



**PREGLED IN NOVOSTI V
ONKOLOGIJI
2021**

Strokovno srečanje

PREGLED IN NOVOSTI V ONKOLOGIJI

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Organizacijski odbor:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Strokovni odbor:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar, Tamara Petrun, Domen Ribnikar, Andraž Perhavec

Recezeni prispevkov:

Tamara Petrun, Domen Ribnikar, Ana Perpar, Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

Urednici:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Založnik:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

V Ljubljani, 26. 11. 2021

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 85875715

ISBN 978-961-7092-22-6 (PDF)

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>



To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna.

AVTORJI PRISPEVKOV

po abecednem redu

Jelena Azarija, dr. med.¹
asist. mag. Janka Čarman, dr. med.^{2,3}
doc. dr. Cvetka Grašič, dr. med.^{1,3}
Maja Ivanetič Pantar, dr. med.²
Aleš Majdič, mag. med. fiz.⁴
znan. sod. dr. Boštjan Markelc, univ. dipl. biol.^{5,6}
doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.^{7,8}
doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.^{3,9}
Tamara Petrun, dr. med.¹⁰
Ana Perpar, dr. med.²
Nina Pišlar, dr. med.⁹
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.^{2,3}
asist. Domen Ribnikar, dr. med.^{1,3}
prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.^{2,3}
doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.^{2,3}
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{1,3}
doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.^{2,3}
Tanja Žnidarič, dr. med.¹⁰

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴ Oddelek za radiofiziko, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

⁵ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

⁶ Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁷ Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

⁸ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

⁹ Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

¹⁰ Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

PREDGOVOR

Zdravljenje onkoloških bolnikov v zadnjem času izjemno hitro napreduje, pojavljajo se nove možnosti in oblike zdravljenja ter kombiniranje različnih zdravljenj, zato smo se v okviru Združenja za radioterapijo in onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu odločili, da bomo 26. novembra 2021 organizirali strokovno srečanje z naslovom Pregled in novosti v onkologiji.

Namen strokovnega srečanja je seznanitev z nekaterimi novostmi in dilemami s področja zdravljenja onkoloških bolnikov. V klinične debate različnih področij onkologije bomo vključili tako zdravnike onkologe radioterapevte, kirurge, ki se ukvarjajo z onkološko kirurgijo, kot interniste onkologe, ki bodo predstavili svoj vidik za oziroma proti določenemu zdravljenju. Seveda ostaja vprašanje kljub številnim raziskavam velikokrat odprto, nas pa medicina kot znanstvena veda zavezuje h kritični presoji in smotrni odločitvi, ki je prilagojena posameznemu bolniku ali bolnici.

Strokovno srečanje tudi tokrat vsled pandemije covid-19 poteka virtualno. So pa takšna srečanja dodaten dokaz in spodbuda, da se zdravniki zavedamo svoje odgovornosti in zavezanosti stroki, ki od nas zahteva po eni strani previdnost po drugi pa odločnost pri ukrepanju.

Hvala vsem predavateljem, slušateljem in tistim, ki nas v teh prizadevanjih podpirate!

Helena Barbara Zobec Logar in Ivica Ratoša

VSEBINA

Kirurško zdravljenje, kje ima mesto v prihodnosti? -----	1
Obsevanje v petih frakcijah-----	2
Ali je metastatski solidni rak lahko ozdravljiva bolezen? -----	5
Hadroni ali fotoni? -----	7
FLASH-radioterapija – od odkritja do prvega bolnika -----	10
Radiobiološki učinki FLASH-radioterapije-----	12
Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija DA ali ne? -----	14
Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija da ali NE? -----	17
Adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem HR+ HER2-raku dojk – utvara? -----	20
Je adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem hormonsko odvisnem HER2-negativnem raku dojke realnost? -----	23
Obsevanje celotne glave ima mesto v radioterapiji -----	26
Obsevanje celotne glave nima mesta v radioterapiji -----	29
Obsevanje bezgavk pri raku prostate – ZA -----	32
Elektivno obsevanje bezgavk pri raku prostate – da ali NE? -----	35
Laparoskopska limfadenektomija pred obsevanjem napredovalega raka materničnega vratu – ali je smiselna? ---	40
Limfadenektomija pri raku materničnega vratu – PROTI-----	44
Operativno zdravljenje zasevkov – ZA -----	49
Operativno zdravljenje zasevkov – PROTI -----	51

Kirurško zdravljenje, kje ima mesto v prihodnosti?

Surgical treatment, where is its place in the future?

doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Kirurška onkologija je v zadnjih desetletjih doživela pravi razcvet in danes pomeni temelj zdravljenja solidnih rakov. Hkrati se razvijajo druge metode lokalnega zdravljenja, kot so stereotaktična radioterapija in ablativne tehnike, ki so predvsem primerne za zdravljenje manjših tumorjev. S presejalnimi programi in vedno večjo ozaveščenostjo prebivalstva odkrivamo vedno manjše tumorje, ki so primerni za zdravljenje z nekirurškimi tehnikami. Poleg nekirurških tehnik pa se nenehno razvija tudi kirurško zdravljenje, ki postaja čedalje manj invazivno in bolj natančno. S tehnološkim razvojem se bo ta trend nadaljeval tudi v prihodnosti. Kirurško zdravljenje ima v primerjavi z nekirurškimi tehnikami številne prednosti. Gre za enkratni dogodek, s katerim pridobimo tkivo za patohistološko preiskavo, poleg tega pa ima tudi pozitiven psihološki učinek na bolnika. Kirurška onkologija pa se ne ukvarja le z zdravljenjem, ampak tudi preprečevanjem raka pri visoko ogroženih posameznikih, ki jih z razvojem molekularne genetike čedalje bolje prepoznamo.

Ključne besede: kirurška onkologija, stereotaktična radioterapija, krioablacija, radiofrekvenčna ablacija, preventivna kirurgija

Abstract. Surgical oncology has flourished in recent decades and is presently the cornerstone of treatment for solid cancers. Besides surgery, other methods of local treatment have been developed, such as stereotactic radiotherapy and ablative techniques, which are particularly suitable for the treatment of small tumors. With screening programs and the growing awareness of the population, ever smaller tumors are diagnosed that are suitable for treatment with non-surgical techniques. Besides non-surgical techniques, surgery also continues to advance, becoming less invasive and more precise. With technological development, this trend will continue in the future. Surgical treatment has many advantages over non-surgical techniques. It is a one-off event which enables to obtain tissue for histopathological examination and has a positive psychological effect on patients. Surgical oncology, however, deals not only with treatment but also with cancer prevention in high-risk individuals, who are increasingly being identified with the advancement of molecular genetics.

Key words: surgical oncology, stereotactic radiotherapy, cryoablation, radiofrequency ablation, prophylactic surgery

Uvod. V sedemdesetih in osemdesetih letih so se kirurgi začeli specializirati za celostno oskrbo bolnikov z rakom in tako se je pojavila nova veja kirurgije – kirurška onkologija. Ustanovljenih je bilo tudi več društev, ki v zadnjih desetletjih doživljajo pravi razcvet. Kirurška onkologija je dozorela in danes pomembno prispeva h kakovosti oskrbe bolnikov z rakom.

Kirurgija danes in jutri. Kirurgija je trenutno temelj zdravljenja solidnih tumorjev, zato se zdi, da ima kirurška onkologija svetlo prihodnost. Ne nazadnje incidenca številnih rakov zaradi staranja prebivalstva še vedno narašča, zato lahko pričakujemo, da bo potreba po kirurških onkoloških storitvah temu sledila. Vendar pa se medicina hitro spreminja, saj se pri diagnostiki in zdravljenju raka zaradi tehnološkega napredka vse bolj uveljavljajo slikovno vodene tehnologije in minimalno invazivni pristopi zdravljenja. Skupaj s čedalje večjim poudarkom na presejanju in zgodnjem odkrivanju raka lahko ta razvoj ogrozi sedanje predpostavke o prihodnosti kirurške onkologije.

Populacijski presejalni programi za kolorektalni in pljučni rak so pokazali jasen pozitiven učinek na stadij bolezni. V nizozemskem presejalnem programu za raka debelega črevesa in danke je bil delež bolnikov s

stadijem I in IV 52-odstoten oziroma 3-odstoten v primerjavi z 19 % in 23 % pri bolnikih, ki niso bili deležni presejanja. Večji delež zgodnjega stadija bolezni odpira pot alternativnim lokalnim možnostim zdravljenja, medtem ko bo zmanjšanje števila bolnikov s stopnjo IV zmanjšalo potrebo po obsežnejših operacijah, kot sta resekcija jeter ali hipertermična intraperitonealna kemoterapija. Podobno velja tudi za pljučnega raka. Nedavno sta dve randomizirani presejalni raziskavi pljučnega raka pokazali pomembno povečanje deleža stadija I v presejani populaciji v primerjavi z nepresejano populacijo. To po eni strani pomeni, da bo glede na trenutne smernice število bolnikov, primernih za kirurško zdravljenje, naraščalo, vendar se hkrati raziskujejo alternativna, manj invazivna slikovno vodena zdravljenja, kot sta radioterapija z magnetno resonanco (MR Linac) in ablativne metode zdravljenja. Te tehnike omogočajo natančno odkrivanje majhnih perifernih lezij pljuč, ki jih je med operacijo pogosto težko najti, zato so lahko alternativa kirurškemu zdravljenju.

Poleg razvoja presejalnih programov se izboljšuje tudi ozaveščanje javnosti, kar ima za posledico odkrivanje rakov v zgodnjem stadiju. Pri raku dojke se je mediana velikost tumorja ob diagnozi zmanjšala na približno 1,5 cm. S kombinacijo biopsije varovalne bezgavke in učinkovitim regionalnim nadzorom pazduhe z radioterapijo pri ženskah s pozitivno varovalno bezgavko je disekcija pazdušnih bezgavk postala redka operacija. V teku so tudi raziskave opustitve biopsije varovalne bezgavke, pri zdravljenju primarnega tumorja pa se raziskuje krioablacija, radiofrekvenčna ablacija ali ekscizija z vakuumom.

V zadnjih letih je prišlo do strmega povečanja neoadjuvantnega zdravljenja solidnih rakov. Pri več vrstah raka lahko z neoadjuvantnim zdravljenjem dosežemo popolni odgovor tumorja na zdravljenje. Pri bolnikih z rakom danke je delež popolnega odziva na neoadjuvantno radiokemoterapijo med 15 % in 35 %, odvisno od stadija bolezni in sheme zdravljenja. Bolnike s popolnim odgovorom na zdravljenje lahko le spremljamo. Tak pristop raziskujejo tudi pri bolnikih z rakom požiralnika in rakom dojke.

Zaradi vse nižjih stadijev bolezni in tehnološkega napredka lahko predvidevamo, da bo moralo kirurško zdravljenje vse bolj tekmovali z drugimi metodami lokalnega zdravljenja, kot so stereotaktična radioterapija in ablativne tehnike. Tehnološki napredek je izboljšal natančnost teh metod. Uvedba MR Linaca je omogočila slikanje tumorjev v realnem času med radioterapijo, računalniška slikanja in navigacijska tehnologija pa ustvarjajo optimalne pogoje za perkutano ablacijo tumorjev.

Napredovale pa ne bodo samo nekirurške modalitete zdravljenja, ampak tudi kirurško zdravljenje. Slikovno vodenje in kirurška navigacija sta že običajna praksa v nevrokirurgiji in ortopediji in bosta zagotovo našli pot tudi v kirurško onkologijo. Poleg tega se razvijajo pametna kirurška orodja in sonde s sposobnostjo zaznavanja različnih vrst tkiv, ki omogočajo zaznavanje razlike med tumorskim in zdravim tkivom. Opisani tehnološki razvoj bo omogočil natančnejšo izvedbo operacije. Hkrati se bodo še naprej razvijali tudi kirurški robotski sistemi, vključno s tako imenovanimi pametnimi robotskimi sistemi z integrirano umetno inteligenco.

Tehnološki razvoj bo torej krojil tako nekirurške kot kirurške metode zdravljenja, in sicer tako, da bodo postajale vse manj invazivne in omogočile hitro okrevanje bolnikov ter majhno obolevnost. Kljub privlačnosti nekirurških tehnik zdravljenja pa ima kirurško zdravljenje vrsto prednosti. Z operacijo odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva in tako omogočimo patohistološki pregled odstranjenega tkiva. S tem ugotovimo, ali smo bili s posegom uspešni (kirurški robovi), kako uspešno je bilo morebitno neoadjuvantno zdravljenje, poleg tega pa lahko določimo druge prognostične in tudi napovedne dejavnike bolezni, kar postaja z razvojem systemskega zdravljenja vse bolj pomembno. Kirurgija je v nasprotju z radioterapijo v večini primerov enkratni dogodek s kratko hospitalizacijo in hitrim okrevanjem. Ne nazadnje odstranitev bolnega tkiva iz telesa za bolnike pomeni psihološko prednost.

Preventivna kirurgija. Poleg zdravljenja raka se kirurška onkologija ukvarja tudi s preprečevanjem nastanka raka pri visoko ogroženih posameznikih. Tem osebam namreč ponudimo preventivno odstranitev organa, ki je bolj dovzeten za nastanek raka. Z razvojem molekularne genetike lahko pričakujemo, da se bo trend odkrivanja vedno večjega števila visoko ogroženih posameznikov nadaljeval, zato bo naraščalo tudi število preventivnih operacij.

Zaključek. Glede na zapisano lahko sklenemo, da ima kirurška onkologija kljub hitremu razvoju nekirurških metod zdravljenja svetlo prihodnost. Hiter razvoj pa doživlja tudi kirurška onkologija in s tem postaja čedalje

manj invazivna in čedalje bolj konkurenčna drugim metodam zdravljenja. Poleg tega ima pred drugimi vrstami zdravljenja številne prednosti. Ukvarja pa se ne le z zdravljenjem, ampak tudi s preprečevanjem nastanka raka.

Literatura

1. Ruers TJM. The Future of Surgical Oncology. *Br J Surg*, 2019; 106(6): 663–4.
2. WHO International Agency for Research on Cancer. *Cancer Tomorrow*.
3. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Sabbaga J, Aguilar PB, Fernandez LMet al. Organ preservation in cT2 N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. *Ann Surg* 2019; 269: 102–7.
4. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SMet al. . A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg* 2018; 267: 946–51.
5. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110(1): 188–95.

Obsevanje v petih frakcijah

Five-fraction radiation therapy

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izvleček. Boljše razumevanje radiobiologije, tehnološki razvoj na področju radioterapije, koncept tarčnih volumnov, slikovno vodena radioterapija, nova spoznanja iz kliničnih raziskav in navsezadnje pandemija koronavirusne bolezni 2019 (covid-19) z vsemi epidemiološkimi ukrepi in spodbujanjem fizične razdalje so nas privedli do provokativnega vprašanja: Ali lahko večino obsevanj varno izvedemo s čim manjšim številom obsevalnih odmerkov? Razlogi za in proti bodo opisani v pričujočem prispevku.

Ključne besede: ekstremna hipofrakcionacija, hipofrakcionacija, obsevanje, stereotaktična radiokirurgija, stereotaktično obsevanje telesa

Abstract. A better understanding of radiobiology, technological developments in the field of radiation oncology, the concept of target volumes, image-guided radiotherapy, new findings from clinical research and, finally, the ongoing global coronavirus pandemic (COVID-19) with all epidemiological measures and promotion of physical distance, led us to a provocative question: "Can most radiation treatments be performed safely with the lowest possible number of radiation fractions?" The reasons for and against will be described in this paper.

Keywords: Extreme hypofractionation; Hypofractionation; Radiotherapy; Radiosurgery; Stereotactic Body Radiation Therapy.

Uvod. Z modernimi radioterapevtskimi tehnikami lahko dovedemo visokodozne obsevalne odmerke na manjše tarčno območje v bolniku z zelo veliko natančnostjo in razmeroma nizko stopnjo zapletov zdravljenja. V preteklosti so obsevanja po hipofrakcioniranem protokolu pokazala slabe rezultate. Danes pa lahko s pomočjo novih spoznanj v radiobiologiji, rezultatov kliničnih raziskav, razvoja na področju radioterapije ter natančnejše diagnostike varno izvedemo visokodozno (ekstremno hipofrakcionirano ali ultrahipofrakcionirano – UHF) obsevanje, stereotaktično radiokirurgijo (SRS) ali stereotaktično obsevanja telesa (SBRT).

Obsevanje kot del zdravljenja zasevkov in najpogostejših malignih tumorjev – novosti. Visok dnevni obsevalni odmerek in manjše število (1 do 8) obsevalnih odmerkov sta značilna za tehniki SRS in SBRT. SRS je del standardnega zdravljenja možganskih zasevkov različnih primarnih tumorjev, tudi če je zasevkov v možganih več. Pri bolnikih s pljučnim rakom, kjer operacija primarnega tumorja ni mogoča ali pa jo bolnik odkloni, SBRT pomeni možnost neinvazivnega zdravljenja s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem. SBRT je uporabna tudi kot ena možnih modalitet lokalnega zdravljenja pri obravnavi jetrnih tumorjev oziroma zasevkov, neoperabilnih tumorjev trebušne slinavke ter kostnih in visceralnih zasevkov solidnih tumorjev različnih histologij. Cilji zdravljenja so lahko različni, od strogo paliativnih (na primer dobra paliacija bolečine pri kostnih zasevkih) do lokalno ablativnih (na primer dolgotrajna lokalna kontrola pri oligometastatski bolezni).

Kostni zasevki. V uporabi je več shem obsevanja za SBRT spinalnih in drugih kostnih zasevkov, najpogosteje 1 x 16–24 Gy, 2 x 12 Gy, 3 x 8–9 Gy in 5 x 6–7 Gy. Ni popolnoma jasno, katera shema je v vseh pogledih najustreznejša, saj primanjkuje kliničnih podatkov, podprtih z dokazi. Leta 2021 je bila objavljena odmevna raziskava SBRT spinalnih zasevkov, v kateri so dokazali, da je s tehniko SBRT (2 x 12 Gy) v primerjavi s konvencionalnim paliativnim obsevanjem (5 x 4 Gy) tri mesece po obsevanju mogoče doseči statistično pomembno višjo stopnjo popolne kontrole simptomov bolečine (35 % : 14 %).

Rak dojk je ena najpogostejših indikacij za obsevanje v razvitih državah. Predvideva se, da vsaj 80 % bolnic oziroma bolnikov z rakom dojk, upošteva vse stadije bolezni, med zdravljenjem potrebuje obsevanje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana rak dojk pomeni skoraj četrtino (23 %) vseh indikacij za obsevanje. Podatki o obsevanju celotne dojke iz raziskav FAST in FAST-FORWARD, objavljenih leta 2020, pomenijo prelomnico v pooperativnem obsevanju raka dojk. Obsevanje v petih obsevalnih odmerkih (5 x 5,2–5,4 Gy 5-krat tedensko) v primerjavi z zmerno hipofrakcioniranim obsevanjem (15 x 2,67 Gy) omogoča primerljivo petletno lokalno kontrolo bolezni (1,4–1,7 % : 2,1 %).

Če upoštevamo razmerje α/β in večjo senzitivnost tumorskih celic raka dojk na večji dnevni obsevalni odmerek, bi dali prednost velikemu dnevni obsevalni odmerku zaradi boljše lokalne kontrole po operaciji. Z nekoliko nižjo celokupno ekvivalentno dozo pa je ob tem stopnja zapletov lahko nižja ali primerljiva. Ekstremno hipofrakcioniran predpis doze se je izkazal za učinkovitega ne glede na starost bolnice, gradus, velikost in molekularni podtip tumorja, status bezgavk, dodatek doze na ležišče tumorja in dopolnilno kemoterapijo ter je primeren predvsem za bolnice po operaciji zaradi raka dojk, ki ne potrebujejo obsevanja regionalnih bezgavčnih lož (več podatkov pričakujemo leta 2022). Stopnja poznih zapletov zdravljenja (deformacija dojke, edem, teleangiiektazije, fibroza, manjša dojka) je bila z UHF nekoliko višja v primerjavi z zmernim hipofrakcioniranim obsevanjem, vendar je bila absolutna razlika le 2 % in je najverjetneje manj klinično pomembna (11,9 % : 9,9 %). Za izbrane bolnice po operaciji raka dojk z manjšim tveganjem ponovitve je možen predpis doze tudi pospešeno delno obsevanje dojke v petih obsevalnih odmerkih (5 x 5,2–6 Gy). Zaradi praktičnosti UHF so tako ob začetku pandemije covid-19 v Združenem kraljestvu s petimi obsevalnimi odmerki zdravili tudi do 90 % vseh bolnic z rakom dojk, ki so potrebovale pooperativno obsevanje dojke ali prsne stene. Randomizirane raziskave delnega obsevanja dojke v petih obsevalnih odmerkih po najmanj petih letih sledenja dokazujejo, da z obsevanjem manjšega tarčnega volumna v primerjavi s standardnim obsevanjem celotne dojke dosežemo primerljivo lokalno kontrolo bolezni (2,4 % : 1,2 %) in manjšo dozno obremenitev zdravih organov v prsnem košu. Pri skrbno izbrani tehniki obsevanja in v kombinaciji s predpisom doze ter volumnom obsevanega območja lahko z delnim obsevanjem dojke dosežemo enako ali nižjo stopnjo zapletov zdravljenja, enak ali boljši kozmetični izid, izboljšano kakovost življenja, nižjo načrtovano dozo na zdrave organe in nižje stroške zdravljenja.

Rak prostate. Zaradi velike občutljivosti na dnevni obsevalni odmerek (nizko razmerje α/β) in ob predpostavki večjega terapevtskega razmerja v primerjavi z normofrakcioniranimi shemami pa hipofrakcionirane sheme obsevanja pridejo v poštev tudi pri zdravljenju raku prostate. V kliničnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da so rezultati zmerne hipofrakcionacije (2,2–4 Gy), kakor tudi konvencionalne frakcionacije (1,8–2 Gy), primerljivi. Nedavno pa so bili objavljeni rezultati raziskave HYPO-RT, v kateri so dokazali, da je obsevanje po shemi UHF v sedmih obsevalnih odmerkih (7 x 6,1 Gy, vsak drugi dan) enakovredno konvencionalnemu obsevanju za bolnike s srednje do visoko rizičnim karcinomom prostate. V raziskavi PACE-B (tehnika SBRT: 5 x 7,25 Gy vsak drugi dan v primerjavi s konvencionalnim ali zmerno frakcioniranim obsevanjem) so prvi rezultati zgodnjih zapletov obetavni, saj je pogostost genitourinarnih ali gastrointestinalnih zapletov stopnje 2 ali višje primerljiva.

Zaključek. Tehnološki razvoj poteka bistveno hitreje od pridobitve dolgoročnih podatkov sledenja bolnikov v okviru kliničnih raziskav, zato je ob uvedbi shem UHF-obsevanja v vsakodnevno klinično prakso smiselno skrbno in dolgoročno spremljanje uspehov in zapletov zdravljenja v vsakem obsevalnem centru. Priporočena je vključitev bolnikov v prospektivni register in analiza kakovosti življenja s pomočjo rezultatov zdravljenja, o katerih poročajo bolniki. Hipofrakcionirane sheme obsevanja večinoma prinašajo prednosti tako za bolnika kakor tudi zdravstvene (in socialne) sisteme, saj omogočajo krajše zdravljenje in s tem hitrejšo vrnitev bolnika v domače ali delovno okolje. Izvedba nekaterih ekstremno hipofrakcioniranih obsevanj je kljub zahtevnejši pripravi na obsevanje in izvedbi samega obsevanja stroškovno učinkovita. Vpeljava hipofrakcioniranega obsevanja, podprtega z dokazi, v rutinsko klinično prakso pa ni preprosta, tudi v državah, v katerih sicer primanjkuje linearnih pospeševalnikov, saj je pomembna ureditev povračila stroškov obsevanja s strani zdravstvenih zavarovalnic. To je namreč zelo pogosto vezano na število obsevalnih odmerkov.

Literatura

1. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1023–1033.
2. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261-3272.
3. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4175–4183.
4. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385-395.
5. Lievens Y, Defourny N, Corral J, et al.; ESTRO–HERO Consortium Collaborators. How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO-HERO analysis of reimbursement. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e42–e54.

Ali je metastatski solidni rak lahko ozdravljiva bolezen?

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

Z izjemo metastatskih germinalnoceličnih tumorjev na splošno velja, da so metastatski solidni raki (stadij IV) neozdravljivi. Kljub temu je pri redkih bolnikih mogoče doseči dolgotrajni popolni odgovor na zdravljenje oziroma popolno odstranitev makroskopske bolezni in s tem dolgotrajno zazdravitev ali morda ozdravitev. O ozdravitvi govorimo takrat, ko bolnik živi brez znakov rakave bolezni več let in nato umre zaradi drugega vzroka ali druge bolezni. Možnost dolgotrajne zazdravitve oziroma ozdravitve narekujejo tako biologija kot tudi obseg rakave bolezni, dosežemo pa ga lahko s posameznimi oblikami onkološkega zdravljenja (kot sta kirurgija in sistemsko zdravljenje) ali s kombinacijo različnih oblik zdravljenja (kot sta sistemsko zdravljenje in kirurgija ali sistemsko zdravljenje in stereotaktično obsevanje).

Ključnega pomena je, da pri bolnikih z metastatskim solidnim rakom zgodaj v poteku metastatske bolezni preučimo možnost dolgotrajne zazdravitve ali celo ozdravitve. Če odlašamo z najustreznejšim pristopom oziroma zdravljenjem, se lahko razvijejo rezistentni kloni rakavih celic, katerih posledica je nadaljnje širjenje bolezni ter s tem suboptimalen izhod za bolnika. Kirurška odstranitev zasevkov (metastazektomija), še posebno metastazektomija pljučnih zasevkov, je verjetno najstarejši in najbolj znan način zdravljenja, ki nekaterim bolnikom s solidnim rakom omogoča dolgotrajno zazdravitev ali celo ozdravitev. Dejavniki, kot so dolg prost interval do ponovitve bolezni, popolna resekcija zasevkov in manjše število zasevkov, narekujejo večjo možnost dolgotrajne zazdravitve ali celo ozdravitve. Pri bolniku z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, ki ima tri leta po nefrektomiji ugotovljena samo dva pljučna zasevka, je na primer metastazektomija pljučnih zasevkov verjetno najustreznejše prvo zdravljenje, ki omogoča popolno eradikacijo makroskopske bolezni in vsaj dolgotrajno zazdravitev. Zelo verjetno je, da pri takih bolnikih z antiangiogenimi tarčnimi zdravili (\pm imunoterapija) ne bi dosegli popolnega odgovora na zdravljenje, zagotovo pa bi mu povzročili številne neželene učinke in mu poslabšali kakovost življenja.

Želeni cilj dolgotrajne zazdravitve ali celo ozdravitve je včasih lažje doseči s kombinacijo različnih oblik zdravljenja. Pri izbranih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom in omejeno metastatsko boleznijo lahko na primer s kombinacijo sistema zdravljenja s kemoterapijo in kirurgijo ostankov zasevkov oziroma z različnimi lokalnimi ablativnimi tehnikami (denimo radiofrekvenčna ablacija) dosežemo dolgotrajno zazdravitev. Pri metastatskem solidnem raku se vse bolj uveljavlja koncept oligometastatske bolezni, pri kateri imajo bolniki omejeno število oddaljenih zasevkov. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze II SABR-COMET kažejo, da stereotaktično obsevanje oddaljenih zasevkov ob standardnem sistemskem zdravljenju pomembno izboljša celokupno preživetje bolnikov z različnimi solidnimi raki, torej vsaj nekaterim bolnikom omogoča možnost ozdravitve. Zelo redko se zgodi, da izključno s sistemskim zdravljenjem pri bolnikih z metastatskim solidnim rakom dosežemo dolgotrajni popolni odgovor na zdravljenje in s tem dolgotrajno zazdravitev ali celo ozdravitev.

Splošno znano je, da pri nekaterih bolnikih z metastatskim urotelnim rakom lahko dosežemo dolgotrajni popolni odgovor in celo ozdravitev s kombinirano kemoterapijo na osnovi platine. Včasih je pri zelo omejeni metastatski bolezni, ko s sistemskim zdravljenjem sicer ne dosežemo popolnega odgovora, smiselno razmišljati o dodatnem kirurškem ali obsevalnem zdravljenju ostanka bolezni. Razvoj novih protirakavih zdravil in personaliziran pristop pri sistemskem zdravljenju vse pogosteje vsaj nekaterim bolnikom z metastatskim solidnim rakom omogoča dolgotrajno zazdravitev oziroma celo ozdravitev. Na primer, zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in terapijo, usmerjeno proti HER 2, pri nekaterih bolnicah z razsejanim rakom dojke HER 2+ lahko vodi v ozdravitev. Z razvojem sodobne imunoterapije (zaviralci imunskih kontrolnih točk) in uporabo tarčnih zdravil, danes opažamo dolgotrajne zazdravitve ter morda celo ozdravitve tudi pri rakah, ki so v preteklosti imeli zelo slabo prognozo (na primer metastatski pljučni rak in maligni melanom).

Metastatski solidni rak velja za neozdravljivo bolezen, zato je cilj zdravljenja, ki temelji pretežno na sistemske zdravljenju, paliacija. Pri nekaterih bolnikih z metastatskim solidnim rakom je z ustreznim pristopom vendarle mogoče doseči dolgotrajno zazdravitev ali celo ozdravitev. Na to možnost je treba pomisliti in ustrezno prikrojiti zdravljenje ter v obravnavo vključiti tudi multidisciplinarni tim (kirurg, radioterapevt, interventni radiolog).

Literatura

1. Hsie PYh, Hung SC, Li JR, et al. The effect of metastasectomy on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 202;39(7):422–430.
2. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830–2838.
3. Gámez-Pozo A, Pérez Carrión RM, Manso L, et al. The Long-HER study: clinical and molecular analysis of patients with HER2+ advanced breast cancer who become long-term survivors with trastuzumab-based therapy. *PLoS One* 2014;9(10):e109611.

Hadroni ali fotoni?

Hadrons or photons?

Ana Perpar, dr. med.

Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana, Slovenija

Izveček. Pri kurativnem obsevanju malignih bolezni imamo poleg fotonov na voljo tudi hadrone, podatomske delce, ki se od fotonov razlikujejo v več pogledih. Najpomembnejša razlika je njihova ugodnejša dozna porazdelitev, ki v nasprotju s fotoni kaže strm vzpon in padec doze na določeni globini in omogoča konformnejše oblikovanje doze. Težki ioni kažejo tudi visoko biološko učinkovitost, ki se uporablja pri obsevanju radiorezistentnih tumorjev. V primerjavi s fotoni imajo hadroni nekatere slabosti. Zaradi manjše robustnosti njihovih obsevalnih načrtov je obsevanje veliko zahtevnejše. Proizvodnja hadronov poteka v krožnih pospeševalnikih, ki so za zdaj dražji kot linearni. Namena obsevanja s hadroni sta dva: eskalacije doze z namenom izboljšanja lokalne kontrole ali zaščite zdravih tkiv z namenom zmanjšanja stranskih učinkov. V preteklosti so se s hadroni obsevali otroci, bolniki s tumorji lobanjske baze ter tumorji očesa. Spekter indikacij se postopoma širi, saj obsevanje s hadroni počasi prodira v vsakdanjo klinično prakso.

Gljučne besede: hadroni, protoni, ogljikovi ioni, radioterapija, robustnost, indikacije

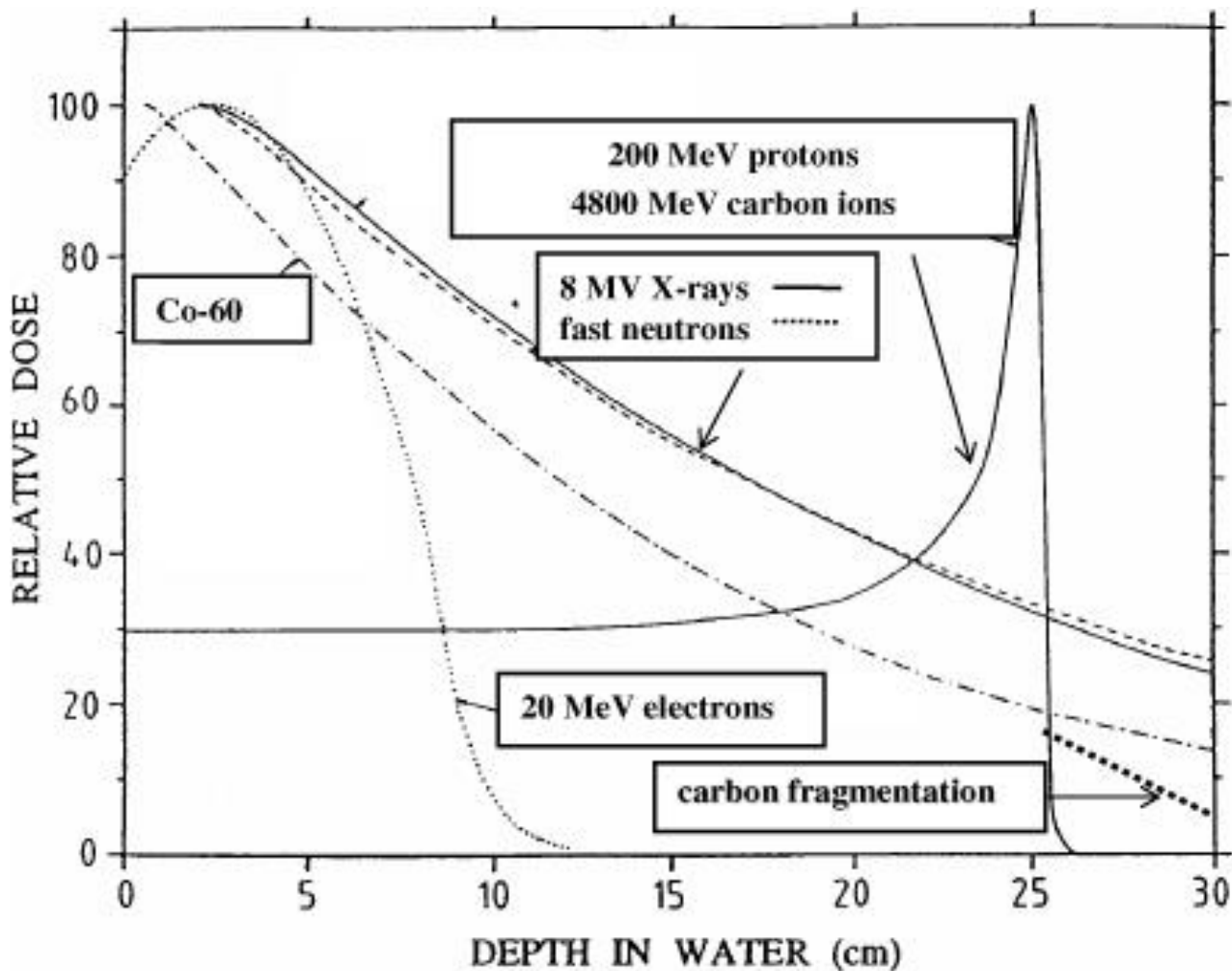
Abstract. Curative radiotherapy of malignant diseases can be performed with photons as well as hadrons, which differ from photons in several aspects. The most important difference is their favourable dose profile, which shows a sharp rise and fall in dose and enables a more conformal dose distribution. Heavy ions also demonstrate high biological efficacy, which is useful when treating radioresistant tumours. Compared to photons, hadrons demonstrate certain weaknesses. The reduced robustness of their treatment plans makes hadrontherapy more labour-intensive. Hadrons are produced in circular accelerators, which are presently more expensive than linear accelerators. The rationale of hadrontherapy is either dose escalation with the aim of improving local control or protecting healthy tissues in order to reduce treatment-related toxicities. In the past this treatment was offered to paediatric patients, patients with skullbase tumours and ocular tumours. The spectre of indications is widening, since hadrontherapy is slowly penetrating into everyday clinical practice.

Key words: hadrons, protons, carbon ions, radiation therapy, robustness, indications

Uvod. Hadroni so podatomski delci, najpogosteje protoni, redkeje jedra ogljika, helija in neona, ki se v medicini uporabljajo za obsevanje malignih tumorjev.

Prva omemba uporabe hadronov v medicinske namene sega v obdobje tik po drugi svetