (običajna prehrana, skupina 3). Tri mesece po zaključku RT je bil vnos ustrezen le v prvi skupini, medtem ko se je v drugih dveh skupinah znižal na izhodiščno vrednost ali celo pod njo. V prvi skupini je bila najvišja tudi incidenca blagih stranskih učinkov (stopnje 1-2), statistično pomembno in sorazmerno s proteinskim vnosom se je v tej skupini izboljšala funkcionalna ocena kakovosti življenja bolnikov.

V skupini bolnikov z rakom glave in vratu so Clavel in sod potrdili, da lahko že preprost ukrep, kot je reaktivna (tj. med zdravljenjem) vstavitev nazogastrične sonde (NGS) pri posameznikih, ki so izgubili na teži > 5-10 %, z bolečinami pri požiranju ali tveganjem za aspiracijo, uspešno ublaži sicer neizogibno poslabšanje prehranskega stanja in zmanjša intenzivnost načrtovanega zdravljenja (14). Med skupinama brez vstavljene NGS oz. z njo avtorji niso ugotovili nikakršnih razlik v preživetju bolnikov. Tudi Rabinovitch in sod. so pri bolnikih z NGS, ki je bila vstavljena pred začetkom RT, zabeležili ob koncu RT nižji padec telesne teže in manj vnetij sluznice stopnje 3-4 kot pri bolnikih brez NGS (15). Po drugi strani pa se je prav vstavitev NGS pred zdravljenjem v multivariatni analizi izkazala kot dejavnik, ki je negativno vplival na 5-letno celostno preživetje bolnikov ($NGS_{pred_RT} : NGS_{med_RT} : brez\ NGS = 29\% : 55\% : 57\%$). Ker v tem primeru ne gre za randomizirano raziskavo, naj bi ti rezultati, kot poudarjajo avtorji, služili le kot izhodišče za oblikovanje ustrezne hipoteze.

Zaključek

Podhranjenost in kaheksija imata pomembno mesto pri oceni primernosti bolnikov za agresivno zdravljenje z RT, brez sistemske terapije ali v kombinaciji z njo. Obe stanji negativno učinkujeta na potek in izid zdravljenja, pri čemer drži tudi obratno: agresivno onkološko zdravljenje, tudi RT, zaradi povzročenih neželenih učinkov praviloma negativno vpliva na prehransko stanje bolnikov. Prehransko svetovanje in pravočasni prehranski ukrepi lahko izboljšajo stanje prehranjenosti bolnikov in zagotovijo izvedbo zdravljenja v želenem obsegu, kar se kaže tako v izboljšanju kakovosti njihovega življenja kot daljšem preživetju.

Viri in literatura

1. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006; 25: 180-6.
2. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! Clin Nutr 2007; 26: 7-15.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489-95.

4. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 443-50.
5. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care* 1999; 8: 133-6.
6. Strojan P, Stegel P, Rotovnik-Kozjek N. Ocena prehranskega stanja bolnikov s karcinomom glave in vratu, zdravljenih z radiokemoterapijo. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 233-8.
7. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219-22.
8. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 1-5.
9. Salas S, Deville JL, Giorgi R et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 87: 195-200.
10. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular diseases, cancer, and other causes. *Lancet* 1989; 2: 1434-6.
11. Mlakar P, Mršnik M. Vpliv prehrabnega stanja bolnikov z rakom glave in vratu na zaplete med zdravljenjem z obsevanjem. [Prešernova naloga]. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2009.
12. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431-8.
13. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27: 659-68.
14. Clavel S, Fortin B, Després P et al. Enteral feeding during chemoradiotherapy for advanced head-and-neck cancer: a single-institution experience using a reactive approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 763-9.
15. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head neck* 2006; 28: 287-96.

PREHRANSKA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM

Denis Mlakar - Mastnak

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveček

Prehransko podporo predstavljajo vsi ukrepi, katerih cilj je preprečevanje podhranjenosti in/ali zmanjševanje razvoja kahektičnih sprememb pri bolnikih z rakom. S prehransko podporo lahko obvladujemo simptome rakaste boleznii in negativne učinke onkološkega zdravljenja, izboljšamo izid onkološkega zdravljenja in kakovost bolnikovega življenja. Bolniki z rakasto kaheksijo, ki ustalijo telesno težo, imajo boljšo kakovost življenja in daljše preživetje v primerjavi s tistimi, pri katerih se izguba telesne teže nadaljuje. Za celostno prehransko obravnavo bolnikov je pomemben interdisciplinarni pristop, pri katerem se v obravnavo bolnika vključujejo onkolog, medicinska sestra, dietetik, fizioterapevt, psiholog, socialni delavec, farmacevt idr. Zgodnje prepoznavanje podhranjenosti je ključno za učinkovito prehransko podporo. S prehranskim presejanjem določimo bolnike, ki so prehransko ogroženi. Prehranskemu presejanju sledi prehranski pregled, diagnostični proces, ki omogoči natančno oceno bolnikovega prehranskega stanja in prehranskih problemov, ki jih ima bolnik. Na podlagi tako pridobljenih podatkov lahko oblikujemo individualiziran prehranski načrt, v katerem opredelimo prehranske ukrepe.

Uvod

Prehransko podporo predstavljajo vsi ukrepi, katerih cilj je preprečevanje podhranjenosti in/ali zmanjševanje razvoja kahektičnih sprememb pri bolnikih z rakom. Čeprav prehranska podpora ni najpomembnejši del onkološkega zdravljenja, pa je nujna v vseh obdobjih bolezni in zdravljenja. Pomembno je, da prehransko podporo pričnemo že ob diagnozi rakaste bolezni, jo nadaljujemo ves čas zdravljenja in po zaključenem zdravljenju, dokler pri bolniku obstaja tveganje za podhranjenost.

S prehransko podporo lahko obvladujemo simptome rakaste bolezni in negativne učinke onkološkega zdravljenja, zmanjšamo pooperativne zaplete in stopnjo okužb, skrajšamo čas bolnišničnega zdravljenja, zmanjšamo število ponovnih hospitalizacij, izboljšamo bolnikovo toleranco do zdravljenja, izboljšamo izid zdravljenja, izboljšamo bolnikovo imunsko odpornost in kakovost njegovega življenja. Bolniki z rakasto kaheksijo, ki ustalijo telesno težo, imajo boljšo kakovost življenja in daljše preživetje v primerjavi s tistimi, pri katerih se izguba telesne teže nadaljuje.

Prehransko stanje bolnikov in pojav podhranjenosti sta močno odvisna od lege tumorja in vrste onkološkega zdravljenja. Prehranska ogroženost je še posebno visoka pri bolnikih, ki so zdravljeni z radiokemoterapijo in visokimi dozami citostatikov, pri bolnikih z rakom glave in vratu ter pri bolnikih po večjih operacijah na prebavilih.

Interdisciplinarni pristop prehranske obravnave

Za celostno prehransko obravnavo bolnikov, pri katerih je prisotna izguba fiziološke in biološke funkcije, utrujenost, podhranjenost, psihološki stres in drugi neželeni simptomi bolezni in zdravljenja, je pomemben interdisciplinarni pristop, pri katerem se v obravnavo bolnika vključujejo onkolog, medicinska sestra, dietetik, fizioterapevt, psiholog, socialni delavec, farmacevt idr.

V zdravstvenih inštitucijah se lahko za specializirano prehransko podporo oblikujejo multidisciplinarne prehranske skupine. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo leta 2008 oblikovali prehransko skupino, ki izvaja individualno prehransko obravnavo in terapijo bolnikov z rakom. Prehransko skupino sestavljajo: zdravnik za področje klinične prehrane, diplomirana medicinska sestra za področje parenteralne prehrane bolnikov na domu, zdravstveni tehnik in klinični dietetiki.

Prehransko presejanje in prehranski pregled

Zgodnji prehranski ukrepi so ključni pri reševanju in obvladovanju prehranskih problemov bolnikov z rakom, pri tem pa je pomembno zgodnje prepoznavanje podhranjenosti. Pri prehranskem presejanju s pomočjo posebnega vprašalnika lahko na neinvaziven, preprost in hiter način določimo bolnike, ki so prehransko ogroženi. Poznamo več različnih orodij za prehransko presejanje. Evropsko združenje za enteralno in parenteralno prehrano ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) priporoča kot najustreznejšo metodo presejanja v bolnišnicah NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002). Pomembno je, da presejanje izvajamo pri vsakem bolniku, rutinsko in periodično. Običajno ga izvedemo v prvih 24 urah po sprejemu bolnika v bolnišnico in ga nato ponovimo vsak sedmi dan, pri ambulantno obravnavanem bolniku pa presejanje izvedemo ob vsakem pregledu bolnika. Izvede ga lahko zdravnik, ki bolnika zdravi, ali medicinska sestra.

Prehranski pregled sledi prehranskemu presejanju, je natančen pregled bolnikovih presnovnih, prehranskih in funkcionalnih spremenljivk. Z njim ocenimo bolnikovo prehransko stanje. Prehranski pregled vključuje:

- anamnezo,
- klinični pregled bolnika,
- laboratorijske preiskave
- meritev sestave telesa (antropometrija, bioimpedanca, densitometrija),
- meritev mišične funkcije (moč stiska roke),
- ocena hranilnega in energijskega ravnotežja (ocena prehranskega vnosa).

Prehranski pregled lahko izvede za to usposobljen zdravnik, medicinska sestra in/ali klinični dietetik.

Prehranska terapija – individualizirani prehranski ukrepi

Idealna prehranska podpora se prične z oceno prehranskega stanja bolnika in se nadaljuje z načrtom prehranske podpore. V načrtu prehranske podpore natančno opredelimo cilje in ukrepe prehranske terapije. Pomembno je, da je načrt individualiziran, upoštevati mora bolnikove prehranske potrebe, njegovo prehransko stanje, način onkološkega zdravljenja, prehranske in druge probleme, ki jih bolnik ima in vplivajo na njegovo prehrano itd. Usmerjen mora biti v obvladovanje neželenih simptomov rakaste bolezni in onkološkega zdravljenja ter v preprečevanje poslabšanja bolnikovega prehranskega stanja ali v njegovo izboljšanje.

Načrt lahko vključuje prehransko svetovanje (izvaja ga klinični dietetik), prilagoditev običajne bolnikove prehrane (energijsko-hranilna obogatitev, sprememba čvrstosti idr.), uvedbo enteralne prehrane (oralni prehranski dodatki, sondno hranjenje) in uvedbo parenteralne prehrane. V nekaterih primerih lahko prehranske ukrepe med seboj kombiniramo.

Kadar pri bolniku z običajno prehrano ali s prilagoditvami prehrane (energijsko-beljakovinska obogatitev prehrane in/ali uvedba oralnih prehranskih dodatkov) ne zagotovimo zadostnega hranilno-energijskega vnosa ali predvidevamo nezadosten prehranski vnos (< 60 % pričakovane porabe energije več kot 10 dni), moramo pričeti z enteralnim hranjenjem. Enteralno hranjenje lahko poteka po nazogastrični sondi (za krajše obdobje) ali po gastrostomi (za daljše obdobje).

Totalno parenteralno hranjenje uvedemo, kadar enteralno prehranjevanje ni možno zaradi prisotnih motenj delovanja gastro-intestinalnega trakta (mehanična obstrukcija, ki jo povzroča tumor; hudo bruhanje; huda malabsorbcija; fistula z visokim izločanjem; abdominalna bolečina). O kombinaciji enteralnega in parenteralnega hranjenja razmislimo, kadar je indicirana prehranska podpora in bolnik ne zmore zaužiti vsaj 60 % dnevnih energijskih potreb po enteralni poti.

Načrt prehranske podpore moramo periodično ocenjevati in vrednotiti njegovo učinkovitost. Pri tem moramo spremljati, vrednotiti, ocenjevati in dokumentirati kazalce napredka pri bolniku, kot so: povečana količina zaužite hrane, obvladovanje neželenih učinkov zdravljenja in bolezni, izboljšana telesna kondicija, izboljšanje prehranskega stanja, zadovoljstvo bolnika ipd.

Prehranske potrebe bolnika z rakom

Energijske potrebe določimo glede na porabo energije in bolnikovo sposobnost za uporabo (utilizacijo) hranil. V praksi upoštevamo pravilo:

- Aktivni bolniki: 30-35 kcal/kg TT/dan.
- Ležeči bolniki: 20-25 kcal/kg TT/dan.

- Pri čezmerno težkih bolnikih z ITT > 30 računamo potrebo glede na idealno telesno težo + 25 %.
- Potrebe po beljakovinah med boleznijo: 1,2–2 g/kg TT/dan.
- Vnos maščob je 30-50 % neproteinske energije.
- Oralni prehranski dodatek, ki vsebuje 1,4-2 g EPA (vrsta maščobnih kislin omega-3), ki izboljša zdravljenje bolnikov z rakom.

Zaključek

Rak pomembno vpliva na psihofizično stanje bolnika, na njegovo psihološko zdravje in socialno življenje. Načrtovana prehranska podpora bolnika med boleznijo in onkološkim zdravljenjem zmanjša število zapletov in skrajša obdobje okrevanja, kar pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Vsi zdravstveni delavci se moramo zavedati pomena zgodnjega odkrivanja podhranjenih in prehransko ogroženih bolnikov in načrtovanja individualizirane prehranske podpore. Pravica slehernega bolnika je, da bodo v obdobju onkološkega zdravljenja in bolezni njegove prehranske potrebe zagotovljene. Prav tako ni veliko dvoma, da je motivirano zdravstveno osebje, z osvojenim znanjem o prehranski podpori bolnikov, zelo pomembno pri preprečevanju in zdravljenju podhranjenosti bolnikov.

Literatura in vir

1. Barendregt K, Soeters PB, Allison SP, Kondrup J. Basic concepts in nutrition: Diagnosis of malnutrition – Screening and Assessment. E-spen 2008; 3: e121-e125.
2. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. Lancet Oncol 2005; 6: 334-343.
3. Kondrup J, Allison SP, Ellia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutritional screening. Clin Nutr 2003; 22(4): 415-421.
4. Kondrup J. Basics concepts in nutrition. In: Sobotka L. Basics in clinical nutrition. Praga: ESPEN, 2004: 1-56.
5. Krystofiak Russell M, Mueller C. Nutrition screening and assesment. In: Gottcchlich M. The A.S.P.E.N. Nutrition support core curriculum: a case-based approach – the adult patient. ZDA: American society of parenteral and enteral nutrition, 2007: 163-186.
6. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clinical Nutrition 2007; 26: 289-301.
7. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2007: 44-56.
8. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2: 27-35.
9. Van Bokhorst-de van der Schueren M, Soeters PB, Reijven PLM, Allison SP, Kondrup J. Diagnosis of malnutrition – Screening and assessment. In: Sobotka L. Basics in clinical nutrition, fourth edition. Praga: ESPEN, 2011: 21-32.

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM

Katja Kogovšek

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveleček

Kaheksija pri bolnikih s kroničnimi obolenji nastane kot rezultat več patofizioloških dejavnikov: delovanja provnetnih citokinov (dejavnik tumorske nekroze α [TNF- α], interleukin-1 [IL-1], interleukin-6 [IL-6], interferon- γ [IFN- γ]), hiperkatabolizma, nevrohormonalnih sprememb, proteolize in lipolize. Ob stalni stresni presnovi pri onkološkem bolniku s kaheksijo pride do izgube telesne teže, zmanjšanja telesne funkcije, slabšega odgovora na specifično zdravljenje raka in ne nazadnje zmanjšanega preživetja.

Vemo, da so pri zdravljenju kaheksije pri bolnikih z rakom zgolj prehranski ukrepi nezadostni, da bi zaustavili telesni propad bolnika. Poleg zadostnega vnosa hranil pri kaheksiji poskušamo zaustaviti zvišan vnetni odziv v telesu, da bi s tem ponovno omogočili anabolno presnovo in izkoriščanje hranil. V zadnjem času se poleg prehranskih in farmakoloških ukrepov pri zdravljenju kaheksije poudarja pomen uporovne vadbe.

Telesno propadanje zaradi kaheksije bomo poskušali zmanjšati s farmakološkimi sredstvi, s spodbujevalci apetita/preprečevanjem anoreksije, z zaustavitvijo katabolizma mišične mase in s spodbujanjem anabolizma mišičnih beljakovin.

Uvod

Možnost zdravljenja kaheksije z zdravili v zadnjih letih dobiva nove razsežnosti. Poleg simptomatskega oziroma podpornega zdravljenja z analgetiki, antiemetiki, prokinetiki ali zaviralci gibljivosti gastrointestinalnega trakta (GIT), antacidi, psihotropnimi zdravili, imamo ob poznavanju patofizioloških poti, ki vodijo v kaheksijo, prijemališča za specifično zdravljenje. V skladu z definicijo kaheksije lahko tako vplivamo na anoreksijo, izgubo puste mase in provnetne presnovne poti.

Anoreksija

Pri bolnikih z rakom je izguba apetita lahko posledica osnovne bolezni ali pa specifičnega zdravljenja. Anoreksija pri onkoloških bolnikih s kaheksijo se največkrat razvije v sklopu nevrohormonalnega odgovora v centralnem živčevju

na kronično povišanje krožečih provnetnih citokinov. Razvoj zdravil, ki spodbujajo apetit, poteka na ravni melanokortinskega sistema v hipotalamusu, kjer želimo bodisi zavreti proopiomelanokortinsko (POMC) pot, kjer se sproščajo signali sitosti, bodisi spodbuditi pot, v kateri se sproščata oreksigena neuropeptid Y (NPY) in agoutiju sorodna beljakovina (AgRP). Poskusi stimulacije z različnimi zdravili, kot so megestrol acetat, pentoksifilin, kanabinoidi in drugimi, dolgoročno niso obrodili željenih učinkov (z zvečanim vnosom hranil vsaj zaustaviti katabolizem pri kaheksiji). Progestageni imajo poleg negativnega učinka na pusto telesno maso tudi pomembne stranske učinke (globoka venska tromboza, edemi, zavora delovanja nadledvične žleze). Trenutno potekajo raziskave z grelinom in njegovimi analogi (anamorelin), ki s svojim delovanjem na melanokortinski sistem obetajo dobre rezultate.

Provnetne presnovne poti in izguba puste mase

Vemo, da pri kaheksiji preko različnih metabolnih poti pride do telesnega propadanja zaradi izgube puste telesne mase, tako mišičnine kot maščevja. Zaustavljanje propadanja puste mase lahko dosežemo z zaviralci sinteze provnetnih citokinov (zaviralci ciklooksigenaze 2, talidomid, statini, zaviralci angiotenzin-konvertaze), antagonistih citokinov (antagonisti Il-1, zaviralci TNF- α). Nevarnosti teh strategij so predvsem povečanje izbruhov oportunističnih okužb (TBC), možnost pojava novih rakastih sprememb (limfomi), teratogenost.

Maščobne kisline omega-3

V preteklih letih so obsežno raziskovali učinke maščobnih kislin omega-3 (MK ω -3) (eikozapentaenojske [EPA] in dokozaheksaenojske [DHA]) pri kaheksiji. Dokazali so, da MK ω -3 preko sprememb v strukturi celičnih membran, spremenjenih signalnih in presnovnih poti zmanjšujejo nastajanje provnetnih citokinov, zavirajo ubikvitin-proteasomsko vodeno razgradnjo beljakovin, zavirajo razgradnjo beljakovin z dejavnikom, ki sproža proteolizo (PIF), ter s tem pripomorejo k izboljšani mišični funkciji. Pregledni članki, ki so v preteklem desetletju proučevali omenjene učinke MK ω -3, niso pokazali tako spodbudnih analiz, ugotovili so celo, da naj MK ω -3 ne bi bile učinkovite. Pa vendar se pojavljajo ponovne analize, ki so izpostavile pomanjkljivosti do sedaj opravljenih raziskav, in sicer, da so bile opravljene pri bolnikih, ki so bili že v fazi neodzivne kaheksije, da je bila sodelovalnost vključenih bolnikov pri jemanju preparatov vprašljiva, da je bilo merjenje puste telesne mase nespecifično in medsebojno neprimerljivo.

Zaviranje razgradnje in spodbujanje izgradnje mišičnih beljakovin

Spodbujanje izgradnje mišičnih beljakovin pri kahektičnem bolniku lahko dosežemo na več ravneh. Na prvem mestu je vredno omeniti zadosten vnos esencialnih aminokislin, ki so same po sebi anabolni dražljaj v telesu.

Testosteron in selektivni modulatorji androgenih receptorjev (SARM)

Znano je, da testosteron aktivira hipertrofijo obeh tipov mišičnih vlaken. Na-domeščamo ga pri bolnikih, ki imajo nizke začetne vrednosti, in v kombinaciji z zadostnim vnosom hranil in redno uporabno vadbo lahko dosežemo ugodne učinke. Možni stranski učinki uporabe testosterona narekujejo iskanje alternativnih možnosti. Ena od njih so SARM-i, ki so trenutno še v fazi raziskav.

Miostatin

Odkritje povečanja signalnih poti miostatina pri bolnikih s kaheksijo je odprlo nove možnosti aktiviranja negativne regulacije mioblastne proliferacije in diferenciacije.

Zaključek

Zdravljenje kaheksije postaja z jasnim poznavanjem patofizioloških poti, ki vodijo v kaheksijo, vedno bolj specifično. Za opredelitev specifične terapije ob pravem časovnem mejniku v razvoju kaheksije pri bolniku z rakom bomo potrebovali rezultate trenutno potekajočih raziskav s tega področja. Z gotovostjo lahko rečemo, da bomo pozitivne učinke pri onkološkem bolniku s kaheksijo dosegli z uporabo ustreznega podpornega zdravljenja, MK ω -3 in anabolnega spodbujanja s testosteronom, seveda v kombinaciji z zadostnim vnosom hranil in ob uporabni telesni vadbi ter specifičnem zdravljenju osnovne bolezni.

Viri in literatura

1. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer*. 2000; 8: 180-7.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489-95.
3. Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37(6): 1069-77.
4. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2007; 8: 363-77. Review.
5. Morley JE, Thomas DR. Cachexia: new advances in the management of wasting diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9: 205-10.
6. Yeh SS, Blackwood K, Schuster MW. The cytokine basis of cachexia and its treatment: are they ready for prime time? *J Am Med Dir Assoc*. 2009; 9: 219-36.
7. Nass R, Gaylinn BD, Thorner MO. The ghrelin axis in disease: potential therapeutic indications. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Jun 20;340(1):106-10.
8. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Sep;2(3):143-151.

FARMAKOLOŠKA OBRAVNAVA KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM: PREGLED INTERAKCIJ

Petra Tavčar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Večina bolnikov z rakom težko vzdržuje normalno prehranjenost. S prehransko podporo in nekaterimi zdravili lahko izboljšamo njihovo kakovost življenja. Ker je zdravljenje rakave bolezni kompleksno, bolniki pa imajo pogosto pridružene še druge bolezni, praviloma prejemajo celo vrsto zdravil, zaradi česar lahko pride do medsebojnega vplivanja med zdravili (interakcija). V znanstveni literaturi najdemo veliko poročil o interakcijah med zdravilnimi učinkovinami, podatki o interakcijah s posameznimi hranili pa so relativno skopi. Namen prispevka je pregled interakcij zdravil z enteralno in parenteralno prehrano, s farmakonutrienti (hranila, ki delujejo kot zdravila) in klasičnimi zdravili za zdravljenje kaheksije.

Uvod

Skoraj vsi bolniki z rakom imajo bodisi zaradi obolenja samega bodisi zaradi zdravljenja pomanjkljivo prehrano, kar še dodatno poslabša njihovo zdravstveno stanje. Zaradi kaheksije bolniki slabše prenašajo terapijo in poveča se obseg neželenih učinkov zdravljenja. Najboljši način zdravljenja kaheksije pri bolnikih z rakom je ozdravitev same rakave bolezni, saj s tem prekinemo katabolne procese, povzročene s tumorjem. Če ozdravitev ni možna in z normalnim prehranjevanjem bolnik ne vnese dovolj hranil, lahko uporabimo prehransko podporo v obliki oralnega prehranskega dodatka (napitka) ali dohranjevanja po sondi. Za parenteralno prehranjevanje se odločimo, kadar peroralno in enteralno hranjenje ni mogoče, ni zadostno ali je kontraindicirano. Na proces kaheksije lahko vplivamo tudi z več zdravilnimi učinkovinami, z namenom ublažitve simptomov.

Onkološki bolniki imajo pogosto številne zdravstvene probleme, ki zahtevajo terapijo z več zdravili, zaradi česar obstaja velika možnost interakcij. Interakcije so lahko fizikalno-kemijske, farmakokinetične ali farmakodinamične. Fizikalno-kemijske interakcije se nanašajo na nezdružljivost zdravilnih učinkovin v raztopini, bodisi da pride do nastanka oborine, inaktivacije ali razgradnje učinkovine. Farmakokinetične interakcije so tiste, pri katerih eno zdravilo spremeni absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje drugega zdravila. Farmakodinamične interakcije nastanejo, ko pride zaradi vezave dveh učinkovin na skupno receptorsko mesto do oviranja farmakološkega delovanja. Posledice interakcij so

lahko zelo resne in pomembno vplivajo na potek zdravljenja, zato je pomembno, da z izbiro ustreznih kombinacij zmanjšamo možnost njihovega nastanka.

Interakcije z enteralno prehrano

Interakcije med zdravili in enteralno prehrano (oralni prehranski dodatki, pripravki za vnos preko sonde) so zelo podobne interakcijam z normalno hrano. Literatura navaja nekaj primerov interakcij, ki so se pojavile ob uporabi oralnih prehranskih dodatkov.

Enteralna prehrana lahko vsebuje pomembne količine vitamina K_1 , ki zavira učinek varfarina. Interakcija je klinično pomembna, priporočeno je spremljanje koagulacije. Dokazano je, da dnevni odmerek 150 μ g vitamina K_1 povzroči koagulacijske spremembe pri četrtini preiskovancev.

Velika vsebnost proteinov v enteralni hrani zmanjša razpolovni čas teofilina, velika vsebnost ogljikovih hidratov pa razpolovni čas podaljša. Mehanizem interakcije ni poznan. Maščobe in vlaknine nimajo vpliva na farmakokinetiko teofilina.

Divalentni ioni v enteralni prehrani tvorijo s kinolonskimi antibiotiki netopne komplekse, kar zmanjša njihovo absorpcijo iz prebavil. Interakcija je klinično pomembna za ciprofloksacin, levofloksacin in ofloksacin. Priporočeno je, da se enteralna hrana vnese bolniku vsaj dve uri pred vnosom kinolonov ali dve uri po tem.

Plazemske koncentracije amoksicilina po peroralni aplikaciji so nižje za petino ob sočasni uporabi enteralne prehrane z visoko vsebnostjo vlaknin.

Posebno pozorni moramo biti pri vnosu zdravil preko sonde. Čeprav sonde v osnovi niso namenjene dajanju zdravil, je takšna uporaba velikokrat neizogibna. Zdravila se nikoli ne smejo mešati z enteralno hrano zaradi možne neskladnosti in nestabilnosti ene ali druge. Rezultat je lahko zapora sonde ali spremenjena biološka uporabnost zdravila in/ali hranila. Bolniki, ki prejemajo zdravila po sondi, so izpostavljeni številnim napakam v predpisovanju, izdaji in dajanju zdravil ter neželenim dogodkom. Skrbno je treba izbrati farmacevtsko obliko zdravila in način dajanja. Priporočljiva je izbira tekočih farmacevtskih oblik ali trdnih oblik, ki so lahko topne in se smejo raztapljati v vodi. Ko slednje ni možno, je treba trdne oblike streti, kar pomeni zunajlicenčno uporabo zdravila – proizvajalec v tem primeru ne odgovarja za zaplete ali neželene učinke. Zdravil s podaljšanim sproščanjem ne smemo nikoli streti ali raztapljati, saj to interferira z načinom sproščanja in povzroči sprostitev celotnega odmerka naenkrat, kar lahko povzroči toksične krvne koncentracije in neželene učinke. Oblik, ki so odporne proti želodčni kislini, ne smemo streti in dajati po gastični sondi, saj stretje uniči gastrorezistentno oblogo, izpostavi učinkovino kislemu želodčnemu soku in lahko povzroči neučinkovitost zdravila. Tretje citotoksičnih učinkovin ali hormonov je lahko nevarno za zdravstveno osebo.

Primer fizikalno-kemijske interakcije je nastanek netopnih kompleksov med aluminijem iz sukralfata ali antacidov in enteralno prehrano z visoko vseb-

nostjo proteinov. Interakcija je klinično pomembna, lahko privede do zapore sonde, zato je priporočen vsaj enourni zamik vnosa antacida.

Interakcije s parenteralno prehrano

V literaturi najdemo le malo podatkov o farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcijah s parenteralno prehrano. Maščobne emulzije za parenteralno uporabo na osnovi sojinega olja vsebujejo vitamin K₁, ki lahko vpliva na učinkovitost varfarina. Serumske koncentracije aminofilina se lahko bistveno znižajo, če povečamo vsebnost aminokislin v parenteralni prehrani.

Pri parenteralni prehrani je pomembna tudi stabilnost raztopine oz. emulzije. Ločimo fizikalno, kemijsko in mikrobiološko stabilnost. Do destabilizacije emulzije lahko pride zaradi dodajanja elektrolitov, vitaminov, spremembe pH, svetlobe, temperature in kisika. V vodni fazi se lahko oborita kalcij in fosfat ali razpadejo vitamini, v oljni fazi pa peroksidirajo nenasičene maščobne kisline v trigliceridih in hidrolizirajo fosfolipidi.

