

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana

# **TRETJA ŠOLA PLJUČNEGA RAKA**

ZBORNIK

Onkološki inštitut Ljubljana, 16.11.2018

**Naslov:** Tretja šola pljučnega raka

**Uredniki:** Jasna But Hadžić, Karmen Stanič, Martina Vrankar

**Izdajatelj in založnik:** Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

**Organizacijski odbor:** Karmen Stanič, Martina Vrankar

**Strokovni odbor:** Karmen Stanič, Martina Vrankar, Nina Turnšek Hitij, Mojca Unk, Ana Lina Vodušek, Eva Čirić, Staša Jelerčič, Jasna But Hadžić

**Recenzent:** Barbara Šegedin

**Lektor:** Miha Knavs

**Oblikovanje:** Neža Jereb, JIN design

**Naklada:** 250 izvodov

**Natisnil:** TOP MARKETING Slovenija založba, d.o.o., Kamnik, november 2018

**Kraj in leto izdaje:** Ljubljana, 2018

Publikacija je brezplačna.

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

616.24-006(082)

ŠOLA pljučnega raka (3 ; 2018 ; Ljubljana)

Zbornik / Tretja šola pljučnega raka, Ljubljana, 16. 11. 2018 ; [organizator] Združenje za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva [in] Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki Jasna But Hadžić, Karmen Stanič, Martina Vrankar]. – Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2018

ISBN 978-961-6956-85-7

1. But-Hadžić, Jasna
  2. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za radioterapijo in onkologijo
  3. Onkološki inštitut (Ljubljana)
- 297129216



## V PRIPRAVI ZBORNIKA SO SODELOVALI:

asist. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med.

asist. mag. Špela Borštnar, dr. med.

doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Eva Ćirić, dr. med.

dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.

Nina Fokter Dovnik, dr. med.

izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med

dr. Blaž Grošelj, dr. med.

asist. dr. Matevž Harlander, dr. med.

Nežka Hribernik, dr. med.

Marija Ivanović, dr. med.

Staša Jelerčič, dr. med.

doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.

Anja Meden Boltežar, dr. med.

Jaka Ostrovršnik, dr. med.

Maja Pantar Ivanetič, dr. med.

asist. mag. Tanja Roš Opaškar, dr. med.

asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.

Nina Turnšek Hitij, dr. med.

mag. Mojca Unk, dr. med.

asist. dr. Ana Lina Vodušek, dr. med.

doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.

doc. dr. Katja Zaletel, dr. med.

## RECENZIJA

Prispevki so tematsko razdeljeni v dva sklopa. Prvi sklop obravnava epidemiologijo in osnove zdravljenja vseh stadijev pljučnega raka, drugi sklop pa je podrobneje posvečen imunoterapiji. Avtorji v prispevkih razčlenijo mehanizme delovanja zaviralcev kontrolnih točk, predvsem pa se posvetijo neželenim učinkom. Udeleženci se bodo lahko seznanili s prepoznavanjem in ukrepanjem pri širokem spektru neželenih učinkov, ki se precej razlikujejo od neželenih učinkov citostatikov. Znanje, ki ga bodo pridobili na letošnji šoli pljučnega raka, bo nedvomno dvignilo kakovost obravnave bolnikov s pljučnim rakom.

**doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.**





# KAZALO

- 9 UVODNIK
- 10 PLJUČNI RAK JE ŠE VEDNO NACIONALNI PROBLEM
- 13 VLOGA PULMOLOGA PRI DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA
- 17 URGENTNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU
- 23 PODPORNINA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM
- 26 ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ
- 30 ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNO NAPREDOVALEGA PLJUČNEGA RAKA
- 34 ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA PLJUČ
- 37 OSNOVE IMUNOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ
- 40 IMUNSKO POGOJENI PNEVMONITIS
- 43 PNEVMONITIS: PRIKAZ PRIMERA
- 45 NEFROLOŠKI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENA Z IMUNOTERAPIJO
- 49 PRIMER BOLNIKA Z RAZSEJANIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ,  
ZDRAVLJENIM Z IMUNOTERAPEVTIKOM PEMBROLIZUMABOM IN S SUMOM NA  
IMUNSKO POVZROČENO POSLABŠANJE LEDVIČNE FUNKCIJE
- 51 IMUNOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI NA KOŽI
- 54 REVMATOLOŠKI NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU RAKA Z IMUNOTERAPIJO
- 58 KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z AVTOIMUNSKO SISTEMSKO VEZIVNOTKIVNO  
BOLEZNIJO OB IMUNOTERAPIJI
- 60 NEVROLOŠKI IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI IN PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA
- 63 NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE RAKA NA ŠČITNICO
- 66 ENDOKRINOLOŠKI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z DURVALUMABOM IN  
PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA
- 69 NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE NA PREBAVILA IN OSTALI REDKEJŠI  
NEŽELENI UČINKI
- 74 PODPORNINI

## PROGRAM

- 7.30–8.45 **Registracija udeležencev**
- 8.45–9.00 Pozdravni nagovor: *doc. dr. Viljem Kovač, dr. med., strokovni direktor OI*  
**Pljučni rak je še vedno nacionalni problem**

### I. DEL **EPIDEMIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA, URGENTNA STANJA**

- 9.00–9.20 *asist. dr. Matevž Harlander, dr. med.*  
**Vloga pulmologa pri diagnostiki in zdravljenju pljučnega raka**
- 9.20–9.40 *doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.*  
**Urgentna stanja pri pljučnem raku**
- 9.40–10.00 *Maja Pantar Ivanetič, dr. med. in dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.*  
**Podporna in paliativna oskrba bolnika s pljučnim rakom**

• • • 10.00–10.30 Odmor za kavo • • •

### II. DEL **NAČINI ZDRAVLJENJA**

- 10.30–10.50 *asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.*  
**Zdravljenje zgodnjega raka pljuč**
- 10.50–11.10 *Eva Čirić, dr. med.*  
**Zdravljenje lokoregionalno napredovalega pljučnega raka**
- 11.10–11.30 *mag. Mojca Unk, dr. med.*  
**Zdravljenje razsejanega raka pljuč**
- 11.30–11.50 *Nina Turnšek Hitj, dr. med.*  
**Osnove imunoterapije pri zdravljenju raka pljuč**
- 11.50–12.00 **Razprava**

• • • 12.00–13.00 Kosilo • • •



### III. DEL **OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO**

- 13.00–13.20 *Marta Globočnik Kukovica, dr. med. in mag. Mojca Unk, dr. med.*  
**Imunsko pogojeni pnevmonitis**
- 13.20–13.30 *Nina Fokter Dovnik, dr. med., Marta Globočnik Kukovica, dr. med. in mag. Mojca Unk, dr. med.*  
**Pnevmonitis – prikaz primera**
- 13.30–13.50 *asist. mag. Špela Borštnar, dr. med.*  
**Nefrološki neželeni učinki zdravljenja z imunoterapijo**
- 13.50–14.00 *dr. Blaž Grošelj, dr. med. in asist. dr. Ana Lina Vodusek, dr. med.*  
**Primer bolnika z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč, zdravljenim z imunoterapevtikom pembrolizumabom ter s sumom na imunsko povzročeno poslabšanje ledvične funkcije**
- 14.00–14.30 *Nina Turnšek Hitij, dr. med. in Marija Ivanović dr. med.*  
**Imunoterapija in neželeni učinki na koži**
- 14.30–14.50 *Jaka Ostrovršnik, dr. med.*  
**Revmatološki neželeni učinki ob zdravljenju raka z imunoterapijo**
- 14.50–15.00 *Nežka Hribernik, dr. med. in mag. Mojca Unk, dr. med.*  
**Klinični primer bolnice z avtoimunsko sistemsko vezivnotkivno boleznijo ob imunoterapiji**
- • • 15.00–15.30 Odmor za kavo • • •
- 15.30–16.00 *asist. mag. Tanja Roš Opaškar, dr. med. in Staša Jelerčič, dr. med.*  
**Nevrološki imunsko pogojeni neželeni učinki in prikaz bolnika**
- 16.00–16.20 *asist. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med., doc. dr. Katja Zaletel dr. med. in izr. prof. dr. Simona Gabersček, dr. med.*  
**Neželeni učinki imunoterapije raka na ščitnico**
- 16.20–16.30 *Anja Meden Boltežar, dr. med. in doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.*  
**Endokrinološki neželeni učinki zdravljenja z durvalumabom – prikaz primera**
- 16.30–16.50 *doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.*  
**Neželeni učinki imunoterapije na prebavila in ostali redkejši neželeni učinki**
- 16.50–17.00 **Razprava**
- 17.00 Zaključek šole, pozdravni govor, zahvale in izdaja potrdil





## UVODNIK

Pljučni rak še vedno predstavlja veliko breme družbe tako pri nas kot v svetu, in to kljub izjemnemu napredku v zadnjih letih in novim spoznanjem na področju diagnostike ter zdravljenja. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije bomo leta 2018 v svetu zabeležili dobra dva milijona novo zbolelih in 1,76 milijona smrti zaradi raka pljuč. V Sloveniji je pljučni rak po pogostnosti med vsemi vrstami raka na tretjem mestu pri moških in na četrtem mestu pri ženskah. Delež žensk med bolniki s pljučnim rakom narašča – od ene četrtnine vseh leta 2013 je leta 2015 predstavljal skorajda tretjino. Leta 2015 je na novo zbolelo 1.438, umrlo pa 1.205 ljudi, kar je več kot zaradi raka dojke in črevesa skupaj. Petletno preživetje vseh bolnikov s pljučnim rakom je v letih od 2011 do 2015 naraslo na skromnih 16,6 odstotka, v predhodnem petletnem obdobju je bila ta vrednost 13,5 odstotka.

Napredek pri zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom se z zamikom in le počasi kaže tudi v izboljšanju preživetja, pričakovanja za prihodnost pa so velika. Imunoterapija predstavlja nov mejnik v onkologiji in vstopa z velikimi koraki na vsa področja onkološkega zdravljenja. Obravnava bolnikov s pljučnim rakom se je po drugi šoli pljučnega raka pred dvema letoma preoblikovala in v prihodnosti je pričakovati še hitrejši razvoj in več možnosti za nove načine zdravljenja. Število bolnikov, ki so zdravljeni z imunoterapijo, se povečuje, s tem pa tudi delež bolnikov, pri katerih se bodo pojavili neželeni učinki. V zadnjih letih smo pridobili nove izkušnje zdravljenja z imunoterapijo, in sicer tako z nenavadnimi odzivi na imunoterapijo kot z neželenimi učinki. Ti so popolnoma drugačni od teh, ki smo jih bili vajeni pri dosednji onkološki terapiji, njihovo obvladovanje pa lahko zahteva sodelovanje drugih specialistov.

Tretja šola pljučnega raka je posvečena prepoznavanju in zdravljenju neželenih učinkov imunoterapije. V prvem sklopu predavanj predstavljamo novosti glede diagnostike, zdravljenja urgentnih stanj in paliativne oskrbe. Sledi pregled zdravljenja bolnikov v različnih stadijih raka pljuč z vsemi novostmi, ki smo jim priča zadnja leta. Tretji in najobsežnejši sklop je posvečen obvladovanju neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo, ki so predstavljeni s primeri bolnikov. Povabili smo specialiste drugih strok, ki osvetlujejo vzroke za nastanek, hitro prepoznavanje in ustrezno ukrepanje v primeru specifičnih neželenih učinkov imunoterapije.

Znanje, izkušnje in sodelovanje med bolnikom, onkologom, različnimi specialisti in – najpomembneje, družinskim zdravnikom, omogočajo najboljšo obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, kar je v dobi imunoterapije še poseben izziv.

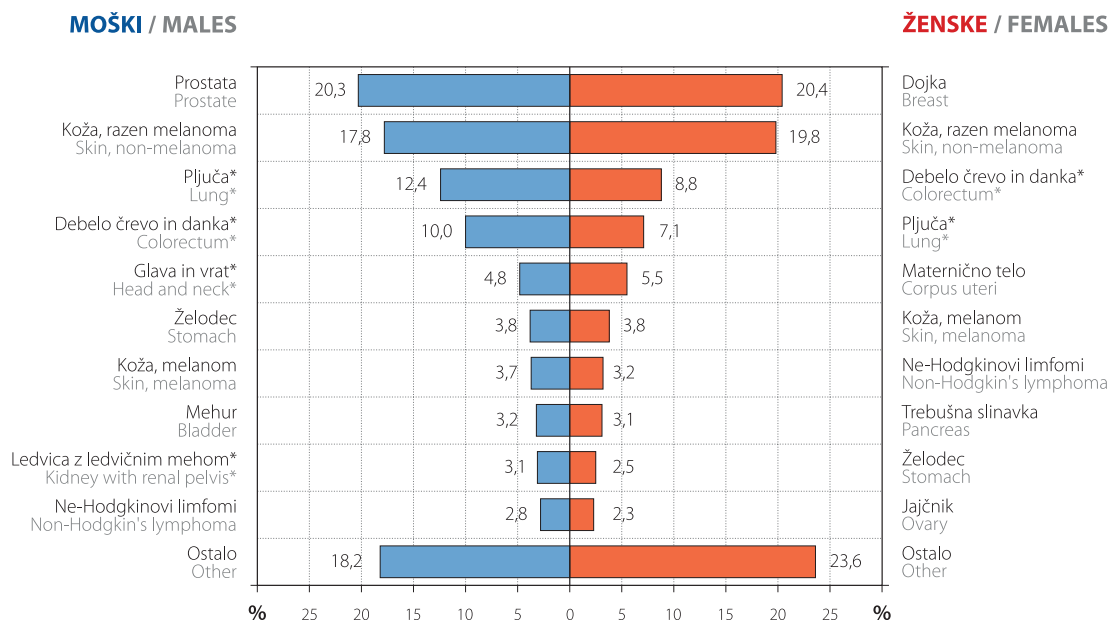
**Martina Vrankar**

# PLJUČNI RAK JE ŠE VEDNO NACIONALNI PROBLEM

Viljem Kovač

Onkološki inštitut Ljubljana

Pljučni rak je pogosta bolezen in v svetovnem merilu veliko breme za zdravstveni sistem. Na svetu za to boleznijo letno zboli več kot dva milijona ljudi in povzroči 1,7 milijona smrti, s čimer predstavlja najpogostejši onkološki vzrok umrljivosti. Tudi v Sloveniji je pljučni rak veliko breme. Leta 2015 je bila incidenca 1434 novih bolnikov, kar ga po pogostnosti uvršča na tretje mesto onkoloških bolezni pri moških in na četrto mesto pri ženskah (slika 1). Po podatkih registra raka že nekaj let opazujemo umirjanje incidence pri moških. Incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških se je večala vse do začetka devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri vrednosti okoli 90/100.000, pri ženskah pa žal še vedno narašča.



**Slika 1.** Najpogostejša mesta raka in njihov odstotni delež po spolu in pri obeh spolih skupaj, Slovenija 2015 (vir: Register raka Republike Slovenije; 2018)

Pljučni rak je še vedno najpogostejši onkološki vzrok smrti celokupno pri moških, pri ženskah je na tretjem mestu – za rakoma dojke in debelega črevesja. Petletno preživetje v vseh stadijih bolezni skupaj je 16,6-odstotno (v letih 2011–2015), pred tem pa je bilo 13,5-odstotno (2006–2010), kar bi lahko šlo na račun zgodnejšega odkrivanja raka in tudi uspešnejšega zdravljenja.



Vendar ta vpogled kaže, da je breme pljučnega raka v Sloveniji še vedno nacionalni problem in še vedno velik izziv, kako to breme zmanjšati.

## PRIMARNA PREVENTIVA

Tveganje, da bo človek zbolel za pljučnim rakom, je pri kadilcih od 8 do 30-krat večje. Drugi etiološki dejavniki so poleg pasivnega kajenja manj pomembni (poklicne bolezni). V Sloveniji aktivno kadi vsak četrti prebivalec, star vsaj 15 let. Nova, restriktivnejša zakonodaja, ki smo jo sprejeli leta 2017, je vsaj delno učinkovita, kar kažejo izkušnje iz drugih držav. Seveda pa samo z zakonodajo ne moremo ustvariti družbe brez tobaka, družbe, v kateri bi kadilo manj kot pet odstotkov prebivalstva. Potrebni so dodatni programi ozaveščanja ter aktivacija zaposlenih v zdravstvu in šolstvu na vseh ravneh. Prenehanje kajenja je koristno za zdravje, in sicer ne glede na trajanje kajenja. Najučinkovitejše pa je preprečevanje razvade kajenja. Prepoznavanje pljučnega raka kot poklicne bolezni nam bo dodatno pomagalo, da bomo v večji meri pozorni na morebitno izpostavljenost karcinogenom na delovnem mestu.

## SEKUNDARNA PREVENTIVA

Izvajamo jo lahko s presejanjem, ki mora biti preprosto, poceni in uporabno pri ciljni populaciji. Doseči moramo zmanjšanje umrljivosti zaradi bolezni, ki jo presejamo.

Poznanih je veliko randomiziranih raziskav, ki so uporabljale preiskave z nizkodoznim CT. Najodmevnejši sta ameriška raziskava NLST (National Lung Screening Trial), ki je pokazala 20-odstotno zmanjšanje umrljivosti, in evropska raziskava NELSON, ki je zabeležila zmanjšanje umrljivosti za 26 odstotkov. Rezultate so dosegli z vključevanjem bolnikov z visokim tveganjem za pljučnega raka.

Seveda pa takšno presejanje spremlja izjemno veliko težav. Zahteva posebej izobražene diagnostike, veliko aparatov, prinaša finančno obremenitev in ne nazadnje veliko tveganje za nepotrebne operacije. Za zdaj to vrsto presejanja izvajajo samo v ZDA, poročajo pa o nizki stopnji vključevanja (dva odstotka). Drugje po svetu, tudi v Evropi, poteka presejanje samo v obliki kliničnih raziskav in je vpeljava programa še vedno vprašljiva.

Dodatni biološki označevalci v krvi (CEA, Cifra 21-1, CA 125 in Pro-SFTPB), ki so jih uporabili v raziskavi INTEGRAL, so premalo specifični in senzitivni. Njihovo vrednost v kombinaciji s CT-jem še raziskujejo.

Druge presejalne preiskave, kot sta fluorescentna bronhoskopija in pregled sputuma, v preteklosti niso pokazale vpliva na preživetje.

## ZAKLJUČEK

Kljub velikanskim naporom smo 5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v zadnjih letih izboljšali le za tri odstotke. Tako so novi preventivni programi, še boljše dostopna pulmološka obravnava in pa nova obetavna zdravljenja izzivi, s katerimi se – to lahko trdimo z vso mero objektivnosti – smelo spopadamo.

## LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 0: 1–31. [Epub ahead of print].
2. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2018.
3. Koprivnikar H, Zorko M, Drev A, et al. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. [Elektronski vir]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015. Dostopno na [http://www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/uporaba\\_tobaka\\_alkohola\\_in\\_drog.pdf](http://www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/uporaba_tobaka_alkohola_in_drog.pdf).
4. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI). [Elektronski vir]. Uradni list 2017; p. 1307. Dostopno na <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2017-01-0404?sop=2017-01-0404>.
5. Paci E. The narrow path to organized LDCT lung cancer screening programs in Europe. *J Thorac Dis* 2018; 10: 4556–64.





# VLOGA PULMOLOGA PRI DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Matevž Harlander

Univerzitetni klinični center Ljubljana

## UVOD

Pljučni rak je pogosta bolezen, za katero v Sloveniji letno zbolijo okoli 14.000 ljudi. Bolezen je pri več kot polovici bolnikov (ki imajo pogosto več sočasnih bolezni) odkrita, ko je že razsejana, zato je preživetje slabo. Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom, diagnosticiranih v obdobju med letoma 2011 in 2015, je bilo 14,6 odstotka pri moških in 20,8 odstotka pri ženskah. Pomembno je, da poskusimo odkriti nove bolnike čim prej, kar pa je brez dobrega primarnega zdravstva nemogoče. Bolnika s pljučnim rakom najpogosteje odkrije osebni zdravnik, bodisi ker posumi na to bolezen zaradi kliničnih znakov, bodisi je bolezen odkrita naključno ob slikanju pljuč zaradi drugih razlogov. Dostop do primarnega in specialističnega zdravstva je pomemben dejavnik zgodnjega odkritja pljučnega raka. To trditev ilustrirajo podatki iz registra raka, po katerem največ primerov omejene bolezni odkrijemo v osrednjeslovenski regiji (19,3 odstotka), najmanj pa v pomurski (samo 11 odstotkov), kar sovпада s številom zdravnikov na prebivalca. Dober dostop bolnika do zdravnika in njegova pozornost za bolnikove težave (še posebej, če pri bolniku prepozna dejavnike tveganja) imata lahko pomemben vpliv na izhod bolezni. Ob postavljenem sumu na pljučnega raka je torej indicirana napotitev k pulmologu – bolnike je treba usmerjati v centre, kjer sta na voljo ustrezno znanje in diagnostična oprema za celovito obravnavo.

## DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Diagnostično obravnavo novoodkritega bolnika s sumom na pljučnega raka vodi pulmolog. Obravnavo bolnika s pljučnim rakom mora biti čim hitrejša. Čeprav ni raziskav, ki bi opredelile idealno časovno okno, se pogosto pojavlja mnenje, naj čas od prve razpoznavne simptomov in znakov pa do zaključka izhodiščne diagnostične obravnave ne bi presegal šest tednov. Cilji začetne diagnostične obravnave so: opredeliti razširjenost bolezni, izbrati ustrezno mesto in način za histološko (ali, če to ni mogoče, citološko) opredelitev raka, oceniti sočasne bolezni, ki vplivajo na izbor načina zdravljenja, in informirati bolnika o bolezni ter možnosti zdravljenja. Hkrati z diagnostično obravnavo pogosto začnemo tudi že s simptomatičnim zdravljenjem (bolečina, oskrba plevralnega izliva ...). Ustrezen center za obravnavo pljučnega raka mora biti sposoben dosegati vse cilje oziroma mora imeti vzpostavljeno pot do dodatne obravnave v drugi ustanovi, če je to potrebno.

Prva ocena bolnikovega stanja je sestavljena iz anamneze, statusa, laboratorijskih preiskav, preiskave pljučne funkcije in rentgenograma pljuč v dveh projekcijah. Pozorni smo na simptome in znake, ki so bili lahko tudi vzrok za napotitev v obravnavo. Simptomi so lahko posledica lokalnega efekta tumorja, širjenja bolezni ali pa gre za paraneoplastični sindrom. Najpogostejši prvi simptomi so kašelj (55 odstotkov), zadihanost (45 odstotkov), bolečina (38 odstotkov) in hujšanje (36 odstotkov). Razpoznati moramo tudi sindrom zgornje votle vene in Pancoastov sindrom.

Kadar so rentgenske spremembe sumljive za pljučni tumor, je treba opraviti preiskavo CT prsnega koša s kontrastnim sredstvom, ki jo tipično razširimo še s CT-jem zgornjega trebuha in CT-jem glave, saj je pljučni rak vzrok kar za 50 odstotkov metastatskih lezij v možganih. Na tak način je obravnava učinkovitejša, bolniku pa se aplicira kontrastno sredstvo le enkrat. S CT preiskavami že dobro opredelimo razširjenost bolezni. Kadar ne gre za metastatsko bolezen, je treba opraviti tudi PET-CT, ki lahko dodatno vpliva na odločitev o mestih biopsij/punkcij in lahko tudi nadomesti nekatere druge zamejitvene preiskave (npr. CT trebuha). Idealno bi ga bilo zato opravljati že pred začetkom invazivnejših preiskav, toda pri nas to zaradi omejenega dostopa do preiskave še vedno ni mogoče. Občasno moramo za izključevanje zasevkov v oddaljenih organih uporabiti še druge slikovne metode (npr. MRI možganov).

Po opravljenih slikovnih preiskavah izberemo ustrezno metodo za histološko (citološko) opredelitev. Diagnozo največkrat postavimo z bronhoskopijo, s katero lahko pridobimo histološki material. Z bronhoskopom, opremljenim z ultrazvočno napravo (EBUS), lahko tudi opravimo punkcije hilarnih in mediastinalnih bezgavk, kar je del zamejitvenih preiskav pri bolnikih z nemetastatsko boleznijo. Če sprememba ni dosegljiva endoskopsko, se lahko opravi (navadno CT-vodena) pectorakalna punkcija spremembe. Diagnozo lahko postavimo tudi s punkcijo plevralnega izliva, povečane periferne bezgavke ali metastaze (npr. jetrne). Za postavitev diagnoze je redko potreben kirurški poseg.

Iz pridobljenih vzorcev je treba opredeliti tip karcinoma (izključiti, da ne gre za metastazo drugega malignoma) in določiti napovedne markerje. Zlasti slednje je v zadnjem obdobju postalo bistveno, saj so na voljo čedalje večje možnosti sistemskega zdravljenja.

Velja omeniti še, da če že prva ocena bolnika kaže, da ni primeren kandidat za radikalne vrste zdravljenja (slaba pljučna funkcija, napredovale srčno-žilne bolezni, slabo stanje zmogljivosti ...), široka in agresivna diagnostika ni primerna, saj za bolnika pomeni le tveganje, ne prinaša pa koristi.

### **Interventni in paliativni pulmološki posegi pri bolniku s pljučnim rakom**

Pri poteku pljučnega raka se v prsnem košu lahko pojavi več zapletov. Težave najpogosteje povzročajo zajetje velikih dihalnih poti in zasevki na plevri s plevralnim izlivom.

Kadar tumorska rašča vdira v velike dihalne poti (v sapnik ali v glavna bronha), lahko pri nekaterih bolnikih dihalno pot sprostimo z endoskopskim posegom. Pogoj za uspešen poseg



sta viabilno bronhialno drevo in normalna pljuča za obstrukcijo. Pri tem lahko uporabimo mehansko odstranjevanje tumorja z rigidnim bronhoskopom, laser, argon plazma koagulator ali krioterapijo. V izbranih primerih lahko v sapnik oziroma bronh vstavimo tudi stent. Razbremenjevanje dihalnih poti je najbolj smiselno, kadar je del multimodalnega zdravljenja (navadno sledi kemo- in radioterapija).

Pomemben vzrok simptomatike pri bolnikih s pljučnim rakom je tudi plevralni izliv. Opravimo lahko razbremenilno plevralno punkcijo, ki pa ni trajna rešitev. Primerna je za bolnike s slabšim stanjem zmogljivosti, ki imajo kratko pričakovano preživetje. Običajno lahko odstranimo do 1,5-litra tekočine, če prej ne pride do simptomov (bolečina v prsnem košu, kašelj), ki kažejo na čezmeren padec intraplevralnega pritiska. Drugi možnosti sta plevrodeza s smukcem in vstavitve trajnega plevralnega katetra. Plevrodezo lahko opravimo pri bolnikih, pri katerih lahko z odstranitvijo plevralnega izliva dosežemo zadostno razpetje pljuč (ni ujetih pljuč). Slabost plevrodeze je, da gre za bolnišnični poseg in da v do 30 odstotkih ni uspešna. Alternativa je vstavitve trajnega plevralnega katetra, ki je ambulantni poseg in primeren tudi za bolnike z ujetimi pljuči. Slabost je stalna prisotnost katetra in s tem možnost okužbe (empiem) in potreba po rokovanju s sistemom v domačem okolju. Pri daljši uporabi trajnega plevralnega katetra pride do spontane plevrodeze pri tretjini do polovici primerov in lahko kateter odstranimo. Raziskave kažejo, da sta obe metodi zdravljenja pri lažšanju težav primerljivi.

## ZAKLJUČEK

Pulmološka obravnava je začetek multidisciplinarne obravnave bolnika s pljučnim rakom. Njen bistveni del je oceniti sposobnost bolnika za zdravljenje, ugotoviti začetni stadij bolezni in zagotoviti natančno histološko ali citološko diagnozo. Pozneje se v obravnavo bolnika pulmolog vključuje z interventnimi posegi.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, 2018.
2. Triller N. Rak pljuč v Sloveniji in kakovost obravnave teh bolnikov. In: Triller N., ed. Zbornik sestanka: kardiovaskularne bolezni in rak pljuč. Zbornik srečanja Zveze pnevmologov Slovenije. 2010 december 10.–11.; Laško, Slovenija. Zveza pnevmologov Slovenije; 2010.
3. Ost DE, Yeung S-CJ, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May; 143(5 Suppl): e121S–41S.
4. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015 Mar; 87(2): 193–200.
5. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 31, 2015).

6. Nichols EM, Patchell RA, Regine WF, et al. Palliation of Brain and Spinal Cord Metastases. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA and Brady LW, ed. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. 1766–1778.
7. Guibert N, Mazieres J, Marquette C-H, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015 Sep; 24(137): 378–91.
8. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, et al. The Relationship of Pleural Pressure to Symptom Development During Therapeutic Thoracentesis. *Chest*. 2006 Jun; 129(6): 1556–60.
9. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. American Medical Association; 2017; 318(19): 1903–12.



# URGENTNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU

Jasna But Hadžić

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Nenadno poslabšanje stanja in obisk urgentne ambulante je pri bolnikih z aktivnim rakom pljuč zelo pogost. Ob številnih težkih simptomih, ki jih imajo bolniki z napredovalo boleznijo, je včasih težko oceniti, katera stanja so razrešljiva v domačem okolju, katera potrebujejo obravnavo na sekundarnem in katera na terciarnem nivoju. Pravih urgentnih stanj (ang. emergency) pri katerih je potrebno takojšnje ukrepanje, je malo (< 5 odstotkov), bistveno pogosteje pa se srečujemo s stanji, ki lahko vodijo v življenjsko ogroženost (ang. urgency) in potrebujejo zdravljenje, včasih pa le simptomatsko podporo pri paliativnih bolnikih.

**Preglednica 1:** Onkološka urgentna stanja.

Emergency = takojšnji ukrepi	Urgency = hitri ukrepi
Kompresija hrbtenjače	Sindrom zgornje vene kave
Tamponada srca	Obstrukcija dihal
Možganska herniacija	Možganski zasevki
Motnje elektrolitov ( $\uparrow$ Ca, $\downarrow$ Na)	Globoka venska tromboza
Sindrom hitrega razpada tumorja	Pljučna embolija
Masivne hemoptize	Hemoptize
Febrilna nevtropenija	Anemija/dehidracija
Epileptični status	Epileptični napad

## SRČNO-ŽILNI ZAPLETI

### Perikardialni izliv in tamponada srca

Pri kar tretjini bolnikov s pljučnim rakom je pri avtopsiji v perikardialnem prostoru prisotna tekočina, ki je lahko neposredna posledica zasevkov ali motenega odtoka limfe. Počasen in manjši izliv je običajno asimptomatski, ob hitrem nabiranju tekočine pa visok perikardialni tlak

ovira diastolično polnjenje srca in povzroči padec utripnega volumna. Prisotne so utrujenost, dispneja, palpitanje in ortostatska hipotenzija. Pri pregledu ugotavljamo tahikardijo, polne vratne vene, tihe tone, periferni edem in paradoksn pulz. Pri velikem izlivu se lahko razvije tamponada srca s prizadetostjo bolnika, hipotenzijo in šokom. Diagnozo postavimo z UZ srca. Bolniki s tamponado srca potrebujejo takojšnjo perikardiocentezo, pri hemodinamsko nepomembnih izlivih pa je ta potrebna za citološki pregled izliva.

### Venska trombembolija

Bolniki s pljučnim rakom, še posebej žleznim, so zaradi delovanja tumorja, sistemske terapije in sočasnih bolezenskih stanj visoko ogroženi za razvoj globoke venske tromboze (GVT) in pljučne trombembolije, ki sta na drugem mestu med vzroki smrti pri razširjeni bolezni. Distalno od prizadete žile se razvije oteklina (noga, roka, rama ali obraz), strdek pa potrdimo z UZ dopplersko preiskavo. Pri potovanju strdkov v pljučne žile se razvijejo nenadna dispneja, bolečina, suh kašelj in lahko hemoptize. Za potrditev pljučne trombembolije opravimo CT angiografijo. Bolnike v akutni fazi zdravimo s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, ob veliki nevarnosti krvavitve pa se odločimo za vstavev filtra v veno kavo.

### Sindrom zgornje vene kave (SZVK)

Nenadna obstrukcija zgornje vene kave zaradi tromba ali pritiska tumorja povzroči zmanjšanje venskega priliva in posledično utripnega volumna srca. Že v nekaj urah se lahko razvijejo kolaterale, ki zagotovijo hemodinamsko stabilnost. Visok venski tlak povzroči intersticijski edem grla in zvišan intrakranialni tlak, ki lahko vodi v možgansko herniacijo in smrt. Večinoma SZVK nastane počasi, ni neposredno smrtno nevaren in se kaže z oteklino obraza, ram in rok, glavobolom, dispnejo in hripavostjo. Motnje vida, vrtoglavica in mentalne motnje so znaki težje stopnje z zvišanim intrakranialnim tlakom. Za postavitev diagnoze potrebujemo CT prsnega koša in cito/histološko potrjeno bolezen (običajno z bronhoskopijo). Pri smrtno nevarni obliki bolezni je potrebna vstavev endoluminalnega stenta, blažje oblike pa običajno zdravimo z obsevanjem, s katerim dosežemo zmanjšanje simptomov v 72 urah. Kemosenzitivne tumorje (drobnocelični rak) lahko zdravimo s kemoterapijo, ki učinkuje pri večini bolnikov v enem tednu. Bolnikom za čas od diagnostike pa do učinka terapije za lajšanje simptomov predpišemo kortikosteroide in diuretike. Zaradi visoke verjetnosti tromboze v veni predpišemo nizkomolekularni heparin.

## NEVROLOŠKI ZAPLETI

### Maligna kompresija hrbtenjače

Mehkotivni zasevki na področju hrbtenice lahko povzročijo pritisk na hrbtenjačo in posledično parezo/plegijo, ki pomembno vpliva na bolnikovo kakovost življenja. Prvi simptomi so običajno bolečina, nato se pojavijo mišična oslabelost, motnje čutenja in motnje pri odvajanju vode/blata. Pri sumu na maligno kompresijo hrbtenjače je čas ključnega pomena za uspeh zdravljenja. Nevrolog oceni raven pritiska na hrbtenjačo, nato se opravi MRI



prizadetega dela hrbtenice. Bolniku se takoj predpišejo kortikosteroidi v visokih odmerkih, običajno deksametazon (8 mg/8 h). Pri manjši prizadetosti hrbtenjače (eno področje), prognozi preživetja > 3 mesece in trajanju simptomov < 48 ur je prednostno zdravljenje kirurška dekompresija s pooperacijskim obsevanjem, v nasprotnem primeru pa je primarno zdravljenje obsevanje. Pri več kot polovici bolnikov dosežemo povrnitev zmožnosti hoje, če začnemo obsevati v 48 urah po pojavu prvih simptomov.

### Zapleti možganskih zasevkov

Pri več kot tretjini bolnikov pljučni rak zaseva v centralno živčevje (CŽS). Simptomi so odvisni od lokacije, velikosti in števila zasevkov ter obsežnosti pridruženega edema. Pojavijo se lahko glavobol, slabost in bruhanje, motnje mišljenja, govora, vida, motorike, sensorike, ravnotežja ... Diagnoza temelji na preiskavah CT in MRI CŽS. Zdravljenje obsega obsevanje celotne glave pri številnih zasevkih, ciljano visokodozno obsevanje/operacija pri posameznih zasevkih ali simptomatsko zdravljenje. Urgentno ukrepanje je potrebno pri zvišanem intrakranialnem tlaku (s herniacijo/brez nje). Takrat predpišemo iv. deksametazon (običajno 8 mg/8 h) v kombinaciji z ozmotskimi zdravili (manitol), včasih pa je mogoče opraviti tudi kirurško dekompresijo, če je vzrok ena večja lezija. Epileptični status zdravimo že na terenu z diazepamom in midazolamom, bolniki pa nato potrebujejo trajno zaščito z antiepileptiki. Masivna krvavitev v možgansko metastazo je redke smrtne nevarne zaplet, ki ga rešujemo z nevrokirurško intervencijo in antiedematozno terapijo.

## METABOLNI ZAPLETI

### Hiperkalcemija

Najpogostejši vzrok zvišanega serumskega kalcija pri bolnikih s pljučnim rakom je destrukcija kosti zaradi osteolitičnih kostnih zasevkov. Povečano izplavljanje kalcija iz kosti pa je lahko tudi posledica delovanja različnih tumorskih citokinov v sklopu paraneoplastičnega sindroma. Zvišan kalcij se kaže z mišično oslabelelostjo, utrujenostjo, zaprtjem, bolečinami v trebuhu in anoreksijo. Pri višjih vrednostih pride do motnje v delovanju ledvic, pri še višjem dvigu (> 3 mmol/l) pa do nevrokognitivnih motenj (halucinacije, psihoza, somnolenca, koma). Bolnikom predpišemo infuzijo tekočin in diuretike, s čimer pospešimo kalciumo. Specifično zdravljenje zajema terapijo z bifosfonati ali denosumabom ter kemoterapijo pri paraneoplastičnem sindromu drobnoceličnega raka pljuč.

### Hiponatriemija

To je najpogostejša motnja elektrolitov pri bolniku s pljučnim rakom. Vzroki so lahko neposredno rakavobolezen, pridružena stanja in specifično zdravljenje ali pa nastane v povezavi s sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH) pri drobnoceličnem raku pljuč. Običajno ni smrtno nevarna in v večini primerov je asimptomatska. Znaki in simptomi so v prvi meri nevrološki zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka. Utrujenosti, slabosti in bruhanju lahko sledijo epileptični napadi, zmedenost in koma. Zdravljenje vključuje

omejitev vnosa tekočin, počasno nadomeščanje natrija in drugih elektrolitov ter specifično onkološko zdravljenje (kemoterapija pri drobnoceličnem raku).

### Sindrom hitrega razpada tumorja

Pri hitrem razpadu tumorskih celic se v krvni obtok sprostijo proteini, nukleinske kisline in metaboliti rakavih celic, ki povzročijo akutni smrtno nevaren metabolni sindrom, ki pa je pri pljučnem raku redek. Hiperurikemija, hiperfosfatemija in hiperkaliemija povzročijo acidozo, hipokalciemijo, ledvično odpoved, motnje srčnega ritma in nevrokognitivne motnje. Znaki in simptomi so nespecifični s slabostjo, bruhanjem, retenco urina, edemi, mišičnimi krči ... Potrebni so skrben nadzor bolnika, obilna hidracija, iv. korekcija elektrolitov, uporaba diuretikov in alopurinol.

## RESPIRATORNI ZAPLETI

### Dispneja in respiratorna insuficienca

Težko dihanje (dispneja) je najpogostejši vzrok obravnave rakavih bolnikov v urgentni ambulanti. Pri diagnostiki dispneje je najpomembnejša anamneza, s katero ugotovimo hitrost nastanka dispneje in druge simptome/znake, kot so pridružena bolečina, poslabšanje pri ležanju na hrbtu ali boku, suh ali produktiven kašelj, otekanje, morebitna vročina, prejeta zdravljenje ... Pri fizikalnem pregledu lahko odkrijemo neslišno dihanje, zamolkline, poke, piske, stridor ... Opraviti moramo kontrolo krvne slike, EKG in Rtg pc, če pa vzrok še vedno ni jasen, še CT prsnega koša. Vzroki za dispnejo so lahko neposredni: maligni plevralni izliv, obstrukcija z atelektazo ali postobstruksijsko pljučnico, perikardialni izliv, SZVK, karcinomski limfangiitis. Posredni vzroki so pnevmonitis po obsevanju ali sistemskem zdravljenju, elektrolitske motnje, tromboembolija ... Ker imajo pljučni bolniki tudi številne pridružene bolezni, je treba izključiti tudi kardiovaskularne vzroke (npr. srčno popuščanje) in pulmonalne vzroke (npr. poslabšanje KOPB). Dispnejo zdravimo simptomatsko s kisikom, včasih tudi ob normalni saturaciji. S kortikosteroidi ugodno vplivamo na simptome karcinomskega limfangiitisa, pnevmonitisa in maligne obstrukcije. Pri bronhospazmu so učinkoviti bronhodilatatorji, z opiodi pa zmanjšamo subjektivni občutek težkega dihanja. Vzročna terapija dispneje v urgentni ambulanti zajema izpraznilno punkcijo plevralnega izliva, ki običajno omogoči takojšnje olajšanje dihanja. Pri pogostih plevralnih punkcijah bolnika napotimo na plevrodezo ali vstavitev drenažnega katetra. Če je huda dispneja posledica obstrukcije dihal, včasih takojšnjo rekanalizacijo dosežemo z bronhoskopskim posegom (stent, krioterapija, laser ...), z urgentnim obsevanjem pa dosežemo zmanjšanje simptomov pri 70 odstotkih bolnikov v dveh tednih.

### Hemoptize

Prisotnost krvi v izmečku je pogost simptom pri bolnikih s pljučnim rakom. Običajno zdravimo hemoptize z urgentnim obsevanjem, s katerim dosežemo hemostazo v 72 urah pri > 90 odstotkih bolnikov. Pri masivni krvavitvi iz dihal (> 500 ml krvi v 24 urah) je takojšnje





ukrepanje nujno. Bolnika blago sediramo, mu damo kisik, namestimo v polsedeč položaj in hemodinamsko stabiliziramo. Če lahko, vzamemo kri za določitev faktorjev koagulacije. Določanje mesta krvavitve in ev. hemostaza je lahko izvedljiva z bronhoskopijo (lokalni adrenalin, koagulacija, laser ...) ali arteriografijo in embolizacijo. Kirurški poseg je indiciran zelo redko. Stabilnega bolnika nato urgentno obsevamo.

## HEMATOLOŠKI ZAPLETI

### Febrilna nevtropenija

Febrilna nevtropenija (FN) je posledica specifičnega sistemskega zdravljenja, po katerem pade število nevtrofilnih granulocitov pod vrednost  $0,5 \times 10^9/l$  in pri čemer izmerimo temperaturo nad 38,5 stopinje Celzija ali vsaj dvakrat zapored v 12 urah nad 38 stopinj Celzija. Pri samo tretjini bolnikov odkrijemo mesto infekta, običajno so to koža, prebavila ali dihala. Nizkorizične bolnike lahko zdravimo na domu z dvotirno antibiotično terapijo (amoksicilinom/klavulansko kislino in ciprofloksacinom) in predpišemo nevtropenično dieto. Visokorizične bolnike z globoko nevtropenijo, komorbidnostjo, hipotenzijo in drugimi simptomi pa zdravimo v bolnišnici z iv. antibiotiki in protiglivičnimi zdravili glede na morebitne dokazane povzročitelje. Nadaljnje sistemsko zdravljenje bolniki prejmejo ob podpori z rastnimi dejavniki.

## ZAKLJUČEK

Obravnavo bolnikov z rakom pljuč v urgentni ambulanti je pogosta, saj lahko pride do poslabšanja stanja in zapletov neposredno zaradi rakave bolezni, specifičnega onkološkega zdravljenja ali poslabšanja pridruženih bolezni. Neredko je urgentno stanje lahko prvi znak pljučnega raka. Ločimo prava urgentna stanja (emergency), pri katerih so potrebni takojšnji ukrepi, in stanja (urgency), pri katerih je treba ukrepati v nekaj dneh. Pri paliativnih bolnikih so običajno na mestu simptomatski in podporni ukrepi.

## LITERATURA

1. Gurbuz S, Gokhan Turtay M, et al. Clinical analysis of the cancer patients who admitted to the emergency room.
2. Pieters RS, Rosenfeld J, Chen A, et al. Cancer Concepts: A Guidebook for the Non-Oncologist. Worcester; 2015.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005; 366:643–648.
4. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG, et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications. Ther. Adv. Med. Oncol. 2017; 9:711–719.

5. Erridge SC, Gaze MN, Price A, et al. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin. Oncol.* 2005; 17:61–67.
6. Pulla MP. ESMO Handbook Series 2ND EDITION ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES; ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES.
7. Krishnan MS, Racska M, Yu H-HM, et al. Chapter 14 – Site-Specific Symptom Management: Palliative Radiotherapy for Advanced and Metastatic Lung Cancer. In: *Handbook of Supportive and Palliative Radiation Oncology.*; 2017: 211–230.



# PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Maja Pantar Ivanetič, Maja Ebert Moltara

Onkološki inštitut Ljubljana

## OSNOVNA DEFINICIJA PODPORNE IN PALIATIVNE OSKRBE

Podporna in paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo in podpora njihovim bližnjim – slednjim tako med boleznijo kot pri žalovanju. Vsebina in obseg temeljita na oceni psihofizičnega in socialnega stanja bolnika ter oceni prognoze njegove bolezni.

## CILJI PODPORNE IN PALIATIVNE OSKRBE

Cilji podporne in paliativne oskrbe so izboljševanje kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika s tem, da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.

## ČASOVNA OBDOBJA PODPORNE IN PALIATIVNE OSKRBE

Podporna oskrba se izvaja ves čas obravnave bolnika z rakom (od diagnoze do ozdravitve ali smrti). Podporna paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva dejavno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja podporna paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim podpornim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje spoprijemanje z boleznijo in neželenimi učinki specifičnega zdravljenja ter tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja.

Dokazano je, da je podporno paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom najučinkovitejša, če se jo začne izvajati dovolj zgodaj v procesu bolezni. Tako ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi na podaljšano preživetje.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in z njo ne dosegamo več cilja – izboljšanja bolnikovega stanja, takrat se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni (pozna podporna in paliativna oskrba). To je obdobje, ko se je treba zaradi upoštevanja bolnikovih vrednot in dostojanstva vedno znova premišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih pri zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja.

Podporno paliativna oskrba z nadaljnjim potekom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje umiranja).

## KLJUČNI ELEMENTI PODPORNE IN PALIATIVNE OSKRBE

Podporna in paliativna oskrba morata potekati celostno in neprekinjeno. S celostno oskrbo zagotovimo celovito reševanje ne samo telesnih, temveč tudi psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Neprekinjena oskrba zagotavlja podporno in paliativno oskrbo, kjer koli je bolnik oskrbovan (doma, v domu starejših občanov, bolnišnici ...).

Ključnega pomena je tudi zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Ko se bolnikovo stanje začne slabšati, se začne spodbujati vključenost bolnika v socialne dejavnosti, hkrati pa to omogoča njegovim bližnjim postopno prevzemanje bremena oskrbe. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo postavljanje dosegljivih ciljev, ki so skladni z bolnikovimi prioritetami in vrednotami.

## KDO NAJ PREPOZNA POTREBO PO PODPORNIM IN PALIATIVNI OSKRBI

Potrebo po podporni in paliativni oskrbi opredeli zdravnik specialist, ki bolnika zdravi s specifično onkološko terapijo. Vsak bolnik z novo odkritim pljučnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju.

## KDO IZVAJA PODPORNO IN PALIATIVNO OSKRBO

Osnovna pozna podpora in paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicij in drugih ustanovah.

Le v desetih do dvajsetih odstotkih primerov so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano obliko podporne in paliativne oskrbe, ki jo zagotavljajo za to delo ustrezno dodatno izobraženi zdravstveni delavci.

Osnovni podporni in paliativni tim na primarni ravni sestavljata družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.

Osnovni podporni paliativni tim v bolnišnicah (sekundarna in terciarna raven) sestavljata lečeči zdravnik specialist in medicinska sestra. Glede na potrebe bolnika in njegovih bližnjih se v obravnavo poleg zdravnika in medicinske sestre lahko na vseh ravneh vključujejo še koordinator paliativne oskrbe, socialni delavec, psiholog, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci.

Specializirane podporne in paliativne time sestavlja osebje z dodatnim specialnim znanjem



iz paliativne oskrbe, ki lahko delujejo znotraj bolnišnic (paliativni oddelki, paliativne enote) ali zunaj njih v obliki mobilnih paliativnih timov.

## SPECIFIČNE POTREBE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM PRI PODPORNIM IN PALIATIVNI OSKRBI

Bolnike s pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih obolenj pestijo številni simptomi osnovne bolezni in spremljajočih obolenj oziroma stanj (KOPB, slaba prehranjenost ...). Med njimi so najpogostejši kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija in drugi.

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Ob reverzibilnih simptomih načeloma ukrepamo vzročno (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in nemedikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Posebno pozornost je treba nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in bolnikovega dostojanstva.

## ZAKLJUČEK

Bolniki z napredovalim rakom imajo običajno ob postavitvi diagnoze številne simptome in zato ob specifičnem onkološkem zdravljenju nujno potrebujejo sočasno izvajanje podporne in paliativne oskrbe. Celostna in neprekinjena obravnava bolnika je ključnega pomena. Pomembna je tudi učinkovita podpora bližnjih. Vse to omogoča kakovostno oskrbo bolnika, skladno z njegovimi željami in vrednotami.

## LITERATURA

1. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo za zdravje.
2. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support. Care Cancer* 21, 659–685 (2013).
3. EAPC, 2009. EAPC: White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. *European journal of palliative care*, 16 (6), pp. 278–289.
4. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. *European Journal of Palliative Care*, Vol. 17, No. 1, 2010, p. 22–33.
5. Jan Gaertner, Sebastian Frechen, Markus Sladek, et al. Palliative Care Consultation Service and Palliative Care Unit: Why Do We Need Both? *Oncologist*. 2012 Mar; 17(3): 428–435.
6. Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8): 733–42.

## ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ

Karmen Stanič

Onkološki inštitut Ljubljana

Zgodnji ali lokalni rak pljuč je opredeljen kot rak, ki ga je mogoče kirurško odstraniti. Sem vključujemo stadija I in II, čeprav je včasih operabilen tudi stadij IIIA, ki pa sodi med lokalno napredovali rak pljuč. Stadij I vključuje tumorje, ki so veliki do štiri centimetre in nimajo zasevkov v bezgavkah. Stadij II vključuje tumorje, velike do sedem centimetrov brez zasevkov v bezgavkah ali do pet centimetrov velike tumorje z zasevki v intrapulmonalne, interlobarne oziroma bezgavke hilusa na isti strani. Opredelitev stadija poleg velikosti tumorja in zajetosti bezgavk s tumorskim tkivom vključuje tudi njegovo lego ter odnos do sosednjih tkiv.

Zgodnje oblike pljučnega raka najpogosteje odkrijemo naključno (npr. ob predoperacijskih pripravah za kak drug kirurški poseg), saj večinoma ne povzročajo simptomov, ki bi bolnika privedli do zdravnika. V Sloveniji v tem stadiju odkrijemo približno dvesto bolnikov letno, kar predstavlja približno 15 odstotkov vseh obolelih za pljučnim rakom.

Osnovno zdravljenje nedrobnoceličnega operabilnega raka pljuč stadija I in II je kirurška odstranitev tumorja, ki lahko pri mnogih bolnikih vodi v popolno ozdravitev. Lobektomija, odstranitev celotnega režnja pljuč, predstavlja trenutno standardno zdravljenje. Pri razširjeni lobektomiji se odstrani še del parietalne plevre in prsne stene. Zgodnja pooperacijska smrtnost je okoli tri odstotke. Standardno lobektomijo s torakotomijo zadnja leta vse bolj zamenjuje minimalno invazivna kirurgija (videoskopska torakotomija – VATS), ki je zaradi manjše agresivnosti za bolnika manj obremenjujoč poseg, povezan z manj pooperacijskimi bolečinami in krajšo hospitalizacijo. Kadar bolezen sega čez meje enega režnja in pri centralno ležečih tumorjih sta potrebni bilobektomija ali pulmektomija. Odstranitev celotnega pljučnega krila (pulmektomija) je povezana z več zapleti (fistule, empiem) po operaciji in večjo smrtnostjo (6–10 odstotkov). Manjša resekcija je segmentektomija, pri čemer gre za kirurško odstranitev pljučnega segmenta s tumorskim procesom na periferiji pljuč, še manjši poseg pa je klinasta ekscizija, ki predstavlja neanatomsko odstranitev perifernega pljučnega tumorja s pripadajočim pljučnim parenhimom. Ti dve operaciji se izvajata le izjemoma, in sicer pri bolnikih, ki niso sposobni za radikalnejši poseg (npr. zaradi slabe pljučne funkcije), saj dosežena redukcija tumorske mase ne zadošča onkološkim merilom za radikalno operacijo. Zato tudi ne preseneča, da je stopnja lokalne ponovitve bolezni višja kot pri lobektomiji. Raziskave, ki še potekajo, bodo odgovorile na vprašanje, ali se lahko pri bolnikih z zelo majhnimi perifernimi tumorji izognemo lobektomiji in s segmentektomijo dosežemo enako raven ozdravitve. Pri pljučnem raku, ki vrašča v prsno steno in ne zaseva v bezgavke (bolezen T3N0), radikalna operacija vključuje tudi odstranitev dela prsne stene in pripadajočega lobusa pljuč. Obvezen del radikalnega kirurškega posega je limfadenektomija.



Obsega odstranitve istostranskih hilusnih in mediastinalnih bezgavk, kamor rak pljuč najpogosteje zaseva. Minimalna zahteva je odstranitev bezgavk iz vsaj šestih regij, od tega treh mediastinalnih.

O morebitnem nadaljnjem zdravljenju se odločamo na podlagi patološkega izvida, iz katerega sta razvidna radikalnost posega in število z rakom zajetih bezgavk. Z dopolnilnim ali adjuvantnim sistemskim zdravljenjem (kemoterapija po kirurškem posegu) želimo uničiti obstoječe mikrozasveke ter preprečiti poznejši razvoj oddaljenih zasevkov. Korist dopolnilne kemoterapije prinaša do petodstotno absolutno izboljšanje celokupnega preživetja v petih letih pri bolnikih s tumorji, večjimi od štirih centimetrov, oziroma z zasevki v bezgavke. Petletno preživetje bolnikov, zdravljenih z operacijo ter dopolnilno kemoterapijo, danes znaša okoli 60 odstotkov. Tarčnih zdravil in imunoterapevtikov v dopolnilni sistemski terapiji kljub izraženim molekularnim tarčam ne uporabljamo.

Pooperacijsko obsevanje po radikalni operaciji raka pljuč brez zasevkov v bezgavke ali le z zasevki v hilusnih bezgavkah ni priporočljivo, saj so raziskave v preteklosti pokazale celo slabše preživetje teh bolnikov. Obsevamo bolnike z mikroskopskim (R1) ali makroskopskim (R2) ostankom tumorja in po presoji tudi bolnike s prizadetostjo številnih mediastinalnih bezgavk.

Podatkov o kirurškem zdravljenju drobnoceličnega raka je zelo malo, saj ga le izjemoma odkrijemo v operabilnem stadiju. Izjemno visok metastatski potencial tega tumorja narekuje čimprejšnje sistemsko zdravljenje. Ne glede na to pa omejeni podatki kažejo na zelo dobro preživetje bolnikov z DRP stadija I, zdravljenih z radikalnim kirurškim posegom, ki mu sledi sistemski terapija, pri zajetju bezgavk s tumorskim tkivom pa tudi obsevanje.

Kirurgija organov prsnega koša sodi zaradi narave bolezni, anatomskih posebnosti in samega kirurškega pristopa med težje operacijske postopke, ki so bolj obremenjujoči za operirance. Prav zaradi tega sta v predoperativnem obdobju pomembni dobra priprava in skrbna izbira bolnikov. Kljub sodobnemu razvoju medicinske znanosti in tehnologije in velikemu napredku operativne tehnike se določenim pooperacijskim zapletom ni mogoče izogniti. Pooperacijske zaplete razdelimo v zgodnje, ki se zgodijo neposredno po operaciji (krvavitve, motnje srčnega ritma, obilnejše puščanje zraka po torakalnem drenu z možnim razvojem podkožnega emfizema itd.), in pozne (pooperacijske pljučnice in bronhoplevralne fistule), zato sta nadvse pomembni dobra predoperacijska priprava kot tudi pooperacijska rehabilitacija operirancev. V sklop dobre predoperacijske priprave sodi absolutno prenehanje kajenja, izvajanje telesne aktivnosti za dvig splošne kondicije in izvajanje dihalnih vaj za boljšo predihanost in čiščenje dihalnih poti. Rehabilitacija po operaciji se nemudoma začne z respiratorno fizikalno terapijo za čiščenje dihalnih poti in povečanje pljučnih volumnov ter vlaženje dihalnih poti za lažje izkašljevanje. Pomembna je tudi zgodnja mobilizacija bolnika. Petletno preživetje bolnikov v stadiju I znaša 60 do 90 odstotkov, v stadiju II pa 30 do 60 odstotkov. Kljub uspešnemu kirurškemu posegu je možnost lokalne ponovitve bolezni med 20 in 50 odstotkov.

Kadar kirurško zdravljenje ni mogoče zaradi sočasnih bolezni ali pa ga bolnik odkloni, lahko bolnika zdravimo tudi z obsevanjem. Pri majhnih tumorjih brez zajetja bezgavk in primerno oddaljenostjo od sosednjih organov lahko bolniku ponudimo stereotaktično obsevanje pljuč (SBRT ang. *stereotactic body radiotherapy*).

Stereotaktično obsevanje je natančno obsevanje, pri katerem je doza vsakega posameznega obsevanja zelo visoka, prav tako je zelo visoka skupna doza. Za obsevanje je potrebna imobilizacija bolnika s posebnimi pripomočki, ki omogočajo čim udobnejšo namestitev in s tem čim manj premikov med pripravami in samim obsevanjem. Zaradi premikanja pljuč in z njimi tumorja med dihanjem, za pripravo na obsevanje posnamemo tako imenovani 4-D CT prsnega koša, pri katerem lahko vidimo premike tumorja v različnih fazah dihanja. Ob vsakem posameznem obsevanju s posebno tehniko slikanja preverimo ujemanje lege tumorja in načrtovanega obsevalnega polja. Danes je stereotaktično obsevanje v svetu dobro uveljavljena metoda izbora za zdravljenje zgodnjih oblik pljučnega raka, pa tudi zasevkov drugih vrst raka v pljučih, saj so rezultati zdravljenja s SBRT primerljivi z operacijo. Ker je število obsevanj manjše in je skupni čas zdravljenja skrajšan na tri do osem dni, je zdravljenje za bolnika prijaznejše in manj obremenjujoče kot pri standardnem zdravljenju s tridesetimi obsevanji.

Tudi stereotaktično obsevanje ima lahko neželene učinke. Pri zdravljenju perifernih tumorjev lahko del prsne stene prejme visoko dozo, kar povzroči poškodbe kože, mehkih tkiv, kosti ali živčevja. Akutne kožne spremembe, ki se običajno pokažejo v treh do šestih tednih po obsevanju, se kažejo kot akutna rdečina, zelo redko kot ulceracija, pozne pa kot hiperpigmentacija in fibroza. Medtem ko vsi bolniki po operaciji izkusijo določeno stopnjo bolečine, je nevropatska bolečina pri SBRT redka. Pri visoki dozi na prsno steno so možni zlomi reber, ki so običajno asimptomatski, le pri tretjini bolnikov je potrebno zdravljenje z analgetiki. Največjo skrb za zaplete povzroča možnost povečanega števila pnevmonitsov, še posebej pri bolnikih z okrnjeno pljučno rezervo, vendar se je izkazalo, da ne presega deleža standardnega obsevanja. Rezultati stereotaktičnega obsevanja kažejo na odlično dvoletno lokalno kontrolo (do 89 odstotkov) in 80-odstotno preživetje po dveh letih. Po petih letih je možnost lokalnih ponovitev približno 12-odstotna, regionalnih 15-odstotna, 20 odstotkov pa je oddaljenih zasevkov. Petletno preživetje kaže primerljive rezultate kirurškemu zdravljenju in znaša 60 do 70 odstotkov, srednje preživetje pa je od 30 do 48 mesecev.

Kadar anatomsko lokalizacija ne dovoljuje stereotaktičnega obsevanja, lahko bolnike radikalno obsevamo na standarden način v šestih tednih ali z višjo dozo posameznega obsevanja v treh do štirih tednih. Po standardnem obsevanju je petletno preživetje nekoliko manjše, do 50 odstotkov, stopnja lokalne ponovitve je okrog 15-odstotna, srednje preživetje znaša 18 do 33 mesecev.





## ZAKLJUČEK

Zgodnji rak pljuč je opredeljen kot operabilni rak. Lobektomija in VATS lobektomija predstavljata standard zdravljenja teh bolnikov, glede na patološki izvid se odločamo o dopolnilni kemoterapiji in obsevanju. Bolnike, ki niso sposobni za operacijo ali jo odklonijo, zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017.
2. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28 (suppl\_4): iv1–iv21.
3. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul; 16(7): 807–821.
4. Chang JY, Senan S, Paul M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630–637.

# ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNO NAPREDOVALEGA PLJUČNEGA RAKA

Eva Ćirić

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Z izrazom lokoregionalno napredovali pljučni rak (LRNPR) označujemo tiste stadije bolezni, pri katerih poleg primarnega tumorja v pljučih najdemo še zasevke v regionalnih bezgavkah (lobarne, hilusne, mediastinalne, supraklavikularne), ter stadije, pri katerih sam tumor pomembneje vrašča v okoliška tkiva. Po klasifikaciji TNM označujemo stadije bolezni z zasevki v lobarnih in/ali ipsilateralnih hilusnih bezgavkah z N1, stadije z zasevki v ipsilateralnih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavkah z N2 in stadije z zasevki v supraklavikularnih in/ali kontralateralnih mediastinalnih ali hilusnih bezgavkah z N3.

Namen zdravljenja LRNPR pri dobro zmogljivih bolnikih z obsegom bolezni, ki dopušča radikalno zdravljenje, je vedno ozdravitev. A kljub temu je tudi pri najnižjih stadijih LRNPR, kot je IIB (T2 N1), 5-letno preživetje le dobrih 50 odstotkov. Pri višjih stadijih LRNPR je pričakovano preživetje še slabše, npr. 5-letno preživetje v stadiju IIIC (T3 N3, T4 N3) je le okrog 10-odstotno.

## ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA LRNPR

### Kirurško zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo in/ali obsevanjem

Kirurško zdravljenje je indicirano pri vseh bolnikih z LRNPR z boleznijo N1, ki imajo operabilne tumorje in bezgavke ter dovolj dobro pljučno funkcijo. Operacijsko zdravljenje prihaja v poštev tudi pri nekaterih bolnikih z boleznijo N2, in sicer pri tistih z manjšimi zasevki v le eni regiji mediastinalnih bezgavk, predvsem kadar je mogoče v celoti odstraniti tumor s posegom do obsega lobektomije.

Po operaciji vsi bolniki z zasevki v bezgavkah, ki so za to sposobni, prejmejo še dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, ki dokazano podaljša 5-letno preživetje za 4 do 5 odstotkov. Nekaterim bolnikom z mejno operabilno boleznijo in nekaterim z boleznijo N2 predlagamo tudi predoperativno kemoterapijo, ki podobno vpliva na preživetje kot dopolnilna kemoterapija. Pooperativno obsevanje (PORT) predlagamo večini bolnikov z nepopolno mikroskopsko in makroskopsko kirurško resekcijo (R1, R2). Če je le mogoče, v teh primerih PORT-u dodamo še kemoterapijo. PORT predlagamo tudi nekaterim bolnikom s patološkim stadijem N2, saj



dokazano izboljšuje lokoregionalno kontrolo bolezni. Vpliv PORT-a na preživetje teh bolnikov zaradi pomanjkanja prospektivnih raziskav še ni popolnoma jasen.

Predoperativno obsevanje skupaj s kemoterapijo je indicirano pri bolnikih s Pancoastovimi tumorji (tisti, ki zajemajo 1. rebro in rastejo prek zgornje aperture prsnega koša v okoliška tkiva), saj precej povečuje možnost popolne resekcije tumorja.

Dopolnilno zdravljenje z imunoterapijo oz. s tarčnimi zdravili za zdaj nima vloge v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem, so pa v teku številne raziskave, ki bi lahko v prihodnosti to prakso spremenile.

### Zdravljenje z radikalno kemoradioterapijo (KT/RT)

Radikalna KT/RT na osnovi platine predstavlja najoptimalnejše zdravljenje za bolnike z nedrobnoceličnim LRNPR, ki niso kandidati za operacijo (glej zgoraj). Če je le mogoče, izberemo režim dajanja kemoterapije sočasno z obsevanjem, saj v primerjavi z zaporednim režimom (uvodna kemoterapija, nato radikalno obsevanje) omogoča boljši izhod zdravljenja (4,5-odstotka boljše 5-letno preživetje). Neželeni učinki zdravljenja so pri sočasnem režimu pogostejši in višjih stopenj, zato je tak način zdravljenja primeren za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnejših komorbidnosti. Nekoliko šibkejši bolniki prejmejo samo uvodno kemoterapijo, ki ji sledi radikalno obsevanje. Tisti s kontraindikacijami za kemoterapijo in večina starostnikov prejme le radikalno obsevanje, kadar obseg bolezni v prsnem košu in njihovo stanje zmogljivosti to dopušča.

Radikalno obsevanje LRNPR poteka s standardno frakcionacijo. To pomeni, da je za doseganje radikalne doze potrebnih 25 do 33 frakcij (vsakodnevnih obsevanj) oz. 5 do 7 tednov obsevanja (vsak delovnik brez koncev tedna). Kadar bolniki prejmejo še uvodno kemoterapijo (običajno 2 ali 3 kroge), se zdravljenje podaljša še za 6 do 9 tednov.

Neželeni učinki KT/RT obsegajo tipične neželene učinke zdravljenja s citostatiki (penije, slabost, utrujenost, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, alopecija ipd.), ki so seveda odvisni od vrste uporabljenih citostatikov, in pa neželene učinke, ki so posledica obsevanja prsnega koša. Od teh je najpogostejši akutni radioezofagitis, ki je lahko tudi hujše stopnje in pomembno ovira hranjenje, ter radiodermatitis, ki je običajno nižje stopnje in razen vlažilnega mazila ne zahteva drugih ukrepov. Obe težavi običajno v nekaj tednih po zaključenem obsevanju v večji meri izzvenita. Nekoliko redkejši neželeni učinek obsevanja prsnega koša je radiopnevmonitis, ki lahko nastopi že ob zaključku obsevanja ali pa celo nekaj tednov in celo mesecev po zaključenem obsevanju. Kaže se s suhim kašljem, zadihanostjo, lahko s subfebrilnimi temperaturami in, kadar doseže višjo stopnjo, lahko ogroža bolnikovo življenje. V teh primerih je indicirano zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov, ki jih le počasi znižujemo.

Tarčna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje metastatskih oblik nedrobnoceličnega raka pljuč s prisotnostjo EGFR, ALK, ROS-1 mutacij, za zdaj nimajo vloge pri zdravljenju LRNPR

v kombinaciji s KT/RT. V prihodnosti se obeta za bolnike s PD-L1-izraženo boleznijo na tumorskih celicah vsaj v 1 odstotku zdravljenje z zdravilom durvalumab, ki je imunoterapevtik. Zdravilo je v Evropi že registrirano, trenutno pa ga že uporabljamo v programu sočutne uporabe za konsolidacijsko zdravljenje po radikalni KT/RT (če bolezen med zdravljenjem ni napredovala), saj glede na nedavno objavljeno raziskavo takšno zdravljenje pomembno izboljša preživetje bolnikov in čas brez napredovanja bolezni.

### **Paliativno obsevanje pri LRNPR**

Kadar zaradi obsega bolezni v prsnem košu ali stanja bolnika radikalno zdravljenje ni mogoče, se v primerih, kadar bolezen povzroča simptome (utesnitev bronha, hrbtenjače, sindrom zgornje vene kave, bolečina, pritisk na požiralnik ipd.), odločimo za paliativno obsevanje. Obsevalno dozo in število frakcij izberemo glede na indikacijo (običajno 1 do 12 frakcij) in stanje bolnika. Po takšnem obsevanju bolnik lahko začne oz. nadaljuje sistemsko terapijo po principih zdravljenja bolnikov z metastatsko boleznijo.

## **ZDRAVLJENJE DROBNOCELIČNEGA LRNPR**

Zaradi visokomaligne narave drobnoceličnega raka pljuč je ta izjemo redko odkrit v stadiju, ko še ni zasevkov v regionalnih bezgavkah. Tako je velika večina omejenih oblik (brez oddaljenih zasevkov) drobnoceličnega raka pljuč odkrita v lokoregionalno napredovalem stadiju.

Osnovo radikalnega zdravljenja drobnoceličnega LRNPR predstavlja kemoterapija v sestavi etopozid/platina v kombinaciji s sočasnimi radikalnim obsevanjem. Bolniki, če je le mogoče, prejmejo 6 krogov kemoterapije in 30 frakcij obsevanja. V poštev prihaja obsevanje enkrat dnevno ali dvakrat dnevno. Zdravljenje se običajno začne s kemoterapijo, je pa pomembno, da kemoterapiji čim prej priključimo obsevanje, saj tak pristop omogoča najboljši izhod zdravljenja. Začetek obsevanja odložimo le v primerih, kadar je obseg bolezni v prsnem košu prevelik, da bi ga lahko varno vključili v obsevalno polje. Ker je drobnocelični rak pljuč v večini primerov zelo kemosenzitivna bolezen, se po nekaj krogih kemoterapije obseg bolezni pogosto dovolj zmanjša, da je mogoče obsevanje z radikalno dozo. Če bolnik zaradi katerega koli razloga ne more prejeti kemoterapije, radikalno zdravljenje ni mogoče, saj so zaradi agresivne biologije teh tumorjev že ob diagnozi prisotne mikrometastaze pri praktično vseh bolnikih. V teh primerih se tako praviloma odločamo le za paliativno obsevanje z namenom lajšanja in odložitve simptomov.

Po zaključku zdravljenja s KT/RT bolnikom z dobrim odzivom na zdravljenje priporočamo še profilaktično obsevanje možganov. Drobnocelični rak pljuč namreč zelo pogosto zaseva v možgane, kamor pa citostatiki zaradi hematoencefalne bariere slabo prehajajo. Več raziskav potrjuje zmanjšano pojavnost možganskih zasevkov in izboljšano preživetje pri bolnikih, ki so po radikalnem zdravljenju prejeli še profilaktično obsevanje možganov. Do tovrstnega dopolnilnega zdravljenja smo zadržani le pri starejših bolnikih in tistih s predhodnimi okvarami možganov, saj je možnost kronične nevrotoksičnosti (v smislu kognitivnega upada) pri njih razmeroma visoka.



## ZAKLJUČEK

Temeljno zdravljenje tako nedrobnoceličnega (z izjemo najzgodnejših stadijev) kot drobnoceličnega LRNPR predstavlja KT/RT. Gre za intenzivno in naporno zdravljenje, ki je povezano s številnimi akutnimi in kroničnimi stranskimi učinki. Izhodi zdravljenja so še vedno slabši, kot bi si želeli, vendar pa nenehen napredek tako pri radioterapiji (v smislu tehnoloških in programskih izboljšav obsevalnih naprav) kot pri sistemski terapiji (imunoterapija) daje veliko upanja za prihodnost.

## LITERATURA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4): iv1–iv21.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NSCLC v6.2018, dostop na [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1109–1121.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–9.
5. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 110: 3–8.
6. Marra A, Eberhardt W, Pöttgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J* 2007; 29: 117–26.
7. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(13): 2181–2190.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology SCLC v1.2019, dostop na [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *NEJM* 1999; 341: 476–84.

# ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA PLJUČ

Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

V Sloveniji letno zaradi raka pljuč zbolijo že okoli 1400 bolnikov. Več kot polovica bolnikov ima ob postavitvi diagnoze razširjeno, neozdravljivo bolezen.

Namen zdravljenja v tem obdobju bolezni je podaljšanje preživetja bolnikov ob dobri kakovosti življenja.

Zdravljenje razširjene bolezni je lahko sistemsko (pri čemer uporabljamo kemoterapijo, tarčno terapijo in imunoterapijo), lokalno (predvsem paliativna obsevanja) ali pa le simptomatsko (podporno), pri čemer blažimo le težave, ki jih bolezen povzroča, ne vplivamo pa več na bolezen samo.

Vključitev bolnika v zgodnjo paliativno obravnavo že na začetku specifičnega zdravljenja je izrednega pomena, saj s tem dokazano podaljšamo preživetje bolnikov.

## KEMOTERAPIJA

Kemoterapija na osnovi platine je desetletja predstavljala edino možnost zdravljenja za bolnike z razsejanim rakom pljuč. Še vedno ima izredno pomembno vlogo v sistemskem zdravljenju, še posebej drobnoceličnega podtipa, medtem ko pri nedrobnoceličnem ostaja sicer pomembna, vendar prihajajo v ospredje novi načini sistemskega zdravljenja.

Z uporabo novih citostatikov (v kombinaciji s platino) se je srednje preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo podaljšalo s pol leta na okoli leto dni.

Citostatiki delujejo tako, da zavirajo različne faze celičnega ciklusa. Ker delujejo tako na tumorske kot na zdrave celice, ima kemoterapija poleg zdravlilnega učinka tudi sopojava, ki so predvidljivi in obvladljivi. Pomembno je dobro sodelovanje med bolnikom in zdravnikom.

## TARČNA TERAPIJA

Z odkritjem aktivirajočih mutacij v genu za EGFR kot napovednega dejavnika za odgovor na zdravljenje z inhibitorji tirozinskih kinaz (TKI) pred dobrim desetletjem, se je tudi pri raku pljuč začela revolucija sistemskega zdravljenja. Zdravljenje razsejanega raka pljuč z nadaljnjim razvojem molekularne biologije ter odkrivanjem novih onkogenih tarč postaja vse kompleksnejše.



Dokazanih je bilo več molekularnih tarč (EGFR, ALK, ROS-1, BRAF); za te tarče so razvita tudi tarčna zdravila (male molekule). Poznavanje molekularnih tarč in uvedba v vsakodnevno klinično prakso izjemno učinkovitih, v posamezno tarčo usmerjenih zdravil, je pomembno izboljšala srednje preživetje bolnikov.

Sopojavi zdravljenja so v večini primerov predvidljivi, z dobro zdravstveno vzgojo bolnika jih lahko preprečimo oziroma omilimo.

## IMUNOTERAPIJA

Novo možnost systemskega zdravljenja bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč, tako ploščatoceličnim kot tudi neploščatoceličnim, predstavlja imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk na limfocitih T (npr. PD 1) ali pa njihovih ligandov na tumorskih celicah (npr. PD L1), ki je v zadnjih letih močno preoblikovala zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Imunoterapija omogoča dolgotrajne remisije, ki pri določenem odstotku bolnikov najverjetneje vodijo tudi v ozdravitev razsejane rakave bolezni.

Imunoterapija ima poleg specifičnega delovanja (posredno, prek zavore že zavrtega imunskega sistema) tudi specifične sopojave zdravljenja. Pri čezmerni aktivaciji lastnega imunskega sistema se razvijejo sopojavi, ki posnemajo avtoimuna obolenja. Sopojavi višjih stopenj (G3 in 4) so sicer zelo redki, vendar so prav zaradi redkosti lahko slabo poznani in zato težje obvladljivi.

## LOKALNO ZDRAVLJENJE

Lokalno zdravljenje napredovale bolezni večinoma predstavlja obsevanje. Za kirurške vrste zdravljenja se odločamo redkeje. Operacija namreč bolniku predstavlja stres, poleg tega se ob celjenju sproščajo rastni dejavniki, ki vplivajo na napredovanje rakave bolezni. Obsevamo boleče lokalizacije, centralno živčevje ... Kot že samo ime pove, je namen blaženje simptomov bolezni.

Zdravljenje napredovale bolezni je kompleksno, prepletajo se systemsko, lokalno in simptomatsko zdravljenje.

Namen zdravljenja napredovale bolezni sta dobra kakovost pri podaljšanem življenju.

## LITERATURA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237.

2. Unk M, Mohorčič K, Osrajnik I, et al. Slovenske smernice sistemskega zdravljenja pljučnega raka 2017. Lung cancer - Slovenian clinical practice guidelines in systemic treatment. 2017. *Onkologija* 2017; 21(1): 52–62.
3. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617.
4. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387: 1415.
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8): 733–42.





# OSNOVE IMUNOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Nina Turnšek Hitij, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Rak pljuč je še vedno vodilni vzrok smrti zaradi raka tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Še vedno se večina vrst raka pljuč odkrije v napredovalem stadiju bolezni, ko ozdravitev ni več mogoča. Pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP), ki predstavlja približno 85 odstotkov med vsemi vrstami raka pljuč, je bil v zadnjem desetletju dosežen izjemen napredek pri razumevanju njegove biologije. Predvsem pri žlezem podtipu NDRP so bile odkrite različne molekularne tarče, prek katerih poteka ključno signaliziranje v razvoju različnih vrst NDRP. Tako je trenutno prepoznanih najmanj deset molekularnih tarč, za katere so dostopna tudi učinkovita tarčna zdravila. Bolnikom s prisotnimi molekularnimi tarčami zdravljenje s tarčnimi zdravili v primerjavi s kemoterapijo na osnovi derivatov platine omogoča pomembno izboljšanje preživetja in tudi kakovostnejše preživetje, mnogim tudi aktivno vrnitev v delovno in socialno okolje. Dodatno upanje za bolnike z razsejanim NDRP pa daje nedavni napredek v našem razumevanju imunskega mikrookolja tumorskih celic. Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk (ZNT) je tako prinesla pravo revolucijo v zdravljenje številnih vrst rakavih obolenj, vključno z rakom pljuč.

## VLOGA IMUNSKEGA SISTEMA PRI BOJU PROTI RAKU

Imunski sistem v telesu igra pomembno vlogo pri nadzoru in odstranjevanju rakavih celic. Izogibanje imunskemu sistemu je ena pglavitnih značilnosti rakavih celic. ZNT delujejo tako, da zavirajo signalne poti, imenovane nadzorne točke, in te signalne poti prek nadzornih točk so mehanizem, s katerim človeški imunski sistem nadzoruje imunski odziv. Takšni nadzorni točki sta citotoksični T-limfocitno povezani protein 4 (CTLA-4) in receptor programirane celične smrti 1 (PD-1). To sta receptorja, ki sta izražena na površju citotoksičnih T-celic in se povezujeta s svojimi ligandi – CD80/CD86 v primeru CTLA-4 ter ligandom receptorja programirane celične smrti (PD-L1) v primeru PD-1. ZNT so monoklonska protitelesa, zdravila, ki blokirajo proteine nadzornih točk in s tem onemogočijo vezavo med receptorjem in ligandom ter na ta način povzročijo, da lahko celice imunskega sistema (T-celice) ponovno prepoznajo rakave celice kot tuje in jih uničijo. Trenutno je na voljo več različnih ZNT, ki so jih regulatorne agencije odobrile za rutinsko klinično uporabo.

## IMUNOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Pri zdravljenju NDRP so trenutno v klinični praksi na voljo različni ZNT. To so nivolumab in pembrolizumab (zaviralca PD-1), atezolizumab in durvalumab (zaviralca PD-L1),

nedvomno pa bo v prihodnosti v kombinaciji s katerim od prej naštetih svoje mesto našel tudi ipilimumab (zaviralec CTLA-4). Ta zdravila so v zadnjih letih popolnoma preoblikovala podobo sistemskega zdravljenja razsejanega kot tudi lokoregionalno napredovalega NDRP.

ZNT se uporabljajo bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi v kombinaciji z doslej standardnimi načini zdravljenja raka pljuč, kot sta kemoterapija in obsevanje. Imunoterapija z ZNT se je najprej uvrstila v zdravljenje bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi derivatov platine. V primerjavi z dotlej standardnim zdravljenjem s kemoterapijo z docetakselom je pokazala večji delež odgovorov na zdravljenje, kar pa je še pomembneje – tako statistično značilno kot tudi klinično pomembno se je izboljšalo podaljšanje preživetja teh bolnikov. Danes je zdravljenje z imunoterapijo postalo del standardne klinične prakse tudi že za nekatere bolnike s predhodno nezdravljenim razsejanim NDRP, katerih tumor izraža visok odstotek PD-L1. Dodatno možnost zdravljenja za predhodno nezdravljene bolnike z razsejanim NDRP predstavlja tudi kombinacija ZNT in kemoterapije, ki jo je Evropska regulatorna agencija za zdravila tudi že odobrila. ZNT se za zdaj še ne uporabljajo v dopolnilnem zdravljenju bolnikov, katerih tumorji so bili kirurško odstranjeni, njihova učinkovitost pa se že preverja v okviru kliničnih raziskav in rezultate pričakujemo v prihodnjih letih. A ZNT so že vstopili v zdravljenje lokoregionalno napredovalega NDRP, kjer je durvalumab pri bolnikih po radikalnem zdravljenju s kemoradioterapijo značilno podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s placebom. Na voljo so tudi že obetavni podatki kliničnih raziskav, ki preučujejo zdravljenje z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč, pri katerem doslej nismo imeli veliko izbire.

Odločitev o zdravljenju z ZNT temelji na osnovi značilnosti tumorja, to je na deležu izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah, obsegu rakave bolezni (npr. prisotnost možganskih zasevkov) ter na osnovi bolnikovega splošnega stanja zmogljivosti in pridruženih bolezni, predvsem je pomembna anamneza avtoimunih bolezni.

Najbolj navdušujejo podatki iz kliničnih raziskav, ki so pokazali, da imunoterapija pri nekaterih bolnikih omogoča dolgotrajne remisije, pri določenem deležu bolnikov pa najverjetneje vodi tudi v ozdravitev razsejane rakave bolezni. Temu doslej pri zdravljenju razsejanega NDRP še nismo bili priča. Dodatno se moramo zavedati, da se odgovori na zdravljenje z ZNT lahko močno razlikujejo, bolniki imajo lahko klinično korist tudi po predhodnem napredovanju rakave bolezni.

## NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Kljub občasno videnim dolgotrajnim odgovorom na zdravljenje z ZNT pa je njihova uporaba povezana s širokim spektrom neželenih učinkov. Neželeni učinki so povezani z mehanizmom delovanja ZNT in se posledično precej razlikujejo od tistih, povzročenih z drugimi vrstami sistemskega zdravljenja, kot je npr. kemoterapija. Poudariti velja, da so resni neželeni učinki,



ki potencialno ogrožajo življenje, pri zdravljenju z ZNT praviloma redki in so manj pogosti kot pri zdravljenju s kemoterapijo.

Neželeni učinki ob imunoterapiji so posledica aktivacije telesu lastnih imunskih celic v predelih telesa, kjer ni tumorja, torej v zdravem tkivu. V teh primerih najpogosteje posnemajo avtoimuna stanja in lahko prizadenejo kateri koli organ. Najpogosteje opazujemo kožne spremembe, utrujenost, motnje v delovanju ščitnice, lahko pa prizadenejo črevo, pljuča, živčni sistem, mišični sistem, srce in tudi vse druge telesne organe. Neželeni učinki so v veliki večini blagi do zmerni. Bistvenega pomena je hitra prepoznavna neželenega učinka ter čimprejšnje, predvsem pa pravilno ukrepanje. Zdravilo izbora za obvladovanje neželenih učinkov ob imunoterapiji so kortikosteroidi, če ti niso uspešni, so potrebna še druga imunosupresivna zdravila (kot npr. zaviralci INF-alfa). Kadar so neželeni učinki blagi do zmerni in ob kortikosteroidih izzvenijo, je mogoče nadaljevanje zdravljenja z imunoterapijo, medtem ko hudi neželeni učinki praviloma zahtevajo trajno prekinitev zdravljenja. Zelo pogosto obvladovanje neželenih učinkov imunoterapije zahteva tako multi- kot interdisciplinarno obravnavo teh bolnikov.

## POGLED V PRIHODNOST

Obravnava bolnikov s pljučnim rakom se je v zadnjih letih močno preoblikovala, k čemur je nedvomno prispevala tudi imunoterapija z ZNT, ki postopoma vstopa praktično v vse vrste raka pljuč. Delež bolnikov, zdravljenih z enim od ZNT ali z njihovo kombinacijo, strmo narašča, s tem pa narašča tudi delež bolnikov, ki bodo utrpeli neželene učinke, s katerimi se ob do zdaj dostopnih vrstah zdravljenja nismo srečevali. Različne kombinacije vrst zdravljenja možnost za nastanek novih in resnih neželenih učinkov še povečajo. Za doseg podaljšanja preživetja bolnikov z NDRP, in seveda tudi drugih bolnikov z rakom, zdravljenih z ZNT, je zato ključnega pomena ozaveščanje o možnih neželenih učinkih ter o pravilnem ukrepanju v primeru njihovega pojava. Poleg poučevanja bolnikov in medicinskih sester je zelo pomembna tudi edukacija in dobro sodelovanje družinskih zdravnikov in tudi zdravnikov v urgentnih centrih, ki bolniku nudijo primarno oskrbo.

## LITERATURA

1. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22): 2078-2092.
2. Leal TA, Ramalingam SS. Immunotherapy in previously treated non-small cell lung cancer (NCSLC). *J Thorac Dis.* 2018 feb;10(Suppl 3):S422-S432.
3. Zimmermann S, Peters S, Owinokoko T, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018 May 23;(38):682-695.

# IMUNSKO POGOJENI PNEVMONITIS

Marta Globočnik Kukovica, Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

Imunoterapija je v zadnjih letih postala eden od pomembnih načinov zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Osnovni princip je inhibicija kontrolnih točk na T-limfocitih in s tem spodbujanje protitumorskega imunskega odziva.

Zdravila proti CTLA-4, PD-1 in PD-L1 so protitelesa proti zaviralcem kontrolnih točk, ki z njihovo deinhibicijo zvišajo imunsko aktivnost in na ta način okrepijo imunski odziv proti raku. Uporaba teh zdravil je privedla do pojava posebne vrste imunske pogojenih neželenih učinkov, ki se najpogosteje izražajo na koži, prebavilih, žlezah z notranjim izločanjem in pljuči. Na srečo je večina blagih do zmernih, so pa možni tudi hudi, smrtno nevarni zapleti. Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna ter zdravljenje in multidisciplinaren pristop za preprečitev posledic.

## MEHANIZEM IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV

V fizioloških pogojih ima inhibitorna funkcija CTLA-4 in PD-1 na T-limfocitu vlogo vzdrževanja selektivnosti imunskega sistema, saj mora prepoznati telesu lastne celice. Zaviralci teh kontrolnih točk s svojo vezavo privedejo do nespecifične aktivacije imunskega odgovora. Neželeni učinki imunoterapije so tako posledica te čezmerne neselektivne imunske aktivacije.

**Preglednica 1:** Stopnje pnevmonitisa

1. stopnja	asimptomatski, le radiološke najdbe	opazovanje, razmislek o prekinitvi terapije
2. stopnja	simptomi, dnevne aktivnosti omejene	metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan, prekinitev imunoterapije
3. stopnja	simptomi, omejena samooskrba	metilprednizolon, ukinitiv imunoterapije
4. stopnja	simptomi s smrtno nevarnim stanjem	metilprednizolon 2–4 mg/kg/dan, če po treh do petih dnevih ni izboljšanja, razmisliti o imunosupresivih
5. stopnja	smrt	



Pri pnevmonitisu, ki se pojavlja kot razmeroma pogost zaplet zdravljenja z imunoterapijo, gre za prizadetost pljučnega intersticija v smislu burne vnetne infiltracije. Mehanizmi toksičnosti še niso popolnoma znani, izražajo pa se v spremenljivem nastopu in raznoliki radiološki in klinični sliki. Akutni intersticijski pljučni sindrom je najbolj akutni in smrtno nevaren dogodek. Difuzne pljučne infiltrate je težko ločiti od okužbe in napredovanja bolezni, zato je treba vsak novonastali simptom, kot so kašelj, dispneja ali hipoksija, oceniti s CT preiskavo prsnega koša.

## INCIDENCA IMUNSKO POGOJENIH PNEVMONITISOV

Pnevmonitis se pogosteje pojavlja pri zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab) kot z anti-CTLA4 (ipilimumab) in do trikrat pogosteje pri kombiniranem imunoterapevtskem zdravljenju.

Respiratorno simptomatiko, kot sta kašelj in dispneja, navaja od 20 do 40 odstotkov bolnikov, a le 3,4 odstotka bolnikov utрпи pnevmonitis 3. ali 4. stopnje, 0,2 odstotka teh konča s smrtnim izidom. Pnevmonitis se lahko pojavi kadar koli – takoj na začetku, med zdravljenjem ali celo po zaključku zdravljenja, srednji čas je 55 dni od začetka zdravljenja. V povprečju traja 64 dni. Ukinitev zdravljenja je bila zaradi toksičnih učinkov potrebna pri 1,6 odstotka bolnikov.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z radioterapijo, ni bilo dokazane večje pojavnosti pnevmonitisa. Trend večje pojavnosti pnevmonitisa pri neskvamoznem karcinomu se je pokazal z multivariatno analizo pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti in pri azijskih. Za zdaj ni dokazanih razlik v pogostnosti pnevmonitisa med zdravljenjem s anti PD-1 in anti-PD-L1.

## KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Značilni so suh kašelj, običajno brez povišane telesne temperature, progresivna dispneja, utrujenost in akutna respiratorna insuficienca. Diferencialno diagnostično je treba pomisliti na okužbo zgornjih dihal, pljučnico in napredovanje maligne bolezni. Rentgenogram prsnega koša je nespecifičen. Treba je opraviti CT prsnih organov, kjer so običajno vidni difuzni intersticijski infiltrati, areali mlečnega stekla, mikronoduli in sarkoidno-granulomatozne spremembe. Radiološke spremembe niso patognomonične, vzorci posnemajo kriptogeno organizirajočo pljučnico, intersticijsko pljučnico, hipersenzitivni pnevmonitis.

Pljučna biopsija običajno ni indicirana, razen kadar obstaja resen radiološki in klinični dvom o etiologiji pljučnih infiltratov. Bronhoskopija z BAL-om se uporablja bolj z namenom dokazovanja oportunističnih okužb oz. limfangiokarcinomatose kot pa diagnoze pnevmonitisa, kjer je patohistološka slika z limfociti infiltriranih alveolarnih sten nespecifična.

Preiskave pljučne funkcije rutinsko ne opravljamo, razvijeta pa se restriktivna motnja ventilacije (upad celotne pljučne kapacitete) in znižana difuzija pljuč.

## ZDRAVLJENJE

Je simptomatsko, in sicer glede na stopnjo resnosti pnevmonitisa (Preglednica 1). Najprej prekinemo imunoterapijo, nato do izboljšanja zdravimo s kortikosteroidi v visokih odmerkih. Odmerek metilprednizolona nato postopno znižujemo, kar običajno traja od štiri do šest tednov. Pri prehitrem zniževanju odmerka se neželeni učinki lahko ponovno poslabšajo. Če pri 4. stopnji tudi po kortikosteroidnem zdravljenju ni izboljšanja, je treba uvesti imunosupresive (infliksimab, MMF, ciklofosamid) in poskrbeti za profilakso oportunističnih okužb. Če okužbe ne moremo izključiti, uvedemo antibiotik. Smrtnost pnevmonitisa visokega gradusa je 12–odstotna.

Zdravljenje z imunoterapijo pri nižjih stopnjah (G 2) prehodno prekinemo in ga nadaljujemo po izboljšanju, pri težjih oblikah pnevmonitisa (G 3, 4) pa imunoterapevtsko zdravljenje prenehamo.

## ZAKLJUČEK

Zgodnja diagnoza pnevmonitisa je pri bolniku z imunoterapevtskim zdravljenjem izredno pomembna zaradi visoke smrtnosti tega zapleta. Postavitev diagnoze je zaradi variabilnosti kliničnih in radioloških znakov težka. Celoten zdravstveni tim je odgovoren, da sta najpogostejša simptoma (kašelj in dispneja) prepoznana kot ključna za diagnozo in izvedbo učinkovitega ter pravočasnega zdravljenja.

## LITERATURA

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee, Management of toxicities from immunotherapy; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; (suppl-4): iv119–iv142.
2. Alkalay H, Hada A, Baptista Pio R, et al. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein (S. Paulo)*. 2018 jun. 21; 16(2).
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline. Vol. 36, numb. 17, jun. 2018.
4. Spigel DR, Vansteenkiste J, Reck M, et al. Effect of Induction chemotherapy in the PACIFIC study (poster). Presented at: World conference on Lung Cancer; sept. 23–26, 2018, Toronto, Canada.



# PNEVMONITIS: PRIKAZ PRIMERA

Nina Fokter Dovnik, Marta Globočnik Kukovica, Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

V prispevku predstavljamo primer 63-letnega bolnika, ki je bil prvič pregledan na Onkološkem inštitutu decembra 2013. Do takrat se je bolnik zdravil zaradi arterijske hipertenzije, hiperlipidemije in periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB), zaradi katere je imel že opravljeno tudi kirurško revaskularizacijo. Bil je bivši kadilec, kadil je 38 zavojček-let. Zaradi tri mesece trajajočega kašlja je bila opravljena diagnostika s CT in PET-CT preiskavo, ki sta pokazali 23 mm veliko metabolno aktivno tumorsko formacijo v levem zgornjem pljučnem režnju ter povečane bezgavke v levem hilusu in mediastinumu. Oddaljenih zasevkov preiskave niso pokazale. Po več neuspešnih poskusih pridobitve diagnostičnega materiala iz primarnega tumorja, je bila diagnoza postavljena citološko iz punkcije bezgavke regije 4L, šlo je za adenokarcinom. Po 7. različici TNM klasifikacije je bil stadij opredeljen kot T1bN2M0 – IIIA.

Bolnik je pričel zdravljenje z indukcijsko kemoterapijo po shemi cisplatin – vinorelbin. Po drugem krogu zdravljenja je prišlo do febrilne nevtropenije 3. stopnje. Ker je kontrolni rentgenogram pljuč pokazal le stagnacijo bolezni, je zdravljenje nadaljeval z radikalnim obsevanjem, ki ga je zaključil aprila 2014.

Po prostem intervalu 13 mesecev je bil maja 2015 potrjen progres bolezni v pljučih in levi ledvici. Iz biopsije zasevka v ledvici je bil določen status ALK translokacije, ki je bil negativen, statusa EGFR mutacij pa kljub večim poskusom pridobitve materiala ni bilo možno določiti. Bolnik je zato nadaljeval zdravljenje s kemoterapijo po shemi karboplatin – pemetreksed; prejel je štiri kroge in dva kroga vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom. Prisotna je bila hematotoksičnost z anemijo 3. stopnje, dosežena pa stagnacija bolezni. Zdravljenje je bilo nato zaradi slabega uspeha zaključeno v decembru 2015.

Podveh mesecih je prišlo do radiološkega progres aplevralnega izliva in limfangiokarcinomatose ter do kliničnega poslabšanja s suhim kašljem in hujšanjem. Opravljena je bila ponovna biopsija zasevka v ledvici za pridobitev statusa EGFR mutacije, ki je bila neuspešna. V programu sočutne uporabe je bilo bolniku odobreno zdravljenje z nivolumabom. Po dveh aplikacijah je opazil klinično izboljšanje kašlja in dispneje.

Štirinajst dni po 3. aplikaciji nivolumaba je bil bolnik sprejet v dežurstvu zaradi poslabšanja dispneje. Navajal je tudi težje odvajanje vode, povsem je obležal. Nad pljuči so bili difuzno slišni inspiratorni in ekspiratorni piski, inspiratorni poki in podaljšan ekspirij. Bolnik je bil v akutni respiracijski insuficienci, povišani so bili kazalci vnetja. Nujna CT preiskava je pokazala pnevmonitis desnih pljuč. Ker je šlo za zaplet onkološkega zdravljenja, se je

bolnikova onkologinja kljub slabi prognozi odločila za intenzivno zdravljenje. Bolnik je bil intubiran in mehansko ventiliran, potreboval je hemodinamsko podporo z visokimi odmerki noradrenalina, uvedena je bila širokospektralna antibiotična in antimikotična terapija in kortikosteroidi v kontinuirani infuziji v visokih odmerkih. Po 10 dneh intenzivnega zdravljenja je prišlo do zagona sepse z ledvično odpovedjo in hemodinamsko nestabilnostjo. Konzilij zdravnikov intenzivne medicine in internistične onkologije se je takrat odločil za prenehanje intenzivnega zdravljenja. Bolnik je umrl po 11-ih dneh hospitalizacije, 25 dni po tretji aplikaciji nivolumaba.





# NEFROLOŠKI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENA Z IMUNOTERAPIJO

Špela Borštnar

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Imunoterapevtiki, ki se uporabljajo za zdravljenje pljučnega raka (protitelesa anti PD-1), lahko povzročijo številne neželene učinke pri različnih organskih sistemih. Zadnja leta je v literaturi opisanih čedalje več primerov neželenih učinkov teh zdravil na ledvice.

## KATERI SO LAHKO NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE NA LEDVICE?

Podatki o incidenci akutne ledvične okvare (ALO) so v literaturi različni, pojavlja se pri okoli dveh do treh odstotkih bolnikov, pri sočasnem zdravljenju z dvema imunoterapevtikoma pa pri do 5 odstotkih. V zadnjih letih je ob upoštevanju tudi blažjih ledvičnih okvar (stopnja 1) in elektrolitskih motenj incidenca narasla na deset do trideset odstotkov.

Okvara ledvic pri zdravljenju s protitelesi anti PD-1 se največkrat kaže kot akutni tubulointersticijski nefritis (AIN), ki je vzrok ALO v več kot 90 odstotkih. AIN lahko sproži samo protitelo anti PD1, ker povzroči vnetni odgovor T-limfocitov na različne antigene v ledvicah. Lahko pa je AIN posledica drugih zdravil, ki jih bolnik prejema sočasno (npr. inhibitorjev protonске črpalke ali nesteroidnih antirevmatikov). Protitelesa anti PD1 naj bi sprostila zavoro bolnikove T-celične imunosti, aktivirala spominske T-celice in s tem porušila bolnikovo toleranco do zdravil, ki lahko sama po sebi sprožijo AIN. Če bolnik imunoterapije ne bi prejemal, se porušena toleranca in posledično AIN ne bi razvila.

Redko je ALO posledica akutnega glomerulonefritisa (GNF), v literaturi najdemo podatke o pojavu GNF z minimalnimi spremembami in GNF, povezanem s protitelesi ANCA. Pri živalih so dokazali tudi pojav imunsko kompleksnega GNF po zdravljenju s protitelesi anti PD-1.

Neželeni učinki imunoterapije se lahko kažejo tudi kot motnje v ravnovesju elektrolitov – natrija, kalija, magnezija, kalcija in fosfata – brez sočasnega poslabšanja ledvičnega delovanja, najpogosteje se pojavi hiponatriemija.

## PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE LEDVIČNE FUNKCIJE IN OB POJAVU ALO

Vsakemu bolniku je treba pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom preveriti ledvično funkcijo in opraviti osnovno analizo seča (najmanj na dva do tri tedne). Analiza seča je poceni in dostopna preiskava, a žal velikokrat spregledana. Pokaže spremembe

v ledvičnem delovanju, še preden pride do dviga vrednosti ledvičnih retentov in padca glomerulne filtracije in nam bistveno pomaga pri razjasnitvi vzroka ALO.

Čas od začetka zdravljenja z imunoterapijo do ALO je lahko zelo različen, od treh tednov do šestnajst mesecev. Pojavnost ALO je neodvisna od višine odmerka zdravila. Simptomi in znaki, ki nakazujejo ALO: spremembe v odvajanju in barvi seča, edemi, neurejen krvni tlak, ledvene bolečine, redko se pojavita povišana telesna temperatura in izpuščaj. Pogosto se pri bolnikih prej ali sočasno pojavijo tudi neželeni učinki pri drugih organskih sistemih (kolitis, dermatitis, pnevmonitis ...). V prvi fazi vedno preverimo vrednosti ledvičnih retentov in elektrolitov (tudi magnezija, kalcija, fosfata), hemogram z diferencialno krvno sliko, parametre vnetja in osnovno analizo urina ter urinokulturo.

Ob pojavu ALO je treba najprej izključiti druge vzroke (okužba, obstrukcija, hipovolemija, iv. kontrastna sredstva). Treba je ukiniti nefrotoksična zdravila – ACE-zaviralci, nesteroidni antirevmatiki). Če je ledvična okvara višje stopnje (stopnja 2 ali višja), je treba takoj ukiniti (začasno/trajno) tudi imunoterapevtik. Bolnika zdravimo vzorčno in simptomatsko.

Smernice ameriškega in evropskega združenja za internistično onkologijo iz leta 2018 se v primeru hujše akutne ledvične okvare (stopnja 2 do 4) ob izključitvi drugih vzrokov nagibajo k uvedbi metilprednizolona (MP) pred ledvično biopsijo. Priporočilo je podano na podlagi raziskav, ki so pokazale, da je najpogostejši vzrok ALO ob zdravljenju z imunoterapevtiki AIN, ki se zdravi z MP. Stališče nefrologov je, da je pred zdravljenjem s kortikosteroidi pri tistih bolnikih, pri katerih smo izključili druge vzroke, pri katerih ukrepi ne pomagajo in se ledvična funkcija ne popravlja oz. se še naprej poslabšuje, pri katerih analiza urina govori v korist intrinzični ledvični bolezni (pojav proteinurije, eritrociturije, sterilne levkociturije, cilindriurije), treba napraviti ledvično biopsijo za dokončno postavitev diagnoze. Od ledvične biopsije bi odstopili v primerih, če bi bil poseg preveč tvegan, če je poseg možno opraviti šele čez nekaj dni in se stanje bolnika poslabšuje ali če je indicirano zdravljenje z MP zaradi drugih vzrokov (npr. zdravljenje pnevmonitisa). Naša priporočila za ukrepanje skladno s smernicami so zbrana v preglednici 1. Nekateri bolniki ob ALO potrebujejo zdravljenje s hemodializo (do 30 odstotkov). Bolnika v nadaljevanju zdravimo glede na histološki izvid ledvične biopsije. Če je z ledvično biopsijo potrjen AIN, bolnika zdravimo z MP, sprva lahko v obliki pulzov iv., nato per os (0,8 mg/kg TT). MP ukinemo v enem do treh mesecih. Pri dokazanem GNF zdravimo z imunosupresijo po smernicah.

Zdravljenje je v večini primerov AIN uspešno, ledvična funkcija se povrne na izhodiščne vrednosti. V redkih primerih se ledvična funkcija le delno popravi in ostane v območju kronične ledvične bolezni. Zlasti pri nezdravljenih ali zamujenih primerih lahko pride do končne ledvične odpovedi in ti bolniki potrebujejo stalno nadomestno zdravljenje z dializo (okoli 10 odstotkov). V literaturi je opisan tudi primer smrti bolnika zaradi sepse ob ALO po zdravljenju z imunoterapevtiki. Zato je treba vsako ALO čim prej prepoznati in hitro začeti ustrezno ukrepati.



**Preglednica 1.** Priporočila pri zdravljenju z imunoterapevtiki in akutni ledvični okvari

Stopnja okvare	Ukrepanje	Preiskave/posegi
Stopnja 1: – Porast s-kreatinina na 1,5-kratno vrednost izhodiščne vrednosti ali do 1,5-kratnika ZMN – Analiza urina	– Razmisli o prehodni ukinitvi IT – Kontrola ledvične funkcije 1-2-krat tedensko – Če se poslabša, ukrepaš po sp. priporočilih	– Oceni hidracijo, ukini nefrotoksična zdravila, izključi okužbo – Tekočinska bilanca (infuzije, diuretik) – Ob kliničnem sumu – UZ ledvic za izključitev obstrukcije
Stopnja 2: – Porast s-kreatinina na 1,5–3-kratno vrednost izhodiščne vrednosti ali > 1,5–3-kratnik ZMN – Analiza urina	– Prehodno ukineš IT – Kontrola čez 1 do 3 dni – Konzultacija z nefrologom – LB – uvedba MP (glede na izvid LB) – Uvedba MP brez LB? – Redno spremljanje, če se ledvična funkcija popravi – ponovna uvedba IT?	Kot zgoraj + – UZ ledvic – Natančnejša opredelitev proteinurije – Izključitev drugih diagnoz* – Opozorilo bolniku, če se pojavi anurija ali oligurija
Stopnja 3: – Porast s-kreatinina na > 3-kratno vrednost izhodiščne vrednosti oz. na > 3–6-kratnik ZMN – Analiza urina	– Trajno ukineš IT – Nujen sprejem v bolnišnico – Takojšnja konzultacija z nefrologom – LB – uvedba MP (glede na izvid LB) – Uvedba MP brez izvida LB, če se muči	Kot zgoraj + – Hemodializa po potrebi (ob anuriji/oliguriji in hipervolemiji, hiperkaliemiji, metabolni acidozi in visokih vrednostih ledvičnih retentov)
Stopnja 4: – Porast s-kreatinina na > 6-kratnik ZMN – Analiza urina	Kot pri stopnji 3	Kot zgoraj

Legenda: s-kreatinin – serumska vrednost kreatinina, ZMN – zgornja meja normalnih vrednostih, IT – imunoterapevtik, LB – ledvična biopsija, MP – metilprednizolon, \* – odvzem imunoseroloških preiskav, virusnih markerjev, proteinogram seruma.

## KORISTNI NASVETI

- Ne pozabite poleg preiskav krvi opraviti tudi analizo seča.
- Nefrologi tudi sami napravimo mikroskopski pregled sedimenta seča in si tako pomagamo pri postavitvi diagnoze (za preiskavo lahko pokličete številko 01 522 7227).
- V primeru nujnega stanja oz. posveta je v UKC Ljubljana dežurni nefrolog na številki 01 522 8894, 24 ur dnevno.
- Če je indicirana nujna napotitev k nefrologu, bolnika lahko vsak delovni dan napotite v urgentno nefrološko ambulanto na Polikliniki – sprejem bolnikov od 8. do 12. ure. V popoldanskem času ali konec tedna bolnika pošljete na IPP.
- Z napotnico »zelo hitro« bo bolnik obravnavan najpozneje v 14 dneh, običajno še prej.
- Pri že hospitaliziranem bolniku lahko za posvet in morebitno premestitev pokličete nefrologa na KO za nefrologijo vsak delovnik od 8. do 15. ure na številko 01 522 8753.

## LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714–1768.
2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142.
3. Ocvirk J. Anti PD1 – protitelesa: uporaba, delovanje, neželeni učinki. *Onkologija.* 2017; 2 : 22–25.
4. Frank B Cortazar, Kristen A, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016; 90(3): 638–647.
5. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.* 2017; 45(2): 160–169.
6. Izzedine H, Mateus C Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(6): 936–942.
7. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, et al. Nephrotic syndrome with cancer immunotherapies: A report of 2 cases. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(4): 581–585.
8. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, et al. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J.* 2016; 9(3): 411–417.



# PRIMER BOLNIKA Z RAZSEJANIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ, ZDRAVLJENIM Z IMUNOTERAPEVTIKOM PEMBROLIZUMABOM IN S SUMOM NA IMUNSKO POVZROČENO POSLABŠANJE LEDVIČNE FUNKCIJE

Ana Lina Vodusek, Blaž Grošelj

Onkološki inštitut Ljubljana

75-letni bolnik je bil prvič zdravljen maja in junija 2015 zaradi slabo diferenciranega karcinoma desnega spodnjega pljučnega režnja (T1bN0M0) z radikalnim obsevanjem. Takrat je bila na CT prsnega koša vidna tudi sprememba v levem spodnjem pljučnem krilu, ki ni bila verificirana. Februarja 2016 je bila opravljena ekscizija tumorja v levih pljučih, s katero je bil ugotovljen nov primarni tumor (adenokarcinom, pT1b, PD-L1 70 odstotkov). Maja 2016 pa je bila napravljena desna spodnja lobektomija, katere histopatološki izvid je opisoval ploščatocelični karcinom (pT1a). Decembra 2017 smo na kontrolnem CT prsnega koša ugotovili progres v pljučih in mediastinumu, ki ga citološko ni bilo mogoče verificirati. Pljučni konzilij (januar 2018) je priporočil zdravljenje z imunoterapijo s pembrolizumabom, saj bolnik zaradi spremljajočih bolezni (kronična ledvična okvara, stanje po miokardnem infarktu leta 2002, aortna stenoza, arterijska hipertenzija, KOPB) ni bil kandidat za sistemsko kemoterapijo.

Pred začetkom zdravljenja so bile laboratorijske vrednosti kreatinina 146  $\mu\text{M}$ , sečnine 8,9  $\mu\text{M}$ , izračunani glomerulni očistek kreatinina (IGOK) 48 ml/min, UZ so bili vidni znaki že znane kronične ledvične okvare. Ob drugi aplikaciji pembrolizumaba smo zaznali porast kreatinina (154  $\mu\text{M}$ ), sečnine (11,5  $\mu\text{M}$ ) in blag upad IGOK na 45 ml/min. Na začetku marca leta 2018 je bolnik tožil zaradi težav z dihanjem že ob najmanjšem naporu, zato je opravil CT prsnega koša, s katerim smo potrdili pnevmonitis, dober regres predhodno opisanih patoloških zgostitev v levih in desnih pljučih ter delni regres povečanih bezgavk v mediastinumu. Laboratorijski izvid je kazal na vidno poslabšanje ledvične funkcije (kreatinin 179  $\mu\text{M}$ , sečnina 11,9  $\mu\text{M}$ , IGOK 39 ml/min). Zaradi pnevmonitisa stopnje 2 je bila uvedena terapija z metilprednizolonom, aplikacije imunoterapije so bile prekinjene.

CT prsnega koša (konec maja 2018) in rentgensko slikanje pljuč (junij 2018) sta pokazala skoraj popolni regres zgostitev v desnem zgornjem pljučnem režnju, brez znakov pnevmonitisa, zaradi česar je bolnik nadaljeval terapijo s pembrolizumabom. Na začetku julija 2018 smo

ugotavljali tudi izboljšanje ledvične funkcije z vrednostmi kreatinina  $143 \mu\text{M}$  in sečnine  $8,5 \mu\text{M}$ . Bolnik je prejel naslednji dve aplikaciji imunoterapije konec julija ter konec avgusta 2018, ko so bile serumske vrednosti kreatinina stabilne ( $136 \mu\text{M}$ , sečnine  $10,7 \mu\text{M}$  in IGOK  $51 \text{ ml/min}$ ). Sredi septembra 2018 so bile pri pregledu v ambulanti še vedno v ospredju težave z dihanjem, fizično je bil bolnik zmerno zmogljiv, ob kontroli krvnih izvidov je bilo v ospredju predvsem poslabšanje ledvične funkcije (kreatinin  $175 \mu\text{M}$ , sečnina  $9,7 \mu\text{M}$ , IGOK  $39 \text{ ml/min}$ ). Zato je bil primer konec septembra 2018 predstavljen na pljučnem konziliju, ki je sklenil, da se glede na dober regres bolezni in ob sumu na imunsko povzročeno poslabšanje ledvične okvare zdravljenje z imunoterapijo preneha. Predvidene so redne kontrole pri lečečem onkologu ter čimprejšnja kontrola pri lečečem nefrologu.



# IMUNOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI NA KOŽI

Nina Turnšek Hitij, Marija Ivanović

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk (ZNT) je prinesla precejšen napredek pri obravnavi rakavih bolezni. ZNT delujejo na način, da bodisi okrepijo, zavrejo ali pa spodbudijo delovanje človekovega lastnega imunskega sistema. Posledica takšnega mehanizma delovanja so tudi tako imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki (NU), ki so lahko edinstveni in se v precejšnji meri razlikujejo od NU ob kemoterapiji, tarčni terapiji ali obsevanju. NU na koži so med najpogostejšimi imunsko pogojenimi NU katere koli stopnje (ocenjevano po CTCAE v4.0). Pojavijo se pri približno 45 odstotkih bolnikov, zdravljenih z zaviralci CTLA-4. Njihov delež je pri tistih, ki so zdravljeni z zaviralci PD-1 in PD-L1, nekoliko nižji, približno 35 odstotkov. Izraženost imunsko pogojenih NU na koži je najpogosteje blage do zmerne stopnje. Zajemajo zelo različen spekter kožnih sprememb, kot so srbečica, izpuščaj, eritem, psoriaza in vitiligo. Najpogosteje se pojavljajo kožne spremembe v obliki neznačilnega makulopapuloznega izpuščaja s srbečico. Običajno so spremembe blage, obvladljive s simptomatskim zdravljenjem z antihistaminiki, vlažilnimi kremami in topikalnimi kortikosteroidi. Zdravljenja z ZNT v teh primerih ni treba trajno prekinjati. Primeri resnih imunsko pogojenih NU na koži (bulozni pemfigoid, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) so na srečo zelo redki, kadar pa se pojavijo, zahtevajo intenzivno bolnišnično obravnavo, intravensko zdravljenje s kortikosteroidi v visokih odmerkih ter trajno prekinitvev zdravljenja z ZNT.

## KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z RAZSEJANIM SLABO DIFERENCIRANIM KARCINOMOM Z ORIGOM NAJVERJETNEJE V PLJUČIH, ZDRAVLJENE Z ZAVIRALCEM PD-1

Pri 68-letni bolnici v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni je bila aprila letos v sklopu presejalnega programa SVIT ugotovljena eksulcerirana tumorska formacija, histopatološki izvid biopsije je pokazal slabo diferenciran karcinom, origa pa z opravljenimi imunohistokemičnimi barvanji ni bilo mogoče opredeliti. Zamejitvene radiološke preiskave so pokazale še povečane bezgavke v mediastinumu in retromandibularno ter solitarni zasevek v ČŽS. Bronhskopska biopsija mediastinalne bezgavke je pokazala slabo diferenciran karcinom – TTF-1+, CK7+, CK20-, EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS+, PD-L1 60 odstotkov. Multidisciplinarni konzilij je sklenil, da gre za primarno razsejan slabo diferenciran karcinom z origom najverjetneje v pljučih, in priporočal

zdravljenje z imunoterapijo s pembrolizumabom ter stereotaktično obsevanje zasevka v CŽS. Po treh aplikacijah pembrolizumaba se je pri bolnici pojavilo vnetje sečil s povišano telesno temperaturo, mrzlico, pekočimi in smrdečimi mikcijami, zato je bil uveden empirični antibiotik Amoksiklav. Neposredno po zaključenem uspešnem antibiotičnem zdravljenju je bolnica zbolela za makulopapuloznimi izpuščaji na desni nadlakti, ki so se progredientno razširili na vse telo v obliki urtik, ki jih je spremljal hud pruritus. Ob tem se je pojavilo visoko vročinsko stanje z mrzlico. Pri izbranem zdravniku je prejela prvo parenteralno aplikacijo visokega odmerka metilprednizolona in antihistaminika, po tem so kožne spremembe še dodatno napredovale.

Ob sprejemu v bolnišnico je bila gospa kardiorespiratorno stabilna, subfebrilna, z zmernim periorbitalnim edemom obojestransko, po koži praktično celega telesa so bile prisotne generalizirane urtikam podobne in ponekod konfluentne kožne spremembe. V dodatni anamnezi je bila ugotovljena sočasna uporaba alternativnih pripravkov (pegasti badelj, korenine regrata, konopljinno seme). Opravljena je bila kirurška biopsija kože, nato smo nadaljevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (2 mg/kg telesne teže) in antihistaminikom. Po treh dneh smo ob počasnem regresu kožnih sprememb in izzvenu pruritusa začeli postopno nižati odmerke kortikosteroidov. Bolnico smo odpustili v domačo oskrbo. Histopatološke spremembe bioptičnega vzorca kože so sovpadale s klinično sliko dermatitisa, povzročena z zdravili.

Kožne spremembe so ob enomesečnem zdravljenju s kortikosteroidi v padajočih odmerkih počasi izzvenele. Glede na kožno toksičnost hude stopnje je bilo zdravljenje s pembrolizumabom trajno ukinjeno. Evalvacijska tomografija prsnega koša in trebuha, opravljena štiri tedne po zadnji aplikaciji pembrolizumaba, je pokazala popolno remisijo bolezni, kontrolna magnetna resonanca glave pa pomembno zmanjšanje solitarne lezije v možganih, zaradi česar se za stereotaktično obsevanje CŽS nismo odločili. Bolnica bo nadaljevala skrbno spremljanje stanja.

## ZAKLJUČEK

Resni imunsko pogojeni NU na koži so sicer redki in imajo številne oblike. Kadar se pojavijo, so lahko tudi smrtno nevarni in zahtevajo intenzivno bolnišnično zdravljenje. Da bi zmanjšali pojavnost resnih in morebitnih smrtno nevarnih NU, sta zgodnja prepoznavna in pravilno ukrepanje ključna. To lahko najprej dosežemo z edukacijo bolnikov, medicinskih sester in izbranih oziroma urgentnih zdravnikov. Pomembno se je zavedati, da je uporaba alternativnih pripravkov v kombinaciji z zelo diferentnimi onkološkimi zdravili tvegana in lahko vodi v hude zaplete zdravljenja.





## LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018 Jun 10; 36(17): 1714–1768.
2. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (supplement 4): i119–i142, 2017.
3. Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer* (2017) 25: 3017–3030.

# REVMATOLOŠKI NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU RAKA Z IMUNOTERAPIJO

Jaka Ostrovršnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Imunski sistem je eden od najkompleksnejših in neverjetno zanimivih procesov v našem telesu. Že dolgo je znano, da je njegova naloga veliko več kot samo obramba pred okužbami. V zapletenih procesih se imunske celice poleg prepoznave tujih in lastnih antigenov učijo tudi prepoznave celic, ki imajo potencial maligne transformacije in jih tako še pravočasno odstranijo. Začetki raziskav za izrabo imunskega sistema pri zdravljenju raka oziroma imunoterapijo segajo na konec 20. stoletja. Eden od glavnih mehanizmov izoginitve rakavih celic imunskemu sistemu je zvišanje imunske tolerance v lokalnem okolju, zaradi česar jih imunske celice ne prepoznajo in posledično ne odstranijo. Plod dolgoletnih raziskav je bolnikom omogočil sodobno zdravljenje z zdravili (ang. checkpoint inhibitors), ki znižajo stopnjo imunske tolerance, kar omogoča prepoznavo rakavih celic in njihovo odstranitev. Podroben opis mehanizmov je predstavljen v drugem prispevku zbornika.

Logična posledica znižanja imunske tolerance je poleg aktivacije imunskega sistema pri prepoznavi rakavih celic tudi prepoznavo lastnih antigenov (avtoantigenov) na zdravih celicah. Eden od pogostejših neželenih učinkov imunoterapije je tako širok spekter avtoimunskih bolezni, ki lahko prizadenejo kateri koli organ (2). Mogoč je razvoj tako življenje ogrožajočega pnevmonitisa in kolitisa kot tudi prizadetost ščitnice, hipofizitisa in vitiligo. Pogostnost neželenih učinkov se razlikuje med posameznimi zdravili. Med revmatološkimi neželenimi učinki so najpogostejši artritis, sindrom suhih sluznic (sicca sindrom), revmatična polimialgija in redkeje vnetna miopatija, vaskulitisi in sistemski eritematozni lupus.

## ARTRITIS

Bolečine v sklepih so se v registracijskih kliničnih raziskavah pojavljale v 1–43 odstotkih primerov, natančnih podatkov o pogostnosti artritisa v registracijskih raziskavah ni na voljo. Pretekli podatki kažejo na dejstvo, da sistem razvrščanja neželenih učinkov v onkoloških kliničnih raziskavah lahko podceni mišičnoskeletne neželene učinke. V zadnjem obdobju je bilo objavljenih nekaj opazovalnih raziskav, pri katerih se je artritis pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, pojavil v enem do treh odstotkih primerov.

Artritis klinično običajno poteka po tipu revmatoidnega artritisa (RA; simetrični artritis malih sklepov rok) ali psoriatičnega artritisa (PsA; entezitis, daktilitis, oligoartritis in nesimetrični poliartritis s prizadetostjo večjih sklepov), pri čemer je možna tudi zunajsklepna prizadetost (konjunktivitis, kolitis). Artritis ima redko blag potek, ki bi bil odziven zgolj na nesteroidna



protivnetna zdravila (NSAID). Lahko je eroziven, pogosto pa ima hud potek in za zdravljenje so potrebni višji odmerki glukokortikoidov, kot bi to pričakovali pri klasičnem RA ali PSA. Artritis ob zdravljenju z imunoterapijo ločimo od običajnih kroničnih artritsov tudi po tem, da so značilni imunoserološki kazalniki (RF, ACPA, HLA B27) običajno odsotni.

## REVMATIČNA POLIMIALGIJA

Bolečine v mišicah so se v registracijskih kliničnih raziskavah pojavljale v 2–21 odstotkih primerov. Pojav revmatične polimialgije (RPM) z značilno klinično sliko je opisan tudi v eni od opazovalnih raziskav, kjer so RPM potrdili v dveh odstotkih primerov. V omenjeni kohorti se gigantocelični arteritis, ki se sicer v splošni populaciji pogosto pojavi skupaj z RPM, ni pojavil. Opisana je serija dveh primerov z gigantoceličnim arteritisom, pri čemer se je pri enem pojavila tudi RPM.

## SINDROM SUHIH SLUZNIC

Značilnost sindroma je suhost očesne in ustne sluznice ter kože. Sindrom lahko poteka v sklopu sarkoidoze ali okužbe s hepatitisom C, lahko kot posledica lokalnega obsevanja, kot posledica zdravljenja z določenimi zdravili, lahko pa tudi v sklopu Sjögrenovega sindroma. Ob navajanju subjektivnih težav jih je treba objektivno ovrednotiti s funkcionalnimi testi. Za postavitve diagnoze Sjögrenovega sindroma so potrebni tudi značilni imunoserološki odkloni in/ali značilna histološka slika.

Pojav suhosti očesne in ustne sluznice je v registracijskih kliničnih raziskavah opisan v 3–24 odstotkih. V eni od opazovalnih raziskav se je sindrom sicca pojavil pri manj kot odstotku primerov. Ob sindromu sicca se je pojavilo tudi otekanje parotidnih žlez, pri enem bolniku tudi pnevmonitis (lahko del naravnega poteka Sjögrenovega sindroma), samega Sjögrenovega sindroma pa niso potrdili.

## REDKEJŠE MANIFESTACIJE

V literaturi se pojavljajo tudi opisi primerov redkejših mišičnoskeletnih manifestacij (vaskulitisi (pretežno gigantocelični arteritis), lupusni nefritis, dermatomiozitis, polimiozitis, eozinofilni fasciitis, sarkoidoza), a natančnih podatkov o značilnostih teh manifestacij zaradi redkosti ni.

Opisani so tudi primeri bolnikov z že znano avtoimunsko boleznijo pred začetkom imunoterapije. Pri dveh bolnikih s Crohnovo boleznijo ni prišlo do poslabšanja, pri bolniku z ulceroznim kolitisom pa je prišlo do hudega zagona in potrebna je bila celo kolektomija. Opisan je tudi primer intersticijskega nefritisa pri bolniku s Sjögrenovim sindromom.

## ZDRAVLJENJE

Nedavno so bile izdane smernice Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) za zdravljenje neželenih učinkov ob zdravljenju z imunoterapijo. Neželeni učinki so glede na organski sistem razporejeni v štiri razrede. V tretji in četrti razred so razvrščeni težje potekajoči neželeni učinki, ki zahtevajo začasno prekinitve zdravljenja z imunoterapijo. Priporočila za zdravljenje mišičnoskeletnih manifestacij so razdelili v tri skupine: vnetni artritis, miozitis in revmatični polimialgiji podoben sindrom.

V prvi vrsti se svetuje zdravljenje z NSAID in glukokortikoidi, v primeru neučinkovitosti pa posvet z revmatologom in uvedba imunomodulirajočega zdravljenja. V že opisanih opazovalnih raziskavah so revmatologi običajne mišičnoskeletne neželene učinke zdravili na podoben način, kot prezentacije s tako klinično sliko sicer zdravijo v redni klinični praksi. Za zdaj ni znano, kateri pristop je najustreznejši, so pa v pripravi smernice Evropske lige proti revmatizmu (EULAR) za zdravljenje revmatoloških imunskih neželenih učinkov ob zdravljenju z imunoterapijo.

Opazovalne raziskave so poleg številnih neznank pokazale tudi svetlo plat pojava imunskih neželenih učinkov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo, je namreč odziv na zdravljenje raka boljši kot pri bolnikih brez pojava teh neželenih učinkov.

## ZAKLJUČEK

Revmatološki imunski neželeni učinki ob zdravljenju z imunoterapijo so redki, a so dejansko pogostejši, kot je bilo to sprva poročano v registracijskih kliničnih raziskavah. Nadaljnje raziskave bodo usmerjene predvsem v natančnejšo opredelitev posameznih stanj, ki pogosto spominjajo na določene znane revmatološke bolezni, a z njimi ne delijo vseh kliničnih značilnosti. Pri obravnavi bolnika je v prvi vrsti ključna onkologova prepoznavna težava. Ustrezno sodelovanje onkologa in revmatologa omogoči bolniku, da prejme ustrezno zdravljenje tako z onkološkega kot revmatološkega vidika.

## LITERATURA

1. Brouckaert PGG, Fiers W. Coley's vaccine and TNF therapy. *Nature* 1992; 358: 630–630.
2. Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1–3.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: mdv 383.
4. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1751–63.



5. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol* 2007; 34: 1401–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552067> (accessed 18 Oct 2018).
6. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer – clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 393–8.
7. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 43–50.
8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren’s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 9–16.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.

# KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z AVTOIMUNSKO SISTEMSKO VEZIVNOTKIVNO BOLEZNIJO OB IMUNOTERAPIJI

Nežka Hribernik, Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

60-letna dolgoletna kadilka je bila v januarju 2014 zaradi prolongiranega produktivnega kašlja napotena na rentgensko slikanje pljuč. Do takrat se je zdravila zaradi arterijske hipertenzije, astme in KOPB z zmerno stopnjo emfizema, imela je že znane degenerativne spremembe hrbtenice, fibromialgijo ter depresijo.

Zaradi rentgensko vidnega infiltata v levem zgornjem pljučnem režnju (LZRP) je bila narejena dodatna diagnostika. Dokazan je bil operabilen adenokarcinom LZRP, stadija cT1aN0M0. Maja 2014 je bila napravljena leva zgornja lobektomija pljuč, histološko je šlo za slabo diferenciran adenokarcinom LZRP, pT1aN1, (1/6), R0. Od julija do septembra 2014 je prejela 4 cikle adjuvantne kemoterapije na osnovi platine.

Tekom sledenja je bil februarja 2015 napravljen PET/CT, kjer je bil po prostem intervalu petih mesecev viden razsoj po pljučih in v levo nadledvičnico. Testiranje iz primarnega tumorja je pokazalo, da gre za EGFR in ALK negativen adenokarcinom. Bolnica je bila v dobrem splošnem stanju zmogljivosti. Marca 2015 je pričela z zdravljenjem s kemoterapijo po shemi platina/pemetreksed, po 4. ciklusih je bila dosežena stabilna bolezen, prešla je na vzdrževalni pemetreksed. Po 6. vzdrževalnih aplikacijah je zaradi progressa v področju leve nadledvičnice obsevala področje lokalnega progressa, s sistemsko onkološko terapijo pa prehodno prekinila. Marca 2016 je bil na PET/CT viden progres v bezgavkah leve supraklavikularne lože in v retroperitoneju. Bolnica je v sklopu sočutne uporabe dobila možnost zdravljenja z imunoterapijo (IT) z nivolumabom, s čimer je pričela v aprilu 2016. Glede na evalvacijo v juniju 2016 je bila dosežena stagnacija bolezni, bolnica je nadaljevala z nivolumabom.

Po 8. aplikacijah nivolumaba je bolnica na kontroli poročala o stalnem občutku suhih ust in tujka v očeh, o suhi koži in splošni utrujenosti. Ojačale so se ji sklepne bolečine. Zaradi suma na avtoimunsko pogojeno vezivnotkivno bolezen je prehodno prekinila z IT. Napotena je bila na obravnavo k revmatologu, ki je ob pregledu ugotavljal, da pri bolnici izstopa »sicca« simptomatika ter bolečine ob degenerativnih spremembah skeleta. Podal je mnenje, da je možno, da je prišlo do razvoja Sjögrenovega sindroma ob IT. Uvedena je bila simptomatska terapija »sicca« simptomatike ter opazovanje glede sklepnih bolečin.



Bolničine težave so vztrajale, zato je dokončno prekinila z nivolumabom. Na nadaljnjih kontrolah je še vedno poročala o občutku suhih ust in tujka v očeh, kasneje so se pojavile tudi mialgije ter težave z zobovjem. Z vsemi nadaljnjimi slikovnimi preiskavami je bil izključen progres rakave bolezni. Bolnica vse od avgusta 2016 do danes ni več potrebovala specifične onkološke terapije.

# NEVROLOŠKI IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI IN PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA

Tanja Roš Opaškar, Staša Jelerčič

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Nevrološki imunsko pogojeni neželeni učinki (NIPNU) so redki, a potencialno smrtno nevarni zapleti zdravljenja z imunoterapijo, ki zajemajo širok spekter različnih klinično nevroloških stanj. V literaturi opisujejo incidenco NIPNU od enega do treh odstotkov, kot najpogostejše oblike pa opisujejo miastenični sindrom, Guillain-Barréjev sindrom (senzorična/motorična/avtonomna polinevropatija), periferne nevropatije (npr. pareza obraznega živca), encefalopatijo, encefalitis, aseptični meningitis/glavobol, miopatijo ali miozitis. Pojavnost NIPNU narašča s kombinacijo imunoterapevtikov (zaviralci PD-1/PD-L1 in zaviralci CTLA-4) in ni povezana s starostjo bolnikov ob začetku zdravljenja. Večina bolnikov z NIPNU zaradi težav potrebuje hospitalizacijo, do deset odstotkov tudi zdravljenje na oddelkih za intenzivno nego. Diagnoza NIPNU v večini primerov temelji na časovni povezanosti z začetkom zdravljenja (mediani čas nastopa NIPNU se v literaturi pojavlja po dveh oz. treh aplikacijah) ter ustreznih diagnostičnih postopkih, kot so nevrološki pregled, slikovne preiskave živčevja (MRI glave, hrbtenjače s KS), lumbalna punkcija (likvorski tlak, osnovni laboratorijski pregled, citologija, oligoklonalni trakovi, paraneoplastična, avtoimunska, antigangliozidna protitelesa, mikrobiološke preiskave ...) ter elektrofiziološke preiskave (EMG, EEG). Pred postavitvijo diagnoze NIPNU je ključnega pomena, da izključimo napredovanje bolezni oz. druge bolezni živčevja kot morebitni vzrok bolnikovih nevroloških težav (okužbe, metabolne motnje, epileptični napadi – nekonvulzivni ...).

Za nadaljnjo obravnavo bolnika je potrebno sodelovanje nevrologa za oceno vrste in stopnje nevrološke okvare, za usmerjene preiskave, interpretacijo izvidov in odločitev o zdravljenju. Izdelana so priporočila obravnave tovrstnih bolnikov, ki temeljijo na konsenzu ekspertov, saj je na razpolago le malo na dokazih utemeljenih dejstev.

Pri lažjih oblikah NIPNU (stopnja 1) bolniki nadaljujejo imunoterapijo ob pozornem kliničnem spremljanju. Pri stopnji nevrološke okvare 2 ali več (izdelane za posamezna nevrološka obolenja oz. entitete) priporočajo ukinitve ali odložitev imunoterapije in v primerih jasnih nevroloških okvar še uvedbo imunosupresivne terapije (kortikosteroidi, po potrebi v visokodoznih pulznih odmerkih) ali imunomodulatorne terapije (intravensko imunoglobuline, plazmafereza) ob ostali podporni simptomatski analgetski terapiji.





## PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, stara 54 let, je bila na Onkološki inštitut napotena z diagnozo lokoregionalno razširjenega adenokarcinoma pljuč (cT4N2M0), vsi molekularni kazalniki (EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, PD-L1) so bili negativni. Bolnica je bila nato zdravljena z radikalno radiokemoterapijo, tremi ciklusi uvodne kemoterapije ter enim konkomitantnim ciklusom kemoterapije ob radikalnem obsevanju obsežne bolezni v prsnem košu. Tri tedne po zaključenem zdravljenju je bil opravljen kontrolni CT prsnega koša in abdomna, ki je pokazal dober delni regres bolezni v prsnem košu brez novonastalih sprememb. Bolnica je bila nato vključena v program sočutne uporabe z durvalumabom (zaviralec PD-L1) kot vzdrževalnim zdravljenjem po radikalni radiokemoterapiji.

Po štirih aplikacijah durvalumaba je na redni kontroli tožila o stopnjujočih se bolečinah v obeh nadlahteh (predvsem v desni), imela je slabšo mišično moč v rokah in navajala je padanje predmetov iz rok. Motorika spodnjih okončin je bila nespremenjena. Postavljen je bil sum na napredovanje bolezni, diferencialno diagnostično pa tudi na NIPNU durvalumaba, zato je bila napotena k nevrologu ter na MR cervikotorakalne hrbtenice. Pred tem je opravila rentgenogram pljuč ter cervikalne in torakalne hrbtenice, ki niso pokazali posebnosti.

V nevrološkem statusu bolnice ob pregledu niso bile evidentne slabša moč ali senzibilnostne motnje zgornjih okončin, tudi ne spodnjih, pač pa le subjektivni simptomi bolečin in občasnih parestezij, mravljinčenja rok. Glede na to, da je bil MRI vratne hrbtenice s kontrastom v mejah normale, da so simptomi nastopili v času zdraviliškega zdravljenja in fizioterapije z masažo vratu, se za dodatne preiskave z EMG nismo odločili, temveč le za analgetsko terapijo in klinično nevrološko spremljanje. Po krajšem odlogu imunoterapije jo je bolnica nadaljevala, in sicer brez ponovitve simptomov. Glede na nastanek in klinično sliko težav pri bolnici najverjetneje ni šlo za NIPNU, temveč za povezavo z intenzivno fizioterapijo.

## ZAKLJUČEK

Pomembno je zavedanje o možnih nevroloških stranskih učinkih imunoterapije, njihovo zgodnje prepoznavanje in pravočasno ter pravilno ukrepanje, ki temelji na opredelitvi nevrološkega obolenja, izključevanju drugih možnih vzrokov nevrološke okvare in sledenju priporočilom obravnave tovrstnih bolnikov glede nadaljevanja ali ukinitve imunoterapije in zdravljenja nevrološke okvare.

## LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with Immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.

2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 4): 19–42.
3. Kolb NA, Trevino CR, Wahed W, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint therapy. *Muscle Nerve* 2018; January: 1–13.
4. Malani R, Haggiagi A, Holder J, et al. Neurologic immune related adverse events (irAEs) in patients with metastatic solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a single institution retrospective analysis; *Neurology* 2018; 90 (15 Supplement) N6.001.
5. Santomasso B, Haggiagi A, Malani R, et al. Neurologic immune related adverse events (irAEs) in patients treated with immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2018; 36:15 suppl, 3084–3084.



# NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE RAKA NA ŠČITNICO

Katica Bajuk Studen, Katja Zaletel, Simona Gaberšček

Univerzitetni klinični center Ljubljana

## UVOD

V zadnjih letih se uspešno uveljavlja zdravljenje različnih oblik raka z zdravili, ki delujejo kot zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema (ang. immune checkpoint inhibitors). Posledično narašča tudi število zabeleženih neželenih učinkov na endokrine žleze, predvsem na ščitnico, redkeje pa poročajo o hipofizitisu, primarni odpovedi nadledvičnih žlez, in pojavu od insulina odvisne sladkorne bolezni. Ker se ta zdravila v klinični praksi šele uveljavljajo, nimamo natančnih, s prospektivnimi raziskavami pridobljenih podatkov o patogenezi, časovnem poteku in klinični sliki prizadetosti ščitnice, zato lahko jasne smernice glede obravnave teh bolnikov pričakujemo šele v prihodnosti.

## DOSEDANJE RAZISKAVE

Raziskave, ki so doslej proučevale motnje delovanja ščitnice pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, so bile večinoma retrospektivne. Pred uvedbo imunoterapije je bila od tirološke diagnostike večinoma na voljo le izhodiščna raven tirotropina (TSH) in prostega ali celokupnega tiroksina (T<sub>4</sub>), v nekaterih primerih še raven prostega ali celokupnega trijodtironina (T<sub>3</sub>), redko pa raven ščitničnih protiteles in podatek o kopičenju radiofarmaka v ščitnici na pozitronski emisijski tomografiji (PET) z računalniško tomografijo (ang. computed tomography, CT). Tudi po uvedbi imunoterapije so o etiologiji motnje v delovanju ščitnice sklepali zlasti na osnovi predhodno izmerjenih ščitničnih protiteles in na osnovi spremembe difuznega kopičenja radiofarmaka v področju ščitnice na PET/CT. To pa je nespecifično in se lahko pojavlja pri različnih boleznih ščitnice. Dosedanje raziskave večinoma niso opredeljevale bolezni ščitnice, ampak so beležile pojav obeh sindromov – hipertiroze in hipotiroze, bolezenski vzroki za to pa so številni. Pri proučevanju motenj v delovanju ščitnice zaradi imunoterapije moramo upoštevati, da so ščitnične bolezni v splošni populaciji pogoste, kar zlasti velja za avtoimunske bolezni Hashimotov tiroditis, ki ga ima več kot 15 odstotkov žensk, starejših od 40 let. Poleg tega moramo upoštevati tudi preskrbo z jodom v določeni populaciji, saj pomembno vpliva na epidemiologijo bolezni ščitnice ter na sposobnost ščitnice, da se spoprime s čezmernim vnosom joda. Večina bolnikov je pred uvedbo imunoterapije enkrat ali večkrat izpostavljena čezmernemu vnosu joda, saj je CT prsnega koša z uporabo jednega kontrastnega sredstva eden od temeljev diagnostične obravnave sumljivih sprememb v pljučih. Kombinacija čezmernega vnosa joda, učinka imunoterapije na bolnikovo ščitnico

ter stanja ščitnice pred imunoterapijo lahko povzroči različna bolezenska stanja in dileme v interpretaciji izvidov različnih diagnostičnih postopkov.

V metaanalizi 38 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so poročale o neželenih učinkih imunoterapije na endokrine žleze pri bolnikih z napredovalimi solidnimi malignimi tumorji (maligni melanom, nedrobnocelični rak pljuč, karcinom ledvic), ki so bili zdravljeni z monoterapijo z zaviralcem PD-1 (ang. programmed cell death protein 1), zaviralcem CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), zaviralcem PD-L1 (ang. programmed death-ligand 1) ali s kombinacijo zaviralca PD-L1 in CTLA-4, je bila pojavnost hipotiroze 6,6-odstotna (pogosteje pri tistih, ki so prejeli zaviralce PD-1 ali kombinacijo zdravil) in hipertiroze 2,9-odstotna (pri uporabi zaviralcev PD-1 pogosteje pri tistih, ki so prejeli pembrolizumab kot nivolumab, najpogosteje pa pri tistih, ki so prejeli kombinacijo zdravil). V splošni populaciji je na področju z ustreznim vnosom joda prevalenca hipotiroze sicer 4,6-odstotna, hipertiroze pa 1,3-odstotna.

V nedavno objavljeni večji retrospektivni raziskavi, v katero so vključili 657 bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo (uporabljena zdravila: ipilimumab + nivolumab pri 40 odstotkih, nivolumab pri 33 odstotkih, pembrolizumab pri 21 odstotkih, druga pri 7 odstotkih) zaradi različnih vrst raka, so o hipertirozi poročali pri 6,5 odstotka bolnikov. Povprečni čas (mediana) do razvoja hipertiroze je bil 5,3 tedna, povprečno trajanje hipertiroze je bilo 6 tednov, 67 odstotkov bolnikov pa je bilo asimptomatskih. Pri 84 odstotkih bolnikov se je razvila hipotiroza, zaradi katere so po 57 tednih spremljanja še vedno potrebovali zdravljenje z levotiroksinom. V to raziskavo sicer niso vključili bolnikov z znano boleznijo ščitnice pred uvedbo imunoterapije. Prav tako niso poročali o načinu zdravljenja hipertiroze, ki se je pojavila zaradi imunoterapije.

Ustrezno zdravljenje boleznij ščitnice, nastale zaradi učinkov imunoterapije, bomo lahko načrtovali takrat, ko bo natančneje razjasnjen etiopatogenetski mehanizem, ki povzroči motnjo v delovanju ščitnice. Na osnovi doslej pridobljenih podatkov se zdi, da bi bila lahko tako sindroma hiper- kot hipotiroze, ki se razvijeta ob imunoterapiji, različni manifestaciji istega patološkega dogajanja – destruktivnega tiroiditisa, posredovanega s citotoksičnimi limfociti T. V nobeni od večjih raziskav niso ugotavljali poteka in zapletov, značilnih za bazedovko. Zato pri hipertirozi, ki se pojavi med zdravljenjem z imunoterapijo, namesto tirostatskega zdravljenja vedno pogosteje priporočajo le spremljanje ali pa zdravljenje hujših oblik z glukokortikoidi. Ob pojavu hipotiroze ali ob poslabšanju že zdravljene hipotiroze svetujejo zdravljenje z levotiroksinom oziroma dvig odmerka levotiroksina. Glede na nerazjasnjeno etiopatogenezo za zdaj ne vemo, ali v tem primeru pride do trajne okvare žleze ali pa se stanje po določenem času spontano popravi, tako kot to opazamo v primeru subakutnega in poporodnega tiroiditisa.



## ZAKLJUČEK

Neugodni učinki imunoterapije na ščitnico so razmeroma pogosti, vendar jih lahko z rednim spremljanjem laboratorijskih parametrov hitro zaznamo. Ob ustreznem tirološkem vodenju bolnika z motnjo v delovanju ščitnice imunoterapije ni treba prekinjati. Ker so ščitnične bolezni v splošni populaciji pogoste, je smiseln pregled ščitnice pri tirologu pred uvedbo imunoterapije.

## LITERATURA

1. Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*; 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308083>.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol* 2018; 4 (2): 173.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4): 252–64.
4. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13 (4): 195–207.
5. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 4431–9.
6. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102 (8): 2770–80.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 489–99.
8. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52 (5): 615–21.
9. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid* 2018; 28 (10): 1243–51.

# ENDOKRINOLOŠKI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z DURVALUMABOM IN PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA

Anja Meden Boltežar, Jasna But Hadžić

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana od decembra 2017 vključujemo bolnike z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju III po zdravljenju z radikalno radiokemoterapijo v program sočutne uporabe z durvalumabom. Enoletno dopolnilno zdravljenje z imunoterapijo omogoča podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni in izboljšanje dvoletnega preživetja teh bolnikov (1). Kljub spodbudnim rezultatom zdravljenja se lahko pojavijo neželeni učinki, ki pomembno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja.

## KLINIČNI PODATKI BOLNIKA

Moški z nedrobnoceličnim karcinomom desnega zgornjega pljučnega režnja v stadiju T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, star 62 let, je bil konec septembra 2017 napoten na zdravljenje na Onkološki inštitut Ljubljana. Ob začetku zdravljenja je bil v dobri psihofizični kondiciji, prejemal je redno terapijo za zdravljenje arterijske hipertenzije, kronične obstruktivne pljučne bolezni in benigne hiperplazije prostate.

Pred začetkom zdravljenja je bila njegova dokumentacija predstavljena na multidisciplinarnem konziliju. Še isti teden se je začel zdraviti – najprej z dvema uvodnima ciklusoma kemoterapije (KT) po shemi gemcitabin/cisplatin, sledila je radikalna radioterapija (RT) prsnega koša do skupne doze 60 Gy v 30 frakcijah. Ob začetku zdravljenja z RT je bolnik prejel prvi sočasni ciklus KT po shemi etopozid/cisplatin, predvidenega drugega ciklusa bolnik ni prejel zaradi radioezofagitisa. Kontrolni CT prsnega koša po zaključenem zdravljenju je pokazal regres tumorja.

Sedem tednov po končanem obsevanju je bolnik začel zdravljenje z durvalumabom. Prva in druga aplikacija sta potekali brez toksičnih sopojavov, na pregledu pred tretjo aplikacijo je bolnik tožil zaradi utrujenosti, hitre zadihanosti in hitrega utripa srca. V laboratorijskih izvidih smo beležili upad TSH (0,02 mU/L) ter porast T<sub>3</sub> (13,6 pmol/L) in T<sub>4</sub> (54,1 pmol/L). Bolnika smo napotili na pregled k tirologu, ki je zaradi hipertiroze uvedel terapijo z Athyrazolom. Bolnik je terapijo prejemal šest tednov, nato je prišlo do iatrogene hipotiroze z vrednostmi



TSH: 7,10 mU/L, T3: 2,4 pmol/L, T4: 7,5 pmol/L ter hude utrujenosti in dražečega kašlja. Sledil je ponovni pregled pri tirologu, ki je ukinil terapijo z Athyrazolom in uvedel Euthyrox. V prihodnjih tednih je bilo treba redno spremljati vrednosti ščitničnih hormonov in posledično prilagajati odmerke Euthyroxa. Normalizacijo ščitničnih hormonov in pomembno izboljšanje splošnega počutja bolnika smo dosegli po dobrih treh mesecih. Zdravljenja z durvalumabom ob patoloških izvidih ščitničnih hormonov nismo prekinjali.

## ENDOKRINOLOŠKI NEŽELENI UČINKI

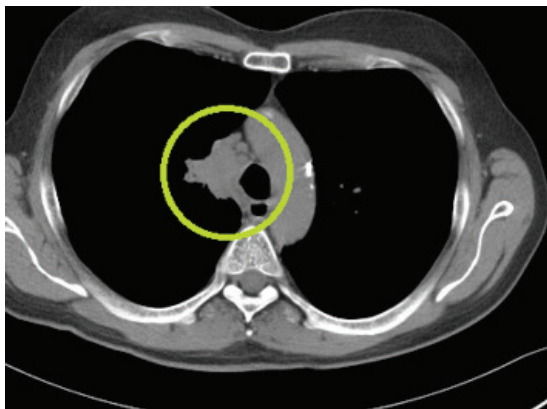
Imunsko pogojene endokrinopatije se lahko izrazijo kot hiper-/hipotiroza, sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis, hipopituitarizem in adrenalna odpoved. V randomizirani raziskavi dopolnilnega zdravljenja z durvalumabom so beležili samo pojav hipotiroze (12 % v roki z durvalumabom in 2 % v roki s placebom), drugih endokrinopatij ni bilo. Samo en bolnik od skupno 56 je imel zelo izražene simptome (stopnje 3). Ne glede na stopnjo endokrinopatije pri sladkorni bolezni in motnjah v delovanju ščitnice ne predpisujemo kortikosteroidov in ne prekinjamo imunoterapije, bolnika pa na sočasno zdravljenje napotimo k tirologu/diabetologu. Nasprotno pa pri adrenalni insuficienci in hipopituitarizmu zdravljenje nadaljujemo samo pri stopnji 1 (laboratorijska najdba, asimptomatski bolniki), pri višjih stopnjah pa je treba začasno prekiniti imunoterapijo, uvesti kortikosteroide, nadomestno hormonsko zdravljenje in simptomatske ukrepe glede na klinično sliko (hidracija ...).

## ZAKLJUČEK

Bolnik je do danes prejel 17 aplikacij zdravila durvalumab, še vedno navaja dobro splošno počutje, ščitnični hormoni so pri zdravljenju z Euthyroxom v mejah normale. CT prsnega koša, ki je bil opravljen po 14. aplikaciji zdravila, je pokazal nadaljnji regres tumorja. Imunoterapije zaradi dobrega sodelovanja s tirologi ni bilo treba prekinjati.

## LITERATURA

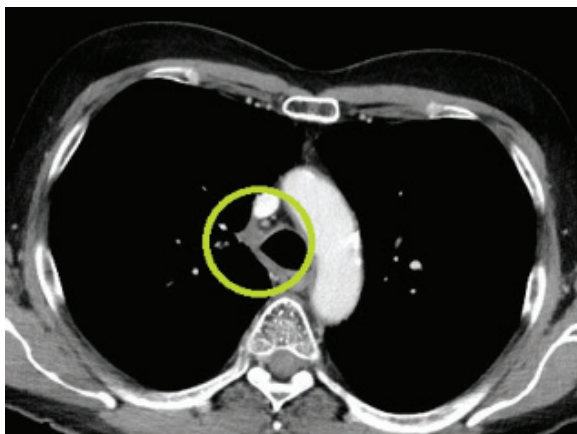
1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N. Engl. J. Med. 2018: NEJMoa1809697.



**Slika 1:** Tumor pred zdravljenjem na CT prsnega koša.



**Slika 2:** Regres tumorja viden na CT prsnega koša 25 dni po zaključeni radiokemoterapiji.



**Slika 3:** Nadaljni regres tumorja viden na CT prsnega koša po 14-ih aplikacijah dopolnilne imunoterapije.





# NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE NA PREBAVILA IN OSTALI REDKEJŠI NEŽELENI UČINKI

Martina Vrankar

Onkološki inštitut Ljubljana

Neželene učinke inhibitorjev PD-1/PD-L1 lahko razdelimo na reakcije na infuzijo zdravila in imunsko pogojene neželene učinke (IPNU). Ob pojavu slednjih je lahko prizadet kateri koli organ ali tkivo, vendar so nekateri prizadeti pogosteje kot drugi. Pri pljučnem raku so najpogosteje opisani neželeni učinki na koži, debelem črevesju, endokrinih žlezah, jetrih in pljučih. Drugi so redkejši, vendar so lahko zelo resni, celo usodni, kot npr. nevrološke motnje ali miokarditis. Pri raku pljuč je pogostnost vseh IPNU v raziskavah od 57 do 80-odstotna, pri višjih stopnjah (3 in 4) pa od 7 do 26,6-odstotna.

Najpogosteje poročani neželeni učinek inhibitorjev PD-1/PD-L1 je utrujenost, njena patogeneza ni popolnoma jasna in jo le v manjšem delu lahko pripišemo hipotiroidizmu. V raziskavah utrujenost opisujejo v 16 do 37 odstotkih (inhibitorji PD-1) oziroma v 12 do 24 odstotkih (inhibitorji PD-L1).

Večinoma se IPNU pojavijo razmeroma zgodaj, najpogosteje v nekaj tednih do treh mesecih po začetku zdravljenja z imunoterapijo. Kljub temu pa je treba bolnike natančno spremljati ves čas zdravljenja in po prekinitvi imunoterapije, kajti opisan je tudi primer pojava oz. začetka IPNU eno leto po zaključku zdravljenja. Pri posameznem bolniku je lahko prizadet le eden ali več organskih sistemov. Večja verjetnost za pojav IPNU je pri kombiniranem zdravljenju bodisi z drugo imunoterapijo bodisi s citostatiki bodisi z obsevanjem.

Vloga biopsije v diagnostiki IPNU ni dorečena. Nekatera priporočila svetujejo biopsijo (kože, gastrointestinalnega trakta, jeter, ledvic, pljuč) v primeru IPNU višje stopnje (3 in 4) in v primeru nejasne etiologije nastanka težav, ko bi patohistološki izvid lahko odločilno vplival na zdravljenje. Pri izvedbi biopsije je pomembno, da je patolog seznanjen s specifičnim vprašanjem.

## IMUNSKO POGOJENA HEPATOTOKSIČNOST

Hepatitis se pojavlja v 5 do 10 odstotkih med zdravljenjem z inhibitorji PD-1/PD-L1, od tega stopnja 3 predstavlja 1 do 2 odstotka. Vsi bolniki morajo imeti ob vsaki aplikaciji zdravila kontrolirane vrednosti serumskih transaminaz in bilirubina. Hepatitis je običajno asimptomatski in ga ugotovimo ob rutinskih krvnih preiskavah. Redko, pri višjih stopnjah

IPNU, se pojavijo zlatenica, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, omotica, temen urin ali inapetenca. Izključiti je treba hepatitis druge etiologije, kot je npr. medikamentozni hepatitis zaradi drugih zdravil, virusni hepatitis ali jetrni zasevki. V primeru IPNU stopnje 2 zdravljenje z inhibitorjem PD-1/PD-L1 prehodno prekinemo in kontroliramo transaminaze in bilirubin dvakrat tedensko (preglednica 1). Vztrajanje patoloških vrednosti več kot en do dva tedna po izključitvi drugih vzrokov zahteva zdravljenje s kortikosteroidi v dozi 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju lahko nadaljujemo z inhibitorjem PD-1/PD-L1 ob zniževanju doze kortikosteroida. Ob poslabšanju ali vztrajanju patoloških izvidov je treba povišati dozo metilprednizolona na 2 mg/kg/dan in trajno prekiniti zdravljenje z inhibitorjem PD-1/PD-L1. V primeru IPNU stopnje 3 ali 4 zdravljenje trajno prekinemo in zdravimo s kortikosteroidom 1–2 mg/kg/dan. Če ni izboljšanja v nekaj dneh, začnemo zdravljenje z imunosupresivno terapijo drugega reda z mikofenolat mofetilom. Ob vztrajanju težav se svetujeta posvet s hepatologom in biopsija jeter. Infliksimab, ki ga uporabljamo pri drugih višjih stopnjah IPNU, je pri hepatitisu kontraindiciran. Hepatitis z ustreznim zdravljenjem izzveni v štirih do šestih tednih.

**Preglednica 1.** Ukrepi pri imunsko pogojenem hepatitisu

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
<b>Hepatitis</b>	ALT ali AST > ZRV in ≤ 3x ZRV in/ali CB > ZRV in ≤ 1,5x ZRV	ALT ali AST > 3–5x ZRV in/ali CB > 1,5–3x ZRV	ALT ali AST > 5x ZRV in < 20 ZRV in/ali CB > 3–10x ZRV	ALT ali AST > 20x ZRV in/ali CB > 10x ZRV
<b>Inhibitor PD-1/ PD-L1</b>	brez prekinitve	začasna prekinitvev do ≤ G1	trajna prekinitvev	
<b>Zdravljenje</b>	spremljanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kontrola HT 2x tedensko</li> <li>– Če ni izboljšanja &gt; 1–2 tedna, uvedba metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan</li> <li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, ukrepi kot pri G3/4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– takoj uvedba metilprednizolona 1–2 mg/kg/dan i.v.</li> <li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh,</li> <li>– začetek imunosupresivne terapije z mikofenolat mofetilom</li> <li>– infliksimab je kontraindiciran pri imunsko pogojenem hepatitisu</li> </ul>	

Okrajšave: ZRV – zgornja referenčna vrednost; CB – celokupni bilirubin; HT – jetrni testi.



## GASTROINTESTINALNI ZAPLETI

Diareja in kolitis se ob zdravljenju z inhibitorji PD-1/PD-L1 pojavljata redkeje kot pri drugih inhibitorjih imunskih stikal, stopnja 3 ali 4 je opisana v enem do dveh odstotkih primerov. Srednji čas do nastanka simptomov je tri mesece. Najpogostejši simptom je diareja, sledijo slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu. Bolniki lahko opažajo še krče in primes sluzi ali krvi v blatu. Izključiti je treba infekcijsko etiologijo (porušeno ravnotežje črevesne flore po antibiotikih, okužbo s *Clostridium dif.*, parazite), progres bolezni, perforacijo črevesa. Bolnike z blažjo obliko diareje zdravimo z antidiaroiiki, hidracijo in dodajanjem elektrolitov, če je potrebno. Pri bolnikih z vztrajno diarejo stopnje 2 ali diarejo stopnje 3 ali 4 prekinemo z inhibitorjem PD-1/PD-L1 in uvedemo kortikosteroid (preglednica 2). Če ni izboljšanja v treh do petih dneh, je treba začeti imunosupresivno terapijo z infliksimabom. Običajno zadošča ena doza, včasih je potrebna še druga doza po 14 dneh.

**Preglednica 2.** Ukrepi pri imunsko pogojenih gastrointestinalnih zapletih

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
<b>Diareja Kolitis</b>	diareja: < 4x/dan	<ul style="list-style-type: none"><li>– diareja: 4–6x/dan; ni omejitev dnevnih aktivnosti</li><li>– kolitis: krvavo blato; bolečine v trebuhu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– diareja: ≥ 7x/dan, inkontinenca; i.v. nadomeščanje &gt; 24 ur, omejitev aktivnosti</li><li>– kolitis: peritonealno draženje, hude bolečine, nujen poseg</li></ul>	diareja/ kolitis: življenjsko ogrožajoče stanje
<b>Inhibitor PD-1/ PD-L1</b>	brez prekinitve	začasna prekinitve do ≤ G1	trajna prekinitve	
<b>Zdravljenje</b>	spremljanje	<ul style="list-style-type: none"><li>– simptomatski ukrepi (hidracija, loperamid)</li><li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, ukrepi kot pri G3/4</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan i.v.</li><li>– podporna terapija (hidracija, nadomeščanje elektrolitov ...)</li><li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, infliksimab 5 mg/kg</li></ul>	

## SRČNI ZAPLETI

Pri manj kot odstotku primerov se pojavljajo različni srčni zapleti, med drugim miokarditis, perikarditis, aritmije, kardiomiopatije in ventrikularne motnje. Priporoča se zgodnje posvetovanje s kardiologom. Zaplete uspešno zdravimo z visokimi dozami kortikosteroidov, ki

jih je treba uvesti takoj, ko posumimo na srčni IPNU. Kadar ni hitrega učinka kortikosteroidov, je treba zdraviti z drugimi imunosupresivnimi zdravili.

## HEMATOLOŠKI ZAPLETI

So zelo redki. Do zdaj so bile opisane aplastična anemija, avtoimuna hemolitična anemija in trombocitopenična purpura. Za zdravljenje se uporabljajo visoke doze kortikosteroidov in druga imunosupresivna zdravila. Priporoča se posvet s hematologom.

## ZAKLJUČEK

Imunoterapija povzroča popolnoma drugačen spekter neželenih učinkov kot standardna kemoterapija, a pojavljajo se redkeje in najpogosteje v blagi ali zmerni obliki. Pomembno je njihovo zgodnje prepoznavanje in zdravljenje, s čimer lahko preprečimo resne in življenjsko ogrožajoče IPNU. Pred zdravljenjem je treba bolnike poučiti o možnih neželenih učinkih imunoterapije. Dobro sodelovanje onkologa z družinskim zdravnikom in specialisti drugih strok je recept za varno zdravljenje bolnikov z imunoterapijo.

## LITERATURA

1. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PDL1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–2391.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–135.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–1550.
4. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7–18.
5. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology* 2017; 70: 558–567.
6. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237–e240.
7. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.



# PODPORNIKI

## ZLATI PODPORNIK



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



AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

---



Roche farmacevtska družba d.o.o.



**Abbott**

Abbott Laboratories d.o.o.

---

**AMGEN**

Amgen zdravila d.o.o.

---



**Boehringer  
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

---

*Lilly*

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

---



**NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji

---



Pfizer Luxembourg SARL

---



**PharmaSwiss**

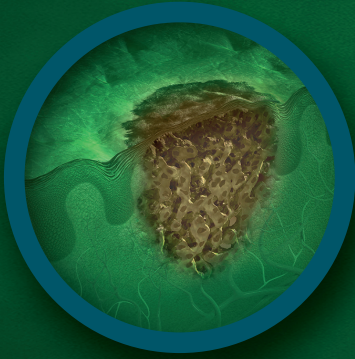
Choose More Life

PharmaSwiss Slovenia



# KEYTRUDA<sup>®</sup>

(pembrolizumab, MSD)



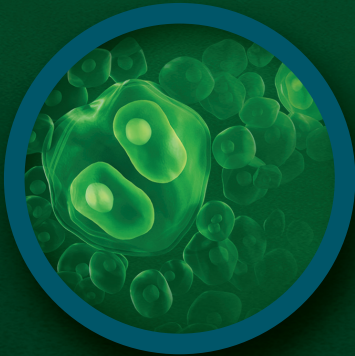
Melanom<sup>1</sup>



Nedrobnocelični  
pljučni rak<sup>1</sup>



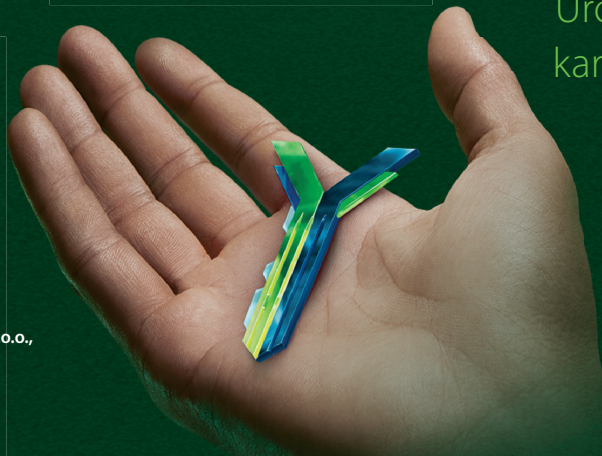
Ploščatocelični  
karcinom  
glave in vratu<sup>1</sup>



Hodgkinov  
limfom<sup>1</sup>



Urotelijski  
karcinom<sup>1</sup>



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,  
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana  
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50  
Pripravljeno v Sloveniji, september 2018  
ONCO-1234252-0003 EXP: 09/2020

Samo za strokovno javnost.

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

Reference:

1. Keytruda - Povzetek glavnih značilnosti  
zdravila



## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

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

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

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

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

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

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

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po uvedbi zdravljenja s pembrolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pembrolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s pembrolizumabom. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja s pembrolizumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s pembrolizumabom za mater.

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

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

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

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

**Samo za strokovno javnost.**

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





## EDINO LJUDJE, KI SE BORIJO Z RAKOM, SO VELIKO BOLJ TRDOŽIVI KOT NJIHOV RAK.

Ker so si bolniki z rakom tako različni, se je Lilly Onkologija zavezala k razvoju širokega portfelija terapij, vključno s tistimi, prilagojenimi posameznim bolnikom in podpornim rešitvam, ki pospešijo dinamiko in napredek v oskrbi bolnikov z rakom.

*Lilly* | ONCOLOGY