Interakcije s farmakonutrienti

Farmakonutrienti so hranila, ki delujejo kot zdravila. Največ interakcij je opisanih za eikozapentanojsko kislino (EPA), ki ima šibko antitrombotično in antihipertenzivno delovanje. Ker lahko podaljša čas krvavitve, je treba spremljati protrombinski čas in prilagoditi odmerek antikoagulant. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi β -blokatorjev zaradi znižanja krvnega tlaka.

Arginin lahko v kombinaciji s spironolaktonom povzroči hiperkalemijo. Arginin namreč povzroči premik kalija iz celic v zunajcelični prostor, spironolakton pa zavira njegovo izločanje preko ledvic. Interakcija je klinično pomembna, poročajo celo o enem smrtnem primeru.

Opravljeni so bili klinične raziskave o vplivu sočasne uporabe selena in NSAID, selena in zaviralcev COX-2 ter selena in irinotekana, ki niso pokazale pomembnih interakcij.

Interakcije med zdravili in glutaminom, nukleotidi ali hidrosimetilbutiratom niso opisane.

Interakcije z zdravili za zdravljenje kaheksije

Poročila o medsebojnem delovanju zdravil so dobro dokumentirana. Glede na klinično pomembnost je vsaka opisana interakcija uvrščena v eno izmed petih kategorij: A – ni znane interakcije, B – ni potrebno ukrepanje, C – priporoča se spremljanje terapije, D – priporoča se sprememba terapije, X – kontraindicirana kombinacija. V tabeli 1 so navedene samo klinično pomembne interakcije zdravil za zdravljenje kaheksije. Za vsako interakcijo je naveden tudi predpostavljen mehanizem medsebojnega delovanja in vpliv na koncentracijo oziroma učinek prvega ali drugega zdravila.

Tabela 1. Klinično pomembne interakcije zdravil za zdravljenje kaheksije

1. zdravilo	Klinična pomembnost	2. zdravilo
kortikosteroidi (deksametazon, metilprednizolon)	X	aldeslevkin ^{↓2f} , pimekrolimus ^{↑1f} , takrolimus ^{↑1f} , toremifen ^{↓2m} , sorafenib ^{↓2m}
	D	antacidi ^{↓1a} , aprepitant ^{↑1m} , kaspofungin ^{↓2e} , ameriški slannik ^{↑1f} , dasatinib ^{↓2m} , eksemestan ^{↓2m} , gefitinib ^{↓2m} , leflunomid ^{↑2f} , lenalinomid ^{↑2f} , makrolidni antibiotiki ^{↑1m} , mitotan ^{↓1m} , nedepolarizirajoči mišični relaksansi ^{↑12f} , talidomid ^{↑2f}
	C	amfotericin B ^{↓2f} , antiadiabetiki ^{↓2f} , imidazolski antimikotiki ^{↑1m} , barbiturat ^{↓1m} , nedihidropiridinski blokatorji Ca-kanalčkov ^{↑1m} , ciklosporin ^{↑12e} , NSAID ^{↑12f} , kinoloni ^{↑1?}
progesteroni (megestrol)	D	aminoglutetimid ^{↓1m}
	C	ciklosporin ^{↑2m}
protivnetna zdravila (NSAID, COX-2 inh.)	D	ciklosporin ^{↑12mf} , litij ^{↑2e} , diuretiki ^{↓2f} , metotreksat ^{↑2e} , pemetreksed ^{↑2e} , SSRI ^{↑1+2f} , varfarin ^{↑2f}
	C	ACE-inhibitorji ^{↓2f} , bifosfonati ^{↑2?} , haloperidol ^{↑2?} , kortikosteroidi ^{↑12f} , vankomicin ^{↑2e}
prokinetiki (metoklopramid)	X	droperidol ^{↑12f} , levomepromazin ^{↑12f}
	D	SSRI ^{↑2f} , triciklični antidepresivi ^{↑2f}
	C	ciklosporin ^{↑2a} , posakonazol ^{↓2a} , venlafaksin ^{↑2?}
testosteron	D	ciklosporin ^{↑2?} , varfarin ^{↑2?}
vitamin D	X	aluminijev hidroksid ^{↑2a} , sukralfat ^{↑2a} , analogi vitamina D ^{↑1f}
	D	adsorbenti žolčnih kislin ^{↑1a}
	C	kalcijeve soli ^{↑2f} , glikozidi digita lisa ^{↑2f} , tiazidni diuretiki ^{↑1f}

Legenda:

X – kontraindicirana kombinacija; **D** – priporoča se sprememba terapije; **C** – priporoča se spremljanje terapije; **↓1** – znižana koncentracija / učinek 1. zdravila; **↓2** – znižana koncentracija / učinek 2. zdravila; **↑1** – zvišana koncentracija / učinek 1. zdravila; **↑2** – zvišana koncentracija / učinek 2. zdravila; **a** – spremenjena absorpcija zdravila; **d** – spremenjena distribucija zdravila; **m** – spremenjen metabolizem zdravila; **e** – spremenjena eliminacija zdravila; **f** – spremenjen farmakološki učinek; **?** – neznan mehanizem interakcije.

Zaključek

Sočasno jemanje več zdravil hkrati (polfarmacija) je v onkologiji prej pravilo kot izjema. Vseh interakcij ne moremo predvideti, pa tudi tistim, ki so predvidljive, se ne moremo vedno izogniti, zato je pomembno, da bolnikovo terapijo pozorno spremljamo in ob znakih interakcij ustrezno ukrepamo.

Viri in literatura

1. Baxter K, ed. *Stockley's Drug Interactions*, 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2008.
2. Bachmann KA, ed. *Drug Interactions Handbook*, 2nd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2004.
3. Solimando DA, ed. *Drug Information Handbook for Oncology*, 5th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2005.
4. Sacks GS. Drug – nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *Pract Gastroenterol* 2004; 28(7): 39-48.
5. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 187-93.
6. Van den Bemt PMLA, Cusell MBI, Overbeeke PW et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 44-7.
7. Rollins CJ. Drug – nutrient interactions in patients receiving enteral nutrition. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of drug – nutrient interactions*. New York: Humana Press, 2010: 367-410.
8. Mirtallo JM. Drug – nutrient interactions in patients receiving parenteral nutrition. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of drug – nutrient interactions*. New York: Humana Press, 2010: 411-24.
9. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978; 89: 632.
10. Lexi-Comp Online® Interaction Lookup.
11. Micromedex® 2.0.

PALIATIVNA OBRAVNAVA KAHEKSIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Jožica Červek in Kristijan Ivanušič

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Paliativna oskrba obsega obravnavo telesnih simptomov ter lajšanje psihosocialnih in duhovnih problemov neozdravljive bolezni. Vse te mnogotere oblike pomoči vzdržujejo optimalno aktivnost obolelega in izboljšajo kakovost življenja.

Rakasta kaheksija sodi med najpogostejše sindrome razširjenega raka. Klinične posledice kaheksije ne povzročajo samo zmanjšanje telesne aktivnosti in kakovosti življenja, ampak so tudi zanesljiv napovednik skrajšanega preživetja.

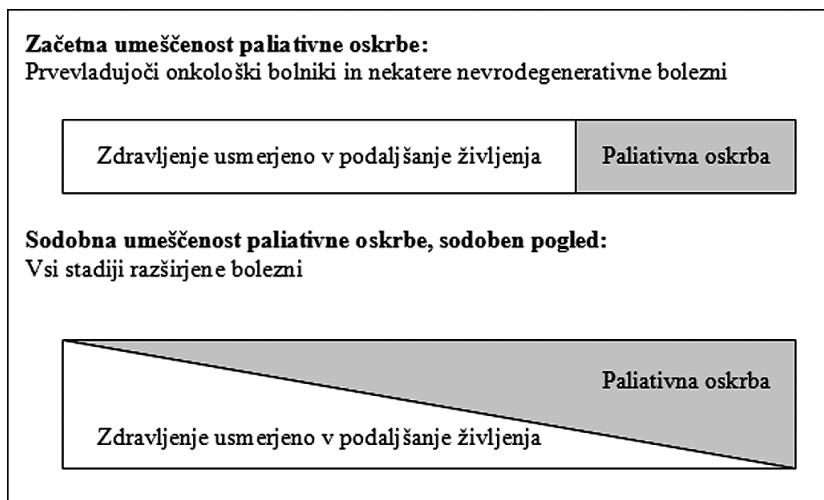
Rakasta kaheksija poteka skozi tri stadije, z naraščanjem presnovne iztirjenosti. Začetni stadij je prepogosto neprepoznan, s čimer je zamujena možnost uspešne obravnave. Nasprotno pa je napredovala kaheksija neučinkovito obravnavana z intenzivno prehransko podporo, možnosti timske paliativne oskrbe pa spregledane.

Obravnava rakaste kaheksije je kompleksna, odvisno od razširjenosti bolezni, pravilno ocenjenega predvidenega preživetja, prepoznavne in obvladovanja vseh ostalih simptomov, presoje telesne zmogljivost, predvsem pa rednega ocenjevanja psihosocialnega učinka bolezni na bolnika in družino.

Uvod

Rak poseže globoko v življenje obolelih in njihovih bližnjih, še posebej, če akutna bolezen preide v kronično, ki povzroča neugodne simptome. Paliativna oskrba obsega obravnavo telesnih simptomov in lajšanje psihosocialnih ter duhovnih problemov (eksistencialne stiske). Vse te mnogotere oblike pomoči izboljšajo kakovost življenja bolnika in njegove družine in optimalno funkcioniranje, primerno stanju obolelega. Paliativna oskrba lahko nudi pomoč za izboljšanje kakovosti življenja že zgodaj ob napredovanju bolezni, skupaj s postopki zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih je tveganje zdravljenja raka večje kot korist, pa je paliativna oskrba edini način obravnave. Paliativna oskrba ni sinonim za zadnje obdobje življenja. Nedavne strokovne ugotovitve potrjujejo večjo kakovost in celo daljše preživetje, če je paliativna oskrba sestavni del obstoječe onkološke obravnave. Ugotovljeno je tudi, da bolniki, ki so že sočasno ob onkološkem zdravljenju vključeni v paliativno oskrbo, lažje preidejo v obdobje bolezni, ko specifično zdravljenje ni več možno (Slika 1).

Za vključevanje paliativne oskrbe v celostno oskrbo raka si zadnja leta prizadevata ameriško in evropsko združenje onkologov (ESMO in ASCO) s svojimi priporočili. Cilj njihovega programa je vzpodbujanje razvoja paliativne oskrbe in njeno vključevanje v obstoječo onkološko obravnavo ter podpiranje izobraževanja in šolanja onkologov na področju paliativne oskrbe.



Slika 1. Sprememba umeščenosti paliativne oskrbe pri obravnavi bolnikov kot rezultat razvoja paliativne oskrbe.

Stališča in osnove paliativne oskrbe

Za uspešno celostno paliativno oskrbo so potrebna znanja in veščine kot so: prepoznavna, stopenjska ocena, sledenje simptomov in njihovo lajšanje; obvladovanje komunikacijskih veščin in veščina hitrega prilagajanja, poznavanje najpogostejših težav bolnih ob koncu življenja in njihovih bližnjih, prepoznavna procesa umiranja in pravilna oskrba umirajočih.

Samo timsko delo različnih strok ima lahko znanja in veščine, da obvlada obravnavo vseh težav, s katerimi se sooča bolnik in družina. V redno delo paliativne oskrbe sodijo sestanki s svojci.

V pomoč pri odločitvah o načinu zdravljenja se uporabljajo napovedni kazalniki za oceno preživetja: merjenje funkcijske sposobnosti bolnika (indeks po Karnovskem in paliativna lestvica zmogljivosti), posamezni simptomi oz. sindromi rakave bolezni (kaheksija, težko dihanje, splošna oslabelost), laboratorijski izvidi (zvišani parametri vnetja in levkociti, nizki albumini, nizki limfociti).

Kaheksija pri bolnikih z rakom in izguba telesne teže

Izguba apetita in telesne teže ter podhranjenost so pri bolnikih z rakom pogosti. Podhranjenost je tista telesna teža, pri kateri je indeks telesne mase $< 20 \text{ kg/m}^2$. Vpliv podhranjenosti na potek bolezni je poznan in potrjen: povečana zbolewnost in umrljivost, prizadeta telesna zmogljivost, psihološke stiske in slaba kakovost življenja. Pomen hrane pa je globoko vgrajen tudi v socialne, verske in ekonomske vidike vsakdanjega življenja. Vključuje številne simbolne pomene: voda in hrana sta simbola življenja in zdravja, po drugi strani pa tudi simbola bližajoče smrti ob zmanjšani zmožnosti hranjenja in izgubi telesne teže. Appetit in sposobnost uživanja hrane sta med najbolj pomembnimi dejavniki dobrega počutja in druženja, zato so motnje prehranjevanja obsežen problem.

Motnje prehranjevanja se lahko pojavijo v katerem koli obdobju maligne bolezni, najpogosteje pa spremljajo napredovalega raka. Podhranjenost je lahko posledica lokalne rasti in sistemskih učinkov maligne bolezni, posledica zdravljenja, psihosocialnih reakcij na bolezen ali vseh navedenih dejavnikov. Tveganje za nastanek podhranjenosti je pri posameznih vrstah raka različno in narašča z razširjenostjo bolezni. Najpogostejša vzroka izgube telesne teže pri raku sta stradanje in kaheksija.

Stradanje

Vzroki za stradanje so lokalna rast tumorja, motena prebava in absorpcija (rak želodca). Rak glave in vratu pa povzroča podhranjenost zaradi onemogočenega požiranja in žvečenja. Pri stradanju se telesna teža znižuje zaradi izgube maščobnega tkiva, medtem ko je mišična masa pri stradanju dolgo ohranjena. Izguba teže je z zadostnim vnosom hrane obvladljiva; pogosto tudi z enteralno in parenteralno prehrano. Zelo pogost sistemski učinek raka na izgubo telesne teže pa je sindrom kaheksije.

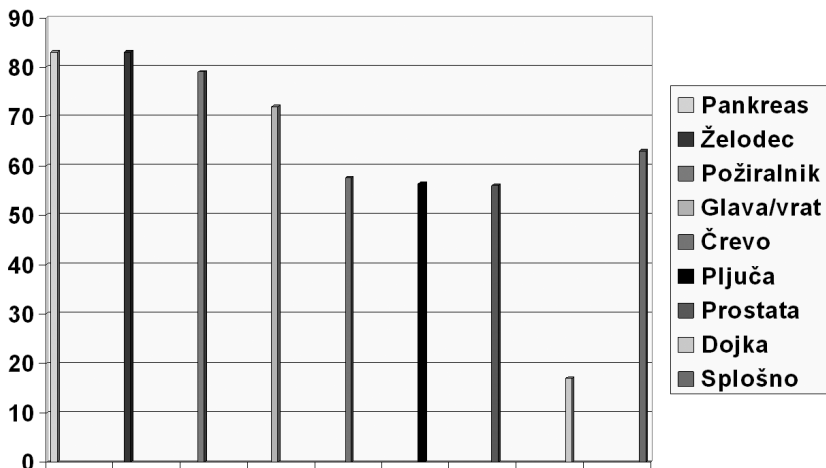
Kaheksija

Kaheksija je klinični sindrom, ki pogosto spremlja končno stanje napredovale, kronične bolezni srca, pljuč, ledvic, jeter, kronične vnetne bolezni in raka. Ime sestavljata dve grški besedi: kakos – slabo in hexis – stanje.

Kaheksija je stanje iztirjene presnove, stanje kroničnega sistemskega vnetja in motenega delovanja neuroendokrinega sistema.

Označujejo jo izguba telesne teže, skeletnega mišičja in maščevja, zmanjšan vnos hrane (anoreksija) in zmanjšana imunska odpornost. Navedene spremembe povzročajo stalno utrujenost, splošno oslabeledost in ponavljajoče se okužbe. Z običajno prehransko podporo je ne moremo obvladati.

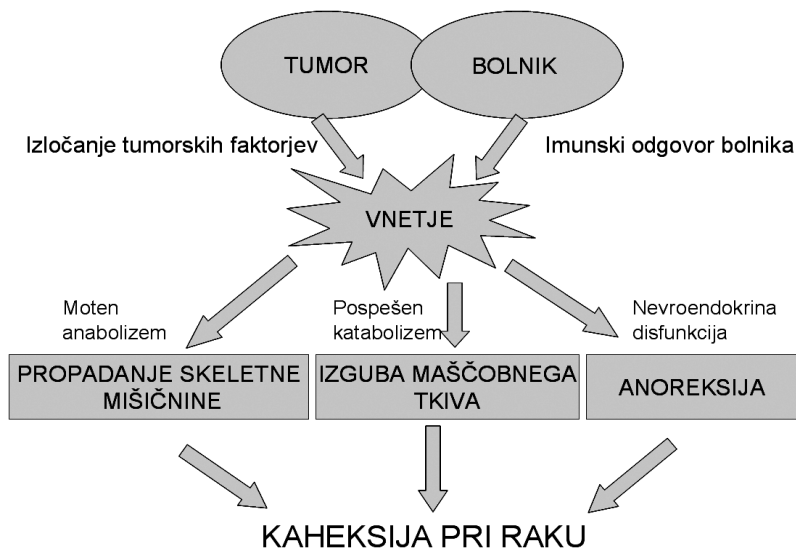
Sindrom kaheksije je neodvisen napovedni dejavnik zbolewnosti in umrljivosti. Ugotovljen je pri 80 odstotkih bolnikov z rakom v zadnjem obdobju življenja in je neposreden vzrok smrti pri 22 odstotkih bolnikov. Incidenca kaheksije je pri posameznih vrstah raka različna, posebno pogosta je pri raku zgornjih prebavil in pljuč. Narašča z napredovanjem bolezni (Slika 2).



Slika 2. Incidenca kaheksije pri posameznih rakih

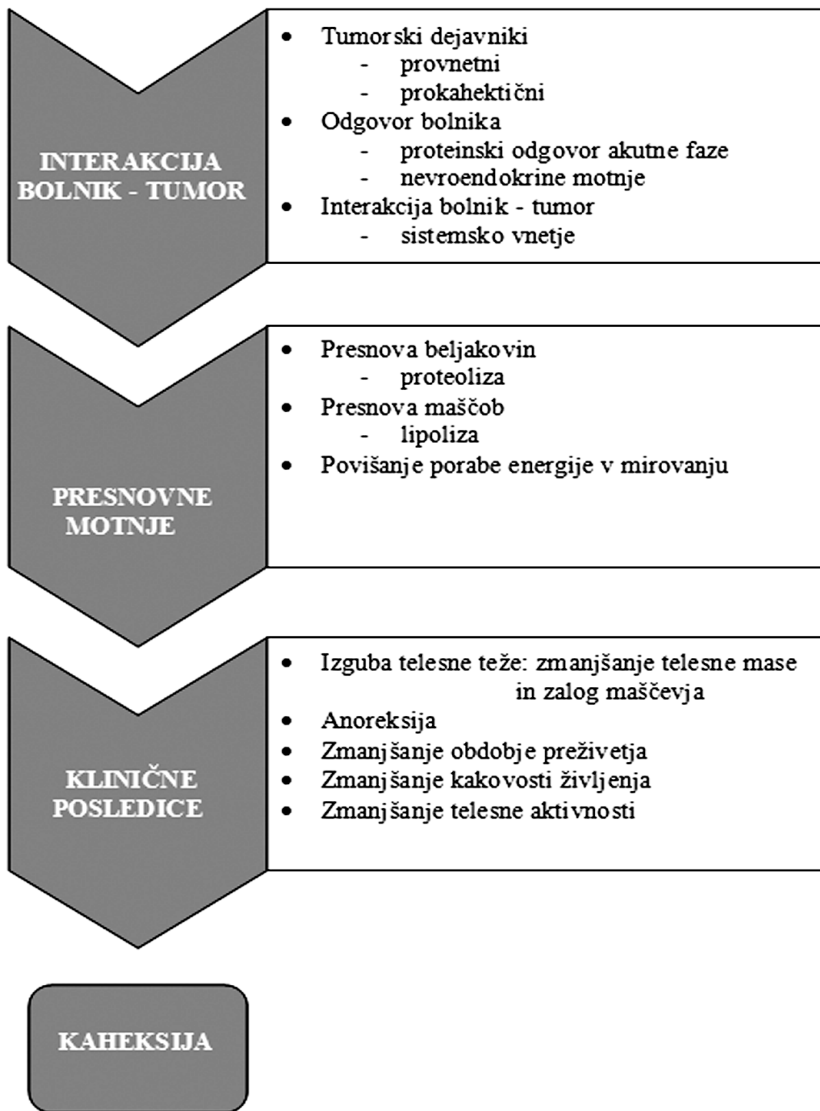
Patofiziologija

Za kaheksijo je značilna katabolna presnovna iztirjenost. Ta se razvije kot posledica prokahektičnih izločkov rakastih celic in sistemskega vnetnega odziva obolelega na dejavnike raka, ki spodbujajo kaheksijo in vnetje. Med sistemskim vnetjem se sproščajo citokini: interferon 1, interferon 6, TNF, ki skupaj s



Slika 3. Mehanizmi kaheksije pri raku

prokahektičnimi dejavniki raka povzročajo razgradnjo telesnih tkiv, zlasti proteinov (PIF - dejavnik, ki sproži proteolizo), ki jo po navadi spremlja še izguba maščevja (LMF - dejavnik, ki sproža razgradnjo maščob) (Slika 3).



Slika 4: Klinične posledice kaheksije

Dejavniki, ki se vpletejo v razvoj kaheksije, so: izguba apetita, voha, okusa in prezgodnji občutek sitosti. Motnje v delovanju neuroendokrinega sistema so neobčutljivost na inzulin, znižana anabolska aktivnost, zvišane vrednosti kortizola (stresni hormon) in relativno pomanjkanje ali odpornost tkiv proti delovanju endogenih anabolskih hormonov.

Klinične posledice presnovnih motenj pa so izguba telesne teže, prizadeta telesna aktivnost, skrajšano preživetje, zmanjšana kakovost življenja (Slika 4).

Prepoznavna kaheksije

Diagnozo kaheksije postavimo, kadar poleg izgube telesne teže (najmanj pet odstotkov teže v zadnjih 12 mesecih) ugotovimo vsaj še tri od petih navedenih znakov:

- zmanjšana mišična moč;
- kronična utrujenost (fatigue);
- anoreksija;
- biokemične spremembe: zvišani vnetni parametri (CRP), znižani serumski albumini (manj kot 32 g/l), anemija;
- nizek indeks telesne mase (BMI manj kot 20 kg/m).

Rakasta kaheksija je proces, ki poteka skozi tri stadije z naraščanjem presnovne iztirjenosti. Opredeletev stadijev določajo trije kazalniki: izguba telesne teže, zmanjšan vnos hrane (< 1500 kcal/dan), zvišani vnetni parametri (CRP > 10 mg/ml).

Prekaheksija se kot začetno stanje kaheksije od slednje loči predvsem po manj izraženih spremembah, značilnih za kaheksijo. V tem stadiju je z ustreznim ukrepanjem še možno upočasniti njen nadaljnji, pozneje nepovratni razvoj.

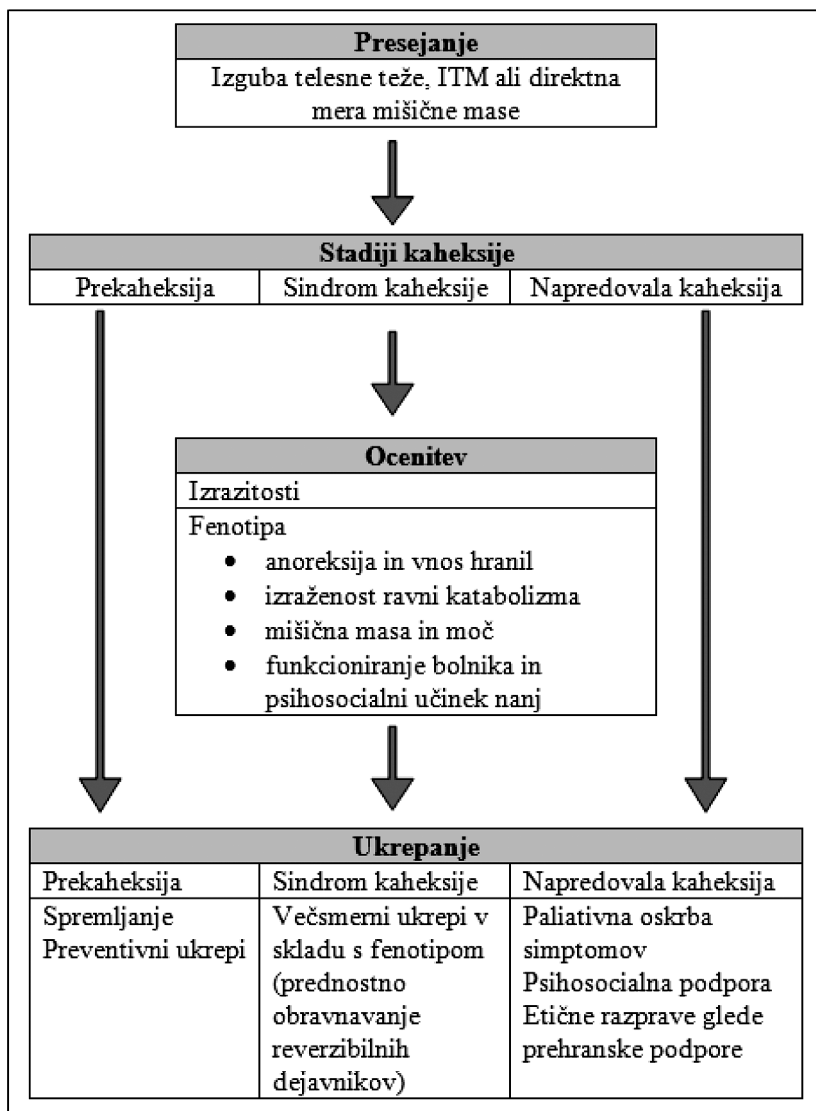
V stadiju napredovale kaheksije so vse spremembe, značilne za kaheksijo, zelo izražene. Prisotni so simptomi, ki nastanejo zaradi vpliva citokinov na hipotalamus: anoreksija, zgodnja sitost, okvare voha in okusa ter slabost in bruhanje. Funkcionalno stanje bolnika je slabo, običajno je vezan na posteljo, rakasta bolezen je napredovala, pričakovano preživetje je do tri mesece.

V oskrbi je poudarek na obvladovanju prisotnih simptomov z obravnavo psihosocialnih vidikov. Pomembno je, da ublažimo pogost nesporazum med svojci in bolnikom ob odklanjanju hrane ali pričakovanja o uspešnosti parenteralne prehrane.

Principi obravnave

Zdravljenje kaheksije je kompleksno in odvisno od ocene predvidenega preživetja in stadija kaheksije. Usmerjeno je proti več dejavnikom, ki povzročajo katabolni kaheksični anoreksični sindrom. Osnovna terapevtska ukrepa sta prehranska podpora in telesna vadba, ki sta pogosto v povezavi z medicamentoznim zdravljenjem. S prehransko podporo pri kaheksiji blažimo nadalj-

njo izgubo telesne teže in nadziramo kahektične procese. Telesna aktivnost, predvsem vadba moči, preprečuje mišično atrofijo kot posledico neaktivnosti in prav tako lahko do določene mere zmanjšuje z vnetjem povzročeno mišično propadanje (Slika 5).



Slika 5. Algoritem obravnave kaheksije pri bolniku z rakom

Pomembno je, da pri obravnavi kaheksije in vseh ostalih prisotnih simptomov spremljamo učinkovitost in smiselnost naših odločitev s parametri izida zdravljenja in vplivi na kakovost življenja.

Parametri izida zdravljenja

Tradicionalni parametri izida zdravljenja:

- preživetje,
- odziv tumorja,
- toksičnost zdravljenja,
- prehrambni status.

Paliativni parametri izida zdravljenja:

Izboljšanje na področju:

- anoreksije in šibkosti,
- drugih simptomov, povezanih s kaheksijo,
- bolnikovega zadovoljstva ali zadovoljstva bolnikove družine,
- funkcionalnega statusa,
- prehrambnega statusa.

Intenzivna parenteralna prehrana ne obvlada anoreksično kahektičnega sindroma in ne zadosti parametrom izida zdravljenja.

Učinki intenzivnega prehranjevanja

- Ne podaljšuje preživetja.
- Ne prispeva k zmanjšanju tumorske mase.
- Minimalno zniža toksične učinke kemoterapije ali radioterapije.
- Minimalno znižanje obolevnosti zaradi kirurških posegov.
- Neznani simptomatski učinki.

Simptomatsko zdravljenje kaheksije

- Intenzivno prehranjevanje je drago, povezano z obolevnostjo, ob tem pa so dokazi za izboljšanje bolnikovih težav zelo omejeni.
- Kortikosteroidi in megestrol acetat so učinkoviti vzpodbujevalci apetita. Da se odrazi povišanje telesne teže, ki je povezano z jemanjem megestrol acetata, je potrebno obdobje nekaj tednov.
- Prokinetična zdravila lahko zmanjšajo občutek navzeje in občutek zgodnje sitosti.
- Psihološki aspekti kaheksije so lahko za bolnika kot tudi za osebje, ki za bolnika skrbi, najpomembnejši. Hranjenje nebogljenega in pomoči potrebnega je v sami naravi živih bitij, zato je pri kaheksiji treba poudariti previdnost pri hranjenju bolnika. Razlage in praktične rešitve so pogosto bolj pomembne kot katero koli predpisano zdravilo.

Zaključek

Izguba telesne teže pri raku je pogosta. Zaradi odločujočega vpliva na potek in izid bolezni naj hkrati z onkološko potjo obravnave raka poteka tudi osnovna prehranska obravnava (paralelna pot prehranske podpore). Ob izgubi telesne teže ugotavljamo vzrok (reverzibilni in ireverzibilni), ločimo stradanje od kaheksije (različna diagnoza), poznamo razlike in pomen prehransko-presnovne podpore pri eni ali drugi obliki podhranjenosti.

S stalnim nadzorom nad telesno težo bomo pravočasno prepoznali začetni (prekahektični) stadij kaheksije, ko z ustreznimi ukrepi še lahko upočasnimo njen nadaljnji razvoj. V tretjem, napredovalem stadiju kaheksije so okvare nepovratne. Za vse pravilne odločitve pri obravnavi maligne bolezni in podhranjenosti pa je ključna ocena preživetja in celostna oskrba bolnika po principih paliativne oskrbe: obvladovanje simptomov in skrb za čim boljše kakovost življenja.

Literatura

1. Cunningham R. S., Bell R. Nutrition in cancer: An overview. *Semin Oncol Nurs.* 2000; 16(2): 90–98.
2. Donohoe C. L., Ryan A. M., Reynolds J. V. Cancer Cachexia: Mechanism and Clinical Implications. *Gastroenterol Research and Practice.* 2011; 6 (13): 2–13.
3. Fearon K., Barber M. Anorexia, cachexia, nutrition, and fatigue. V: Fallon M., Hanks G., ur. *ABC of Palliative Care.* 2nd edition. Blackwell Publishing; 2006: 21–25.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet* 2011; 12: 489 – 495.
5. Kozjek Rotovnik N., Mrevlje Ž. Kaheksija – izziv sodobne medicine. Zbornik povzetek predavanj. Slovensko združenje za klinično prehrano; Ljubljana, 2011.
6. MacDonald N. Cancer Cachexia and Targeting Chronic Inflammation: A Unified Approach to Cancer Treatment and Palliative/Supportive Care. *J Support Oncol.* 2007; 5 (4): 157–162.
7. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 105–12.

**SLOVENSKA PRIPOROČILA
ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE
PRI BOLNIKI H Z RAKOM**

Kaheksija pri bolnikih z rakom

Nada Rotovnik Kozjek¹, Živa Mrevlje², Barbara Koroušič Seljak³, Katja Kogovšek¹, Branko Zakotnik¹, Iztok Takač⁴, Matjaž Horvat⁴, Tadej Dovšak², Vojko Didanovič², Andrej Kansky², Jožica Červek¹, Vaneja Velenik¹, Franc Anderluh¹, Milena Kerin¹, Matjaž Sever², Primož Strojan¹, Borut Štabuc², Mojca Unk¹¹, Jernej Benedik⁸, Erik Breclj¹, Tadeja Pintar¹, Lidija Kompan¹, Marko Novak¹, Laura Petrica¹, Denis Mlakar Mastnak¹, Brigita Avramović Brumen¹, Eva Peklaj¹, Rajmonda Jankovič¹, Urška Jelenko¹, Edita Rotner¹, Sanja Đukić¹, Petra Tavčar¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Univezitetni klinični center Ljubljana

³Inštitut »Jožef Stefan«

⁴Univezitetni klinični center Maribor,

⁵Bolnišnica Golnik

Povzetek

V sestavku je predstavljen slovenski dogovor o opredelitvi kaheksije pri bolnikih z rakom, klinična klasifikacija kaheksije v stadije in multimodalni pristop k njeni obravnavi. Zasnovan je na osnovi mednarodne opredelitve kaheksije pri bolnikih z rakom, ki je bila sprejeta v letu 2011. Kaheksija pri bolnikih z rakom je zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z izgubo maščevja ali brez. Te izgube ne moremo preprečiti z ustajeno prehransko podporo in vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe. Pri bolnikih z rakom glede na klinično stanje kaheksijo razdelimo v tri stadije, ki predstavljajo kontinuum presnovnih sprememb, kliničnih znakov in simptomov. Bolniki lahko prehajajo med

prvim stadijem ali prekaheksijo in kaheksijo, medtem ko je stanje refraktarne ali nepovratne kaheksije terapevtsko slabo odzivno. Predstavljen je klinični algoritem za obravnavo kaheksije. Prvi korak je presejanje na kaheksijo. Pri bolnikih, ki kaheksijo imajo, opredelimo njen klinični stadij. Kaheksijo pri bolnikih z rakom nato obravnavamo z multimodalnim terapevtskim pristopom, glede na fenotip kaheksije. Multimodalna terapija obsega zgodnje prehranske ukrepe, telesno vadbo, protivnetno terapijo in zgodnjo terapijo simptomov rakaste bolezni. Obravnavo kaheksije poteka vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni.

Uvod

Kaheksija je presnovno stanje, ki se pogosto razvije pri kroničnih boleznih (1, 2, 3, 4, 5). Razvoj kaheksije pri kroničnih boleznih bistveno poslabša tako izide zdravljenja kroničnih bolezni kot bolnikovo kvaliteto življenja. Pri bolnikih s kaheksijo so zapleti zdravljenja pogostejši, zato je njihovo zdravljenje dražje. Preprečevanje razvoja in zgodnje zdravljenje tega sindroma je zato pomembno za učinkovito in ekonomsko vzdržno zdravljenje bolezni. Ker je razumevanje kaheksije, kot pomembnega dela kroničnih bolezni, dokaj slabo razširjeno, so tudi preventivni in terapevtski ukrepi velikokrat (pre)pozni in zato manj učinkoviti ali v najslabšem primeru neučinkoviti. Eden izmed pomembnih razlogov za to je tudi nedorečenost strokovne opredelitve sindroma kaheksije in terminologije na tem področju. Zato smo leta 2006 v Sloveniji na osnovi predloga skupine Evropskega združenja za klinično prehrano in presnovo (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) sprejeli splošno opredelitev kaheksije. Predlog strokovne skupine za kaheksijo ESPEN-a je bil tudi podlaga za zadnjo splošno opredelitev kaheksije na konsenzus konferenci v Washingtonu leta 2008 (5). Uporaba znanj o presnovnih značilnosti, ki spremljajo kronične bolezni in njihovo zdravljenje, nam omogoča, da bolnike zdravimo uspešnejše in tako odpravljamo vzrok kaheksije.

Kaheksija je najpogostejša pri bolnikih z rakom (4, 6). Razvoj kaheksije pri njih zmanjša toleranco za specifično zdravljenje in skrajša preživetje (3, 7, 8). Presnovna podpora bolnika z rakom je zato ključen podporni ukrep pri specifičnem zdravljenju. Multimodalna presnovna podpora, ki vključuje ustrezno prehransko podporo, telesno aktivnost in farmakološko terapijo bolnikov z rakom zavira razvoj kaheksije in pripomore k uspešnemu zdravljenju malignih bolezni. V zdravljenju bolnikov z rakom jo moramo vključiti vzporedno s specifičnim zdravljenjem maligne bolezni. Zato je skupina strokovnjakov s področja onkologije leta 2011 splošno opredelitev kaheksije nadgradila z dogovorom o opredelitvi in obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom.

Metode

Strokovna priporočila za obravnavo kaheksije pri bolnikih z rakom, ki so bila objavljena v *Lancet Oncology*, so zasnovali vodilni raziskovalni in klinični

strokovnjaki s področja onkologije, onkološke kirurgije, paliativne medicine in klinične prehrane. Sodelovala so tudi strokovna in raziskovalna združenja: European Palliative Care Research Collaborative (EPCRP), Society of Cachexia and Wasting Disorders, National Cancer Research Institute (NCRI), Palliative Care Clinical Studies Group in European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

Na osnovi te mednarodne dogovorne opredelitve kaheksije pri bolnikih z rakom smo v sodelovanju Onkološkega inštituta Ljubljana, Slovenskega združenja za klinično prehrano in Kliničnega oddelka za gastroenterologijo UKC Ljubljana pripravili predlog za dogovorno opredelitev kaheksije pri bolnikih z rakom. Predlog smo posredovali široki skupini strokovnjakov, ki v Sloveniji zdravijo bolnike z rakom, v proces odločanja smo povabili tudi vse, ki jih področje kaheksije pri bolnikih z rakom zanima. Na konsenzusni konferenci marca 2012 se je 32 strokovnjakov iz različnih strok, ki obravnavajo bolnike z rakom, dogovorilo, da v Sloveniji sprejmemo zadnjo veljavno mednarodno opredelitev kaheksije in vzpostavimo izhodišča za multimodalno obravnavo kaheksije, ki jo vključimo v zdravljenje bolnikov z rakom po načelu vzporedne terapijske poti. Udeleženci so sodelovali s prisotnostjo na strokovnem sestanku in preko spletne aplikacije, ki je omogočala glasovanje o predlaganem dokumentu tudi tistim, ki se sestanka niso mogli udeležiti. Predstavljeni dogovor so udeleženci soglasno podprli, v pričujoči končni verziji dogovora so vsi (tudi terminološki) predlogi sodelujočih, ki jih je podprla večina navzočih.

Ugotovitve konsenzus konference

Opredelitev kaheksije

Kaheksija

Izraz kaheksija izvira iz grških besed »kakos« in »hexis«, kar lahko prevedemo v »slabo stanje« (2). Stoletja so ta izraz povezovali s propadanjem telesa, zelo pogosto so ga opisovali tudi pri bolnikih z rakom, predvsem z raki prebavil in pljučnim rakom (3). Von Haeling in Anker sta kaheksijo (v uvodniku v Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle) opredelila kot velik medicinski problem, ki je prepogosto podcenjen in neprepoznan (4). Prevalenca kaheksije je visoka: od 5 do 15 % pri kroničnih boleznih srca in kronični obstruktivni pljučni bolezni ter 60 do 80 % pri bolnikih z napredovalim rakom.

Leta 2008 so na konferenci v Washingtonu sprejeli klinično naravnano dogovorno definicijo kaheksije, ki predstavlja praktični pristop k obravnavi kahektičnih presnovnih sprememb in ga lahko uporabljamo v vsakodnevni klinični praksi (5).

Ta na novo zasnovani koncept kaheksije sledi paradigmi vzročne povezanosti kroničnih boleznih s številnimi presnovnimi in nevrohumoralnimi sprememba-

mi, ki vodijo v propadanje mišičja in izgubo maščevja ter posledično izgubo telesne teže in spremljajoče simptome kaheksije, kot sta oslabeledost in utrujenost. To opredelitev kaheksije je podprla tudi skupina SIG Cachexia ESPEN (Special Interest Group Cachexia ESPEN) (7).

Leta 2011 so splošno opredelitev kaheksije nadgradili s klinično naravnano definicijo kaheksije pri bolnikih z rakom (1).

Splošna opredelitev kaheksije

Glavni klinični znak kaheksije je izguba telesne mase pri odraslih ali zmanjšana rast pri otrocih. Anoreksija, vnetje, odpornost proti inzulinu in povečana razgradnja mišičnih proteinov so pogosto povezani s telesnim propadanjem. Telesno propadanje pri kaheksiji se razlikuje od stradanja, s starostjo povezano izgubo mišične mase, primarne depresije, slabe absorpcije in hipotiroidizma in je povezano s povečano obolevnostjo. Kriteriji za klinično diagnozo kaheksije so prikazani v tabeli 1. Bolnike s kaheksijo (tudi v raziskovalne namene) razvrstimo v tri skupine glede na izgubo telesne mase v zadnjih treh do šestih mesecih: z blago (> 5 %), zmerno (> 10 %) oziroma hudo kaheksijo (> 15-% izguba telesne mase).

Tabela 1. Klinična opredelitev kaheksije (Washington, 2008).

osnovni kriterij	3 od 5 dodatnih kriterijev
<ul style="list-style-type: none">• prisotnost kronične bolezni• izguba vsaj 5% telesne mase v 12 mesecih	<ul style="list-style-type: none">• zmanjšana mišična moč (meritev v najnižji terciili),• utrujenost,• anoreksija,• nizek indeks puste telesne mase,• patološki izvidi biokemičnih preiskav:<ul style="list-style-type: none">– zvišanje vnetnih kazalcev: CRP>5,0 mg/L, IL-6>4,0 pg/mL,– anemija – Hemoglobin<120g/L,– hipoalbuminemija – Albumini<32g/L

Legenda: CRP, C-reaktivni protein; Il-6, interlevkin 6.

Kaheksija pri bolnikih z rakom

Kaheksija pri bolnikih z rakom je zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z izgubo maščevja ali brez (Tabela 2). Ta izguba vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja in je ne moremo preprečiti z ustaljeno prehransko podporo. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe.

Tabela 2. Diagnostični kriteriji kaheksije pri bolnikih z rakom

Diagnostični kriteriji:	ali	ali
<ul style="list-style-type: none">Izguba telesne mase > 5% v zadnjih 6 mesecih (v odsotnosti enostavnega stradanja);	<ul style="list-style-type: none">ITM < 20in vsaka izguba telesne mase > 2%;	<ul style="list-style-type: none">Izguba skeletne mišične mase na udih do te mere da sovпада s sarkopenijo (moški < 7,26kg/m² in ženske < 5,45kg/m²*)in vsaka izguba telesne mase > 2%.

* Za oceno izgube skeletne mišične mase je potrebna uporaba za spol značilnih referenčnih vrednosti in standardizirane meritve sestave telesa. Čeprav je na voljo le malo podatkov o povezavi referenčnih vrednosti in izhodu zdravljenja rakastih boleznih, na splošno velja, da je klinično pomemben padec izgube mišic pod 5 percentilov. To lahko izmerimo z eno od naslednjih metod:

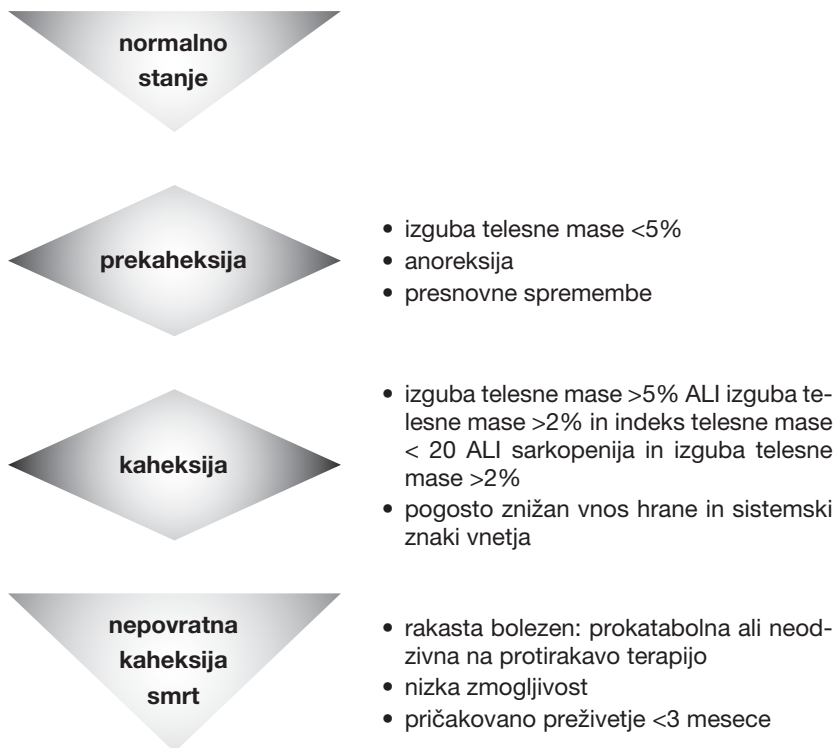
- 1. CT- ali MRI-preiskavo: indeks lumbalnih skeletnih mišic (moški < 55 cm/m², ženske 39 cm/m²);
- 2. BIA (bioelektrično impedanco): indeks puste telesne mase (moški < 14,6 kg/m², ženske < 11,4 kg/m²);
- 3. DEXA (densitometrija): indeks ekstremitetnih skeletnih mišic (moški < 7,26 kg/m² in ženske < 5,45 kg/m²);
- 4. antropometrija: površina mišične površine v srednjem delu nadlahti (moški < 32 cm², ženske < 18 cm²).

Direktna meritva mišične mase so priporočene pri: zastajanju tekočin, veliki tumorski masi, debelosti.

Stadiji kaheksije pri bolnikih z rakom

Pri bolnikih z rakom glede na klinično ustreznost kaheksijo razdelimo v tri stadije (slika 2), ki predstavljajo neprekinjeno sosledje presnovnih sprememb, kliničnih znakov in simptomov. Bolniki lahko prehajajo med prvim stadijem ali prekaheksijo in kaheksijo, medtem ko je stanje refraktarne ali nepovratne kaheksije terapevtsko slabo odzivno. Tveganje za razvoj kaheksije je odvisno od več dejavnikov, najpomembnejši so tip in stadij rakaste bolezni, prisotnost sistemskega vnetnega odziva (SIRS), nizek vnos hranil in slab odziv na zdravljenje raka. Na primer, v prekaheksiji se zgodnji presnovni in klinični znaki (anoreksija, motena toleranca krvnega sladkorja) lahko pojavijo veliko prej kot izguba telesne teže. Refraktarna (nepovratna ali na zdravljenje neodzivna) kaheksija je lahko le posledica zelo napredovale rakaste bolezni ali spremlja zelo hitro napredovanje bolezni, neodzivne na zdravljenje. Za refraktarno kaheksijo sta značilna aktiven katabolizem in prisotnost dejavnikov, ki onemogočajo učinkovito preprečevanje izgube telesne teže.

Kaheksijo pri bolnikih z rakom glede na klinične znake in presnovne spremembe razdelimo v tri stadije, ki se kažejo kot kontinuum sprememb (shema 1).



Shema 1. Stadiji kaheksije pri bolnikih z rakom

Klinični algoritem obravnave kaheksije pri bolnikih z rakom

Izhodišče

Pri klinični obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom izhajamo iz kliničnega stanja bolnika, ki je posledica presnovnih sprememb, ki povzročajo kaheksijo pri bolnikih z rakom. Presnovne spremembe pri kaheksiji povzročajo citokini, razgraditveni dejavniki, nevroendokrini dejavniki in premajhen vnos hranil (shema 2) (9, 10).

Kahektične presnovne spremembe

Spremembe presnove

povečana bazalna poraba energije:

- ↓ energetskih procesov
- odkloptiveni mehanizmi

Motnje hranjenja

anoreksija
hitra sitost

Ogljikovi hidrati

- Aktivacija glukoznih prenašalcev GLUT*1 in GLUT*3
- Povečana ekspresija heksokinaze 2
- Motena sinteza glikogena
- Povečana glukoneogeneza iz laktata, alanina in glicerola (Corijev ciklus)
- Povečana skupna tvorba glukoze
- Inzulinska rezistenca v tkivih, odvisnih od inzulina
- Zmanjšana toleranca za glukozo

Maščevje

- Zmanjšanje maščevja in zalog v mišičju
- Povečana lipoliza in motena oksidacija maščobnih kislin
- Povečan obrat maščobnih kislin in glicerola
- Povečana lipoliza zaradi vpliva tumorskih celic
- Povečana lipogeneza v jetrih
- Hiperlipidemija
- Povečana termogeneza v rjavem maščevju

Beljakovine

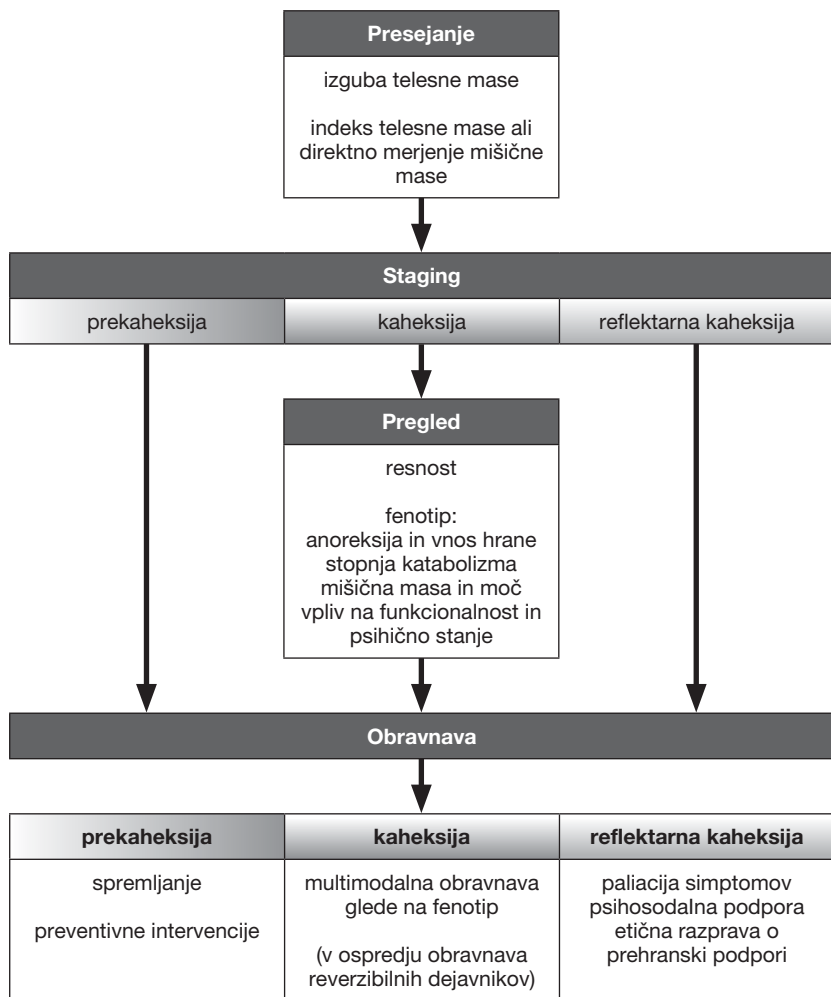
- Sinteza mišičnih proteinov nespremenjena ali zmanjšana
- Razgradnja mišičnih proteinov nespremenjena ali povečana
- Zmanjšan privzem aminokislin v mišice
- Povečana sinteza proteinov akutne faze v jetrih
- Povečan obrat telesnih proteinov
- Sprememba aminokislinskega profila v plazmi
- Razgradnja beljakovin zaradi vpliva tumorskih celic

*GLUT 1, GLUT2 - transportna receptorja za glukozo

Shema 2. Presnovne spremembe, ki spremljajo kaheksijo

Klinični algoritem za obravnavo kaheksije

Pri bolniku vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi stanje presnove. Diagnoza presnovnega stanja nam omogoča podporno zdravljenje, ki poteka vzporedno s specifičnim zdravljenjem in upošteva klasična načela medicinske obravnave (glej shemo 3) (11). Ta koncept integrirane presnovne podpore v zdravljenje bolnikov z rakom omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako uspešnejše zdravljenje rakaste bolezni.



Shema 3. Klinični algoritem za obravnavo kaheksije

Obravnava kaheksije: vzporedna in multimodalna terapevtska pot

1. Prvi korak je presejanje za prisotnost kaheksije.
2. Pri bolnikih, pri katerih ugotovimo kaheksijo, opredelimo še klinični stadij kaheksije.
3. K obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom pristopimo z multimodalnim, fenotipu prilagojenim zdravljenjem (12). Multimodalno zdravljenje obse-

ga zgodnje prehranske ukrepe, telesno vadbo, protivnetno zdravljenje in zgodnje zdravljenje simptomov rakaste bolezni.

Razlaga

1. *Diagnozo kaheksije postavimo s presejanjem: izguba telesne mase in ITM oziroma direktna meritev mišične mase*
2. *Opredelimo stadije kaheksije glede na diagnostične kriterije*
3. *Opredelimo resnost kaheksije in njen klinični fenotip:*
 - a) *Anoreksija ali zmanjšan vnos hrane:*
 - *Centralno povzročeno zmanjšanje apetita, kemosenzorne motnje (okus, vonj), zmanjšana gibljivost prebavil (zgodnja sitost, slabost), motnje gibljivosti distalnih prebavil (zaprtje);*
 - *Redno preverjamo vnos hrane, predvsem beljakovin;*
 - *Za individualno obravnavo uporabljamo kvantitativno analizo jedilnikov;*
 - *Sekundarno zmanjšan vnos hrane: vnetje ustne sluznice, slabost, zaprtje, bolečine in slabe prehranske navade*
 - b) *Stopnja katabolizma:*
 - *Hiperkatabolizem je ključna, a zelo variabilna značilnost kaheksične presnove*
 - *Povzročja ga lahko tumorska presnova, sistemski vnetni odziv in drugi, s tumorjem povezani učinki*
 - *CRP- kazalec sistemskega vnetnega odziva*
 - *Kaheksija se lahko razvije tudi brez znakov splošnega sistemskega vnetnega odziva, zato kot posredne kazalce katabolizma lahko upoštevamo neodzivnost tumorja na terapijo in hitrost napredovanja rakaste bolezni*
 - *Klinična uporabnost drugih dejavnikov, ki doprinesejo k katabolizmu: odpornost na inzulin, dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, hipogonadizem in povečana poraba energije v mirovanju*
 - c) *Mišična masa in moč:*
 - *Mišična masa (glej opredelitev, tabela 2): klinična dostopnost metod določa njihovo uporabo, za prakso verjetno bioimpedanca*
 - *Mišična moč: moč stiska roke (hand grip)*
 - d) *Vpliv kaheksije na funkcionalno psihično stanje:*
 - *Funkcionalno stanje:*
 - *vprašalnik EORTC-QOL-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality Of Life)*
 - *ocena po Karnofskyjevem indeksu*
 - *Psihološko stanje: individualna obravnava (vprašanja, kot na primer: občutki ob simptomih, kot je stres oziroma stiska zaradi neješčnosti in izgube telesne teže).*

4. Multimodalna terapija

- Prehranska podpora
- Telesna vadba
- Farmakološka terapija: protivnetna, antikatabolna

Zdravljenje je najbolj uspešno v zgodnjem stadiju: prekaheksija!

Z zdravljenjem pričnemo takoj ob diagnozi kaheksije. Poteka naj vzporedno s specifičnim zdravljenjem rakaste bolezni.

V stanju refraktarne kaheksije v ospredju ukrepi za kontrolo simptomov.

Zaključek

Kaheksija predstavlja zahteven klinični sindrom, ki ima visoko prevalenco pri bolnikih z rakom in neposredno vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja in preživetje. Predstavljena dogovorna opredelitev kaheksije pri bolnikih z rakom upošteva kompleksen odnos med bolnikovim prehranskim stanjem in presnovnimi motnjami ter v ospredje postavi izgubo skeletne mišičnine, ki je ključni element poslabšanja bolnikovega funkcionalnega stanja. Ker je skeletna mišična masa tako znanilec oz. marker razvoja sindroma kaheksije kot tudi pomembna terapevtska tarča, je v dogovorjeno diagnozo kaheksije poleg enostavne izgube telesne mase vključena tudi neposredna meritev mišične mase.

Klasifikacija kaheksije v stadije omogoča izhodišča za hitro multimodalno ukrepanje (prekaheksija) ali zgodnjo terapijo simptomov (refraktarna ali na terapijo neodzivna kaheksija). V fazi prekaheksije je preventiva nadaljnega razvoja kaheksije izjemno učinkovita, kar vodi tudi v učinkovitejše zdravljenja rakaste bolezni. Klinična diagnoza refraktarne kaheksije v zelo napredovalih stadijih rakaste bolezni preusmeri prizadevanje zdravljenja iz agresivne prehranske podpore v kontrolo simptomov, kar izboljša kvaliteto življenja.

Predstavljeni strokovni dogovor o kaheksiji pri bolnikih z rakom je namenjen klinikom – kot podlaga za vzporedno multimodalno obravnavo bolnikov z rakom, ki jim bo omogočila učinkovitejši pristop k zdravljenju, in raziskovalcem – kot osnova pri razvrščanju bolnikov v prihodnjih epidemioloških in intervencijskih raziskavah.

Literatura

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
2. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002; 85: 7–14.
3. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancer? *Br J Cancer*. 2004; 90: 1905–1911.

4. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 1–5.
5. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010 Apr; 29: 154-9.
6. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 862-71.
7. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS, on behalf of the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345-50.
8. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33: 568-73.
9. Delano MJ, Moldawer LL. The Origins of Cachexia in Acute and Chronic Inflammatory Diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 68–81.
10. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.
11. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 105-12.
12. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44:1124-32.

ŠTIRIINDVAJSET ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK
ŠMARJEŠKE TOPLICE
6. IN 7. MAREC 1992

II.

RAK MATERNIČNEGA TELESA
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV
ŠMARJEŠKE TOPLICE
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.

MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE
HODGKINOVA BOLEZEN
ŠMARJEŠKE TOPLICE
2. IN 3. APRIL 1993

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK
ZDRAVLJENJE BOLEČINE
ŠMARJEŠKE TOPLICE
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

NE-HODGKINOV LIMFOM
MALIGNI TUMORJI NA MODIH
ŠMARJEŠKE TOPLICE
8. IN 9. APRIL 1994

VI.

KOLOREKTALNI RAK
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA
ŠMARJEŠKE TOPLICE
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU
ŠMARJEŠKE TOPLICE
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.
Okrogli mizi
DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA
ŠMARJEŠKE TOPLICE
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE
LAŠKO
12. IN 13. APRIL 1996

X.
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI
LAŠKO
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.
RAK PREBAVIL
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE
BLED
18. IN 19. APRIL 1997

XII.
RAK PROSTATE
PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA
LAŠKO
21. IN 22. NOVEMBER 1997

XIII.
RAK PRI OTROCIH
POSTOJNA
17. IN 18. APRIL 1998

XIV.
PLJUČNI RAK
RAK ŠČITNICE
LAŠKO
(odpovedano 6. in 7. november 1998)
12. IN 13. APRIL 1999

XV.
DRUŽINSKI ZDRAVNIK IN RAK
LJUBLJANA
6. IN 7. OKTOBER 2000

XVI.
DOKTRINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z
MALIGNIMI LIMFOMI IN BOLNIC Z RAKOM RODIL
LAŠKO
22. IN 23. NOVEMBER 2002

XVII.
NOVOSTI V ONKOLOGIJI IN
SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIC Z RAKOM DOJK IN
BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM
LAŠKO
04. IN 05. JUNIJ 2004

XVIII.
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV Z RAKOM
LAŠKO
10. IN 11. JUNIJ 2005

XIX.
GENI IN RAK
LAŠKO
26. IN 27. MAJ 2006

XX.
REHABILITACIJA PO ZDRAVLJENJU RAKA
LAŠKO
25. IN 26. MAJ 2007

XXI.
BOLNIKI IN STROKOVNJAKI –
SKUPAJ USPEŠNEJŠI PRI PREMAGOVANJU RAKA
LAŠKO
6. IN 7. JUNIJ 2008

XXII.
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA OB KONCU ŽIVLJENJA
PORTOROŽ
12. IN 13. JUNIJ 2009

XXIII.
KAKOVOST OBRAVNAVE BOLNIKOV NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU
LJUBLJANA: USMERITVE ZA PRIHODNOST
PORTOROŽ
28. IN 29. MAJ 2010

XXIV.
DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA V SLOVENIJI 2010–2015 –
LETO DNI PO SPREJETJU
PREDSTAVITEV SMERNIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELE-
GA ČREVEESA IN DANKE
PORTOROŽ
27. IN 28. MAJ 2011

Avtorji prispevkov za 25. Onkološki vikend

Franc Anderluh

Onkološki inštitut Ljubljana

Jernej Benedik

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Blas

Onkološki inštitut Ljubljana

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Erik Brecelj

Onkološki inštitut Ljubljana

Brigita Avramović Brumen

Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Čemažar

Onkološki inštitut Ljubljana

Jožica Červek

Onkološki inštitut Ljubljana

Vojko Didanović

UKC Ljubljana

Tadej Dovšak

UKC Ljubljana

Sanja Đukić

Onkološki inštitut Ljubljana

Zoran Grubič

UKC Ljubljana

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Matjaž Horvat

UKC Maribor

Kristijan Ivanušič

Onkološki inštitut Ljubljana

Rajmonda Jankovič

Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Jelenko

Onkološki inštitut Ljubljana

Andrej Kansky

UKC Ljubljana

Milena Kerin

Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Kogovšek

Onkološki inštitut Ljubljana

Lidija Kompan

Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Koroušič Seljak

Inštitut Jožef Stefan

Denis Mlakar Mastnak

Onkološki inštitut Ljubljana

Živa Mrevlje

UKC Ljubljana

Marko Novak

Onkološki inštitut Ljubljana

Srdjan Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

Tjaša Pečnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Eva Peklaj

Onkološki inštitut Ljubljana

Laura Petrica

Onkološki inštitut Ljubljana

Tadeja Pintar

Onkološki inštitut Ljubljana

Edita Rotner

Onkološki inštitut Ljubljana

Nada Rotovnik Kozjek

Onkološki inštitut Ljubljana

Gregor Serša

Onkološki inštitut Ljubljana

Matjaž Sever

UKC Ljubljana

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Boštjan Šeruga

Onkološki inštitut Ljubljana

Borut Štabuc

UKC Ljubljana

Zdravko Štor

UKC Ljubljana

Iztok Takač

UKC Maribor

Petra Tavčar

Onkološki inštitut Ljubljana

Mojca Unk

Bolnišnica Golnik

Vanja Velenik

Onkološki inštitut Ljubljana

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Matjaž Zwitter

Onkološki inštitut Ljubljana

XXV. Onkološki vikend so podprli:

**Generalni sponzor 25. Onkološkega vikenda:
Abbott Laboratories d.o.o.**

**Sponzor zbornika 25. Onkološkega vikenda:
Sanofi-Aventis d.o.o.**

**S satelitskim simpozijem je sodeloval:
Abbott Laboratories d.o.o.**

Drugi podporniki:

AMGEN ZDRAVILA d.o.o.

BAYER d.o.o.

BOEHRINGER INGELHEIM RCV

JOHNSON&JOHNSON d.o.o., JANSSEN

MEDIS d.o.o.

MEDIAS INTERNATIONAL d.o.o.

MERCK d.o.o.

NOVARTIS PHARMA SERVICES Inc., Podružnica v Sloveniji

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

PFIZER, podružnica Ljubljana

PLIVA Ljubljana d.o.o.

ROCHE, farmacevtska družba d.o.o.



ProSure

- moč za življenje

Terapevtska prehrana za onkološke bolnike,
ki izgubljajo telesno maso.^{1,2}



Prva in edina terapevtska
prehrana za katero je klinično
dokazano, da:

- pomaga pri povečanju telesne mase,^{1,2}
- gradi podporno mišično tkivo,^{1,2}
- povečuje telesno aktivnost,^{2,3}
- povečuje fizično moč,⁴
- izboljšuje kakovost življenja,^{1,5}
- izboljšuje apetit in vnos hrane,^{1,2,5}
- zmanjšuje vnetni odziv bolnikovega imunskega sistema,^{4,6}
- je učinkovita pri različnih rakavih boleznih.^{4,7,8}

Bolniki naj uživajo Prosure v optimalnem odmerku **2 tetrapaka na dan vsaj 8 tednov.**

Uvedite Prosure zgodaj, da boste **preprečili ali odložili** začetek **sindroma kaheksije.**

Jemanje živila Prosure naj bolniki nadaljujejo, **dokler obstaja tveganje** za sindrom kaheksije.

Običajno prehranjevanje ne povečuje tumorske kaheksije.¹

Prosure se uporablja kot dodatek bolnikovi prehrani.



Abound

Celi rane in povečuje mišično maso.^{1,2}

Znanstveno osnovana terapevtska hrana brez glutena, namenjena za prehransko podporo bolnikom pri celjenju ran (preležanin, venskih razjed, diabetične noge, opeklin, inficiranih kirurških ran) in izgradnji podpornega mišičnega tkiva.

Abound je na voljo v obliki praška z okusom pomaranče.

Prašek ene vrečke raztopite v 250 ml vode.

Priporočeni odmerek:
2 vrečki dnevno



Abound® - edinstvena kombinacija treh sestavin: ³⁻⁶

- Arginina (7,4g/vrečko)
- Glutamina (7,4g/vrečko) in
- HMB* (1,5g/vrečko), ki

- ✓ pospešuje celjenje ran (preležanine, opekline, rane po operacijah in poškodbah, venske razjede, diabetično stopalo, kirurške rane),
- ✓ pomaga pri izgradnji podpornega mišičnega tkiva,
- ✓ zmanjša izgubo mišične mase,
- ✓ izboljša imunski odziv,
- ✓ deluje protivnetno.

HMB* - kalcijev beta hidroksi-metil butirat

1. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkug HL, Barbul A. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery*. 1993;114:155-159. 2. Alon T, Bagchi D, Preuss HG. Supplementing with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) to build and maintain muscle mass: a review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2002;111:139-151. 3. Williams JZ et al. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann Surg* 2002;336:369-375. 4. May PE et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of HMB, arginine, and glutamine. *Am J Surg*. Apr 2002;183(4):471-479. 5. Rathmacher JA et al. Supplementation with a combination of HMB, arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *J Parenter Enter Nutr*. Mar-Apr 2004;28(2):65-75. 6. Berk L et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a HMB, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. Feb 22 2008.

Abbott Laboratories d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, tel. 01/2363160, fax:01/2363161

Poslanstvo Sanofi Onkologije je zagotoviti zdravila za varovanje in izboljšanje življenja tistih, ki živijo z rakom.

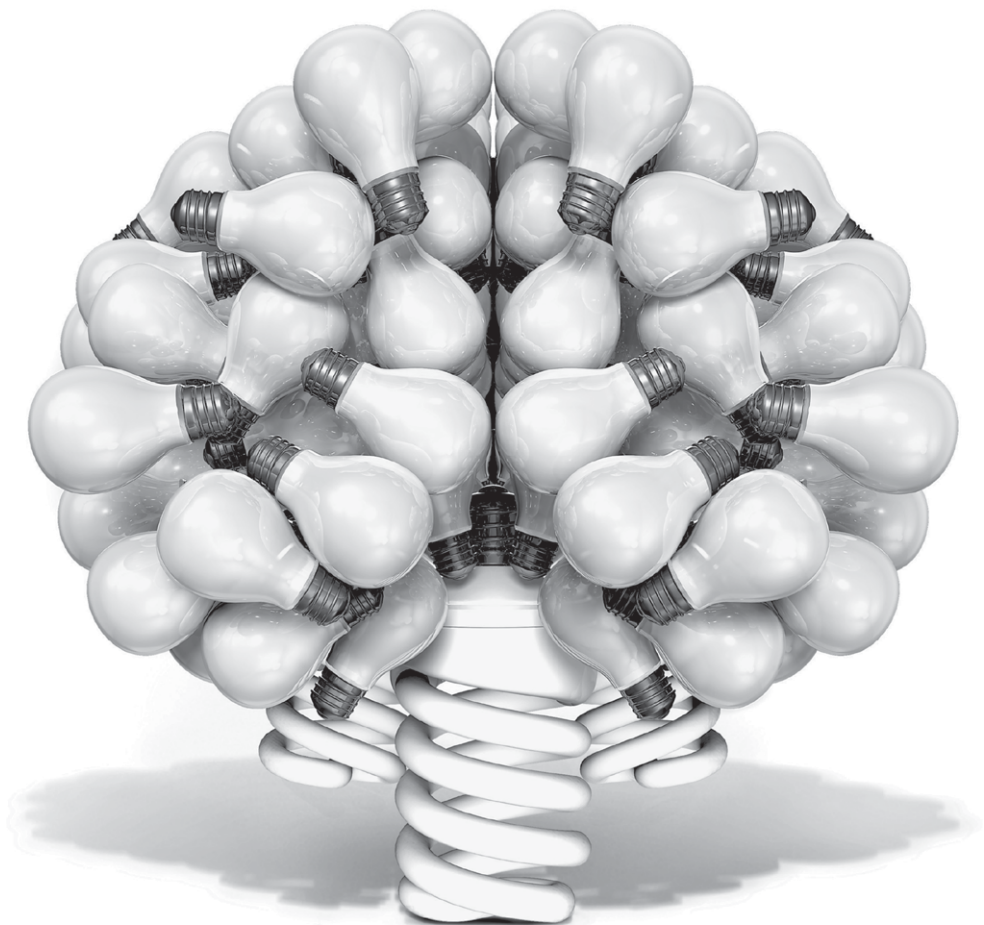


“Bolnik je naš navdih”

SANOFI ONKOLOGIJA



RAZMISLIMO



**BOEHRINGER INGELHEIM JE PREDAN RAZISKOVANJU
NOVIH SUBSTANČ NA PODROČJU:**

- INHIBICIJE ANGIOGENEZE TUMORJA
- INHIBICIJE SIGNALNE POTOI
- KONTROLE CELIČNEGA CIKLA

Samo za strokovno javnost

ONC 01/marec 2011

UKREPAJMO
ONKOLOGIJA BOEHRINGER INGELHEIM



Boehringer
Ingelheim

Novo, učinkovito zdravilo

za zdravljenje metastatskega raka prostate, odpornega na kastracijo pri odraslih bolnikih, z napredovalo obliko bolezni ali po osnovni kemoterapevtski shemi z docetakselom¹

V placebo-nadzorovani klinični raziskavi III. faze so imeli bolniki, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA® v kombinaciji z prednizonom:

- 35,4% manjše tveganje za smrt (HR=0,65)²
- 33% manjše tveganje za radiografsko potrjeno napredovanje bolezni²
- pomembno manj bolečin²
- primerljiv pojav neželenih učinkov kot v skupini, ki je prejela placebo²
- možnost jemanja zdravila na domu (peroralno zdravljenje),

Povrnjeno upanje

Zdravilo je v postopku pridobitve financiranja s strani ZZS.

SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE ZDRAVILA:

Ime zdravila: ZYTIGA® 250 mg tablete **Kakovostna in količinska sestava:** 250 mg abirateronacetata; pomožne snovi: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povdron, natrijev lavulsulfat, magnezijev stearat in koloidni silicijev dioksid. **Indikacije:** uporaba skupaj s prednizonom ali prednizonom za zdravljenje metastatskega raka prostate, rezistentnega na kastracijo pri odraslih bolnikih, z napredovalo obliko bolezni ali po osnovni kemoterapevtski shemi z docetakselom. **Odmernik:** priporočeni odmerek 1.000 mg (štiri 250 mg tablete v enem odmerku), 10 mg prednizona ali prednizolona/dan, najmanj dve uri po obroku. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic je potrebna previdnost. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah. **Posebna opozorila:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata < 50% ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba urediti hipertenzijo in odpraviti hipokallemijo. Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojave hude hepatotoksičnosti je treba z zdravljenjem prenehati in se ga ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovanim metastatskim rakom prostate (rezistentnim na kastracijo) lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji s glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1 mmol (oziroma 27,2 mg) natrija na odmerek (v štiri tabletah), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. **Interakcije:** zdravila se ne sme jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistih z majhno terapevtsko širino je potrebna previdnost. In vitro podatki kažejo, da je zdravilo substrat CYP3A4. Med zdravljenjem se uporabi močnih zaviralcev in induktorjev CYP3A4 izogibajte ali bodite še posebej previdni. **Nosečnost in dojenje:** Ženske, ki so noseče in ženske, ki bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokanja z zdravilom, nositi zaščitne rokavice. **Neželeni učinki:** periferni edemi, hipokallemija, hipertenzija, okužbe sečil, adrenalna insuficienca, hipertigliceridemija, srčno popuščanje, angina pectoris, aritmija, atrijska fibrilacija, tahikardija, hepatotoksičnost z zvišanimi vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina. **Imetnik dovoljenja za promet:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beersse, Belgija, Predstavnik v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp.Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 05.09.2011

Viri:

- ZYTIGA® – Povzetek glavnih značilnosti zdravila: 05. 09. 2011
- de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005.





ThermoBrite™

The Easy Solution for Automating
Your FISH Procedures



Safety

Quality

Speed

Efficiency



Abbott

A Promise for Life



M E D I S

Medis, d.o.o.
Brnčičeva 1, Ljubljana
www.medis.si

T: (01) 589 69 95
F: (01) 561 21 18

ERBITUX®

CETUKSIMAB



ERBITUX – izbira za izboljšano učinkovitost

- Za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke
- Za zdravljenje raka skvamoznih celic glave in vratu

Merck Serono Onkologija | ključ je v kombinaciji

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje (Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila)

Sestava: En ml raztopine vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protiteleso. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom KRAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno ter pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirate enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom KRAS ali kadar status KRAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih US NO-CTC), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja magnezija v serumu se pred in periodično med zdravljenjem priporoča določanje koncentracije elektrolitov. Če se pojavi sum na nevtropenijo, je potrebno bolnika skrbno nadzorovati. Potrebno je upoštevati kardiovaskularno stanje bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. **Interakcije:** Farmakokinetične značilnosti cetuksimaba ostanejo nespremenjene po sočasni uporabi enkratnega odmerka irinotekana, tudi farmakokinetika irinotekana je nespremenjena pri sočasni uporabi cetuksimaba. Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je povečala pogostost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostost hude levopenije ali hude nevtropenije. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, blag do zmeren mukozitis. Pogosti (≥ 1/100, < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzea, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija. **Datum zadnje revizije besedila:** januar 2012.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Merck d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si
www.merckserono.net

www.Erbitux-international.com

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck.





odprto

Novartis Oncology prinaša spekter inovativnih zdravil, s katerimi poskuša spremeniti življenje bolnikov z rakavimi in hematološkimi obolenji.

Ta vključuje zdravila kot so Glivec® (imatinib), Tassigna® (nilotinib), Afinitor® (everolimus), Zometa® (zoledronska kislina), Femara® (letrozol), Sandostatin® LAR® (oktreatid/i.m. injekcije) in Exjade® (deferasirops).

Novartis Oncology ima tudi obširen razvojni program, ki izkorišča najnovejša spoznanja molekularne genomike, razumskega načrtovanja in tehnologij za odkrivanje novih učinkovin.

 **glivec**
imatinib

 **Tassigna**
(nilotinib)

 **AFINITOR**
(everolimus) tablete

ZOMETAX
zoledronska kislina 

Femara
(letrozol)

 **Sandostatin® LAR**
oktreatid/ i.m. injekcije

 **EXJADE**
deferasirops

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

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

Samo za strokovno javnost.

NV-JA-08/11-SI

10101000011011010100101001001011010100
1010101010101010101010101010100101010
00100 **www.roche.si** 10101010010001010111
1001110110101000101010100101101010011000
1101010101010100101111010010010101011110
1011100 **www.onkologija.si** 10001001
001101010100101010010100101001110001010
101010101010101011101000100101010010010
001 **www.revmatoidni-artritis.si** 00
1001010101010000111101010100101000101
01110101000111111101001100101010101011
101111110 **www.anemija.si** 0101010
110100101010011000110101001010100110101001
00101 **www.accu-check.si** 01001010101010010
101010101010101011101000100101010010010
1010101010101010101010101010100101010

Na spletu najdete marsikaj...

Iščete klinične študije s področja onkologije, vas zanima kaj prinaša prihodnost na področju revmatologije, kaj so aktualne novice s področja zdravljenja anemije ali pa imate vprašanje za farmacevtsko družbo Roche? Na naših spletnih straneh smo za vas pripravili številne strokovne in zanimive informacije. Veseli bomo vašega obiska.



Roche farmacevtska družba d.o.o.
Vodovodna cesta 109, Ljubljana



Fragmin®

(dalteparin)

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

FRAGMIN 2.500 i.e., 5.000 i.e., 7.500 i.e., 10.000 i.e., 12.500 i.e., 15.000 i.e., 18.000 i.e. raztopina za injiciranje

Sestava in oblika zdravila: natrijev dalteparinat, raztopina za injiciranje, napolnjene injekcijske brizge po 2.500 i.e., 5.000 i.e., 7.500 i.e., 10.000 i.e., 12.500 i.e., 15.000 i.e., 18.000 i.e., ter ampule po 10.000 i.e. natrijevega dalteparinata. **Indikacije:** Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije. Nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju). Podaljšano zdravljenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom. Preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco. Preprečevanje venskih tromboembolij ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitve endoproteze kolka. Tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj. **Odmerjanje in način uporabe:** Hemodializa in hemofiltracija (glede na obstoj povečanega tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija s 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 5-10 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro. **Preprečevanje VTE ob kirurških posegih** (glede na velikost tveganja): na dan posega, 1-2 uri pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5 do 7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. **Načrtovane operacije kolka:** 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 4-8 ur kasneje. Možen je tudi kooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V pooperacijskem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1 do 2 uri pred operacijo, ampak mora v teh primerih med zadnjim odmerkom Fragmina in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom in odstranitvijo epiduralnega katetra. **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije:** 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presežati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. **Nestabilna bolezen koronarnih arterij:** 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan ali 7.500 i.e. dvakrat na dan. Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni. **Bolniki z omejeno mobilnostjo:** 5.000 i.e. enkrat na dan, na splošno 12 do 14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. **Bolniki z rakom:** 1. mesec apliciramo 200 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca apliciramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Prilagodite odmerek: S kemoterapijo povzročena trombocitopenija: uporabo zdravila je treba prekiniti (št. trombocitov < 50.000/mm³) ali odmerek zmanjšati (med 50.000 in 100.000/mm³) in nato znova uvesti v polnem odmerku (≥ 100.000/mm³). V primeru pomembne ledvične odpovedi je treba odmerek prilagoditi. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za natrijev dalteparinat, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin ali za katerokoli pomožno snov, akutna gastroduodenalna razjeda, možganska krvavitev, druge aktivne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, septični endokarditis, poškodbe in operacije na ČŽS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani le v primeru, če se dalteparin sočasno daje v visokih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Trombocitopenija in motnje trombocitov, huda jerna ali ledvična okvara, nenadzorovana hipertenzija, hipertenzivna ali diabetična retinopatija. Zdravljenje z visokimi odmerki dalteparina pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih stanjih s sumom na povečano tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematovov v primeru neuroaksialne anestezije ali spinalne punkcije. Hipokalciemija. Le zmerno podaljša čas strjevanja krvi. Kronična in akutna hemodializa. Ne sme se dajati intramuskularno. Pri sočasnem trombotičnem zdravljenju ni treba prekiniti zdravljenja s Fragminom, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Antitrombotiki, nesteroidna protivnetna zdravila, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, trombolitiki, dekstran, acetylsalicilna kislina, i.v. nitroglicerol, visoki odmerki penicilina, sulfipirazon, probencid, etakrinska kislina, citostatiki, kinin, antihistaminiki, digitalis, tetraciklini, tobačni dim in askorbinska kislina. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Dosedajne izkušnje niso pokazale nebehin dozkazov o poškodbah zarodka ali ploda ob zdravljenju matere z nizkomolekularnimi heparini. Majhne količine natrijevega dalteparinata prehajajo v materino mleko. Antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten, vendar naj se dalteparin v obdobju dojenja uporablja samo, če koristi za mater odtehtajo morebitno tveganje za dojenčka. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** Blaga trombocitopenija, krvavitve, prehodno zvišanje transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le v recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 20.5.2011

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

Zdravljenje metastatskega raka ledvičnih celic (mRCC), gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) in nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET)

trde kapsule
SUTENT[®]
sunitinibijev malat



BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg trde kapsule

Sestava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg sunitina (v obliki sunitinibijevega malata). **Indikacije:** Zdravljenje neizrežljivega in/ali metastatskega malignega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) pri odraslih, če zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ali neprenosljivosti ni bilo uspešno. Zdravljenje napredovalega in/ali metastatskega karcinoma ledvičnih celic (mRCC) pri odraslih. Zdravljenje neizrežljivih ali metastatskih, dobro diferenciranih nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), kadar gre za napredujočo bolezen pri odraslih (izkušnje z zdravilom Sutent kot zdravilom prve izbire so omejene). **Odmerjanje in način uporabe:** Terapijo mora ustvari zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravila za zdravljenje rakavih obolenj. **GIST in mRCC:** Priporočeni odmerek je 50 mg peroralno enkrat na dan, 4 tedne zapored; temu sledi 2-tedenski premor (Shema 4/2), tako da celotni cikel traja 6 tednov. **pNET:** Priporočeni odmerek je 37,5 mg peroralno enkrat na dan, brez načrtovanega premora. **Prilaganje odmerka:** Odmerke je mogoče prilagajati v povečanjih po 12,5 mg, upoštevaje individualno varnost in prenašanje. Pri GIST in mRCC dnevni odmerek ne sme presegati 75 mg in ne sme biti manjši od 25 mg; pri pNET je največji odmerek 50 mg na dan, z možnimi prekinitivnimi zdravljenji. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 je treba odmerke ustrezno prilagoditi. **Pediatrska populacija:** Uporaba sunitina ni priporočljiva. **Starejši bolniki (≥ 65 let):** Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti. **Obnova jetar:** Pri bolnikih z jetno okvaro razreda A in B po Child-Pughu prilagoditev odmerka ni potrebna; pri bolnikih z okvaro razreda C sunitinib ni bil preizkušen, zato njegova uporaba ni priporočljiva. **Okvara ledvic:** Prilaganje začnega odmerka ni potrebno, nadaljnje prilaganje odmerka naj temelji na varnosti in prenašanju pri posameznem bolniku. **Način uporabe:** Sutent se uporablja peroralno, bolnik ga lahko vzame s hrano ali brez nje. Če porabi vzeti odmerka, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Boleni kože in tiki:** obarvanje kože, bolečine/draženje v ustih. **Kravitve** v prebavih, dihalih, sečilih, možganih; najpogostejše epistaksa; krvavitve tumorja, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antikoagulantni, se lahko redno spremlja celotna krvna slika (trombociti), koagulacijski faktorji (PT / INR) in opravi telesni pregled. **Bolezni prebavil:** poleg navzee, diareje, stomatitisa, dispneje in bruhanja tudi resni zapleti (včasih s smrtnim izidom), vključno s perforacijo prebavil. **Hipertenzija,** povezana z zdravljenjem; pri bolnikih s hudo hipertenzijo, ki je ni mogoče urediti z zdravili, je priporočljivo začasno prenehanje zdravljenja. **Hematolesijske bolezni:** zmanjšanje števila nevtrofilcev, trombocitov, anemija. **Bolezni srca in ožilja:** srčno-žilni dogodki, vključno s srčnim popuščanjem, kardiomiopatijo in motnjami v delovanju miokarda, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Sunitinib povečuje tveganje za pojavi kardiomiopatije. **Podaljšanje intervala QT:** previdna uporaba pri bolnikih z znano anamnezo podaljšanja intervala QT, tistih, ki jemljejo antiaritmike, in tistih z relevantno, že obstoječo srčno boleznijo, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. **Insuli in arterijski tromboembolični dogodki;** arterijski včasih s smrtnim izidom. **Dogodki na dihalih:** dispneja, pleuralni izlivi; pljučna embolija ali pljučni edem; redki primeri s smrtnim izidom. **Moteno delovanje ščitnice:** bolnike je treba med zdravljenjem rutinsko spremljati glede delovanja ščitnice vsake 3 mesece. **Panreatitis,** tudi resni primeri s smrtnim izidom. **Hepatotoksičnost,** nekateri primeri s smrtnim izidom. **Delovanje ledvic:** primeri zmanjšane delovanja ledvic, odpovedi ledvic in/ali akutne odpovedi ledvic, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Fistula:** če nastane fistula, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. **Osteonekroza celjastic:** pri bolnikih, pri katerih naj bi bil opravljen večji kirurški poseg, je priporočljivo začasnica prekinitev zdravljenja s sunitinibom.

Osteonekroza celjastic: pri sočasni ali zaporednem dajanju zdravila Sutent in intravenskih difosfonatov je potrebna previdnost; invazivni zobozdravstveni posegi predstavljajo dodatni dejavnik tveganja. **Preobčutljivostni angioedem. Motnje okusanja. Konvulzije. Sindrom lize tumorja,** v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Okužbe:** hude okužbe z ali brez nevroproteje (okužbe dihal, sečil, kože in sepsa), vključno z nekaterimi s smrtnim izidom. **Meslebojno delovanje z drugimi zdravili:** (Studije so izvedli le pri odraslih). Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo sunitina v plazmi (ketokonazol, ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin ali sok grenivke). Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo sunitina v plazmi (deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, *Hypericum perforatum* oz. senjančevka). **Plošnost, nosečnost in dojenje:** Sutenta ne smemo uporabljati med nosečnostjo in tudi ne pri ženskah, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcije, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi tudi med zdravljenjem s Sutentom ne zasnojo. Ženske, ki jemljejo Sutent, ne smejo dojeti. Neuklinični izsledki kažejo, da lahko zdravljenje s sunitinibom poslabša plodnost samec in samic. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Sutent lahko povzroči omotico. **Neželeni učinki:** Najbolj resni neželeni učinki so odpoved ledvic, srčno popuščanje, pljučna embolija, predrtje črevesja in krvavitve (npr. dihal, prebavil, krvavitve tumorja). Najpogostejši neželeni učinki so: zmanjšana apetit, motnje okusa, hipertenzija, utrujenost, prebavne motnje (npr. driska, slabost, stomatitis, dispneja in bruhanje), sprememba barve kože/motnje pigmentacije in sindrom palmarno-planarne eritrodizestazije. Med najbolj pogostimi neželenimi učinki so hematološke motnje (nevtropenija, trombocitopenija in anemija). Ostali zelo pogosti neželeni učinki so: glavobol, epistaksa, bolečina v trebuhu/napihnjenost, zaprtje, glasovitost, izpuščaji, spremembe barve las, suha koža, bolečine v udih, vnetje sluznice, edem. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in zdajja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.3.2012

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855,
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana,
Letašilca 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

NAVODILA AVTORJEM

Predavatelji so dolžni pripraviti pregled predavane snovi, ki ga bomo izdali v zborniku Onkološkega vikenda. **Prispevke je treba poslati do 2. aprila 2012** v Word dokumentu ga. Ameli Duratović na e-naslov: aduratovic@onko-i.si. Organizacijski odbor si pridržuje pravico, da kadar je to potrebno, avtorjem predlaga vsebinske, slovnične in stilistične spremembe.

Raziskovanje v onkologiji

Namen sklopa je predstaviti udeležencem vseh poklicnih skupin vsebino in pomen raziskovanja v onkologiji, ki je izjemno pomemben del poslanstva OIL kot terciarne ustanove. Avtorji naj zato na pregleden in ne preveč podroben način predstavijo svoje področje. Med drugim moramo poudariti pomen dela vseh sodelujočih v raziskovanju, ne glede na njihov poklic oziroma njihovo vlogo. Želimo si, da bi s tem sklopom motivirali sodelavce za čim boljše sodelovanje v raziskovanju.

Priporočila za obravnavo kaheksije pri bolnikih z rakom

Poleg prispevkov predavateljev tega sklopa bodo v zborniku objavljene tudi same smernice oz. priporočila.

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

Janez Janko¹, Lojze Rome²

¹*Onkološki inštitut, Oddelek za tumorsko biologijo, Zaloška 2, 1105 Ljubljana,*

²*Pediatrična klinika, Oddelek za interno medicino, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana*

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

članki

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

poglavje v knjigi

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

knjiga

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

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

ISBN 978-961-6071-76-5



9 789616 071765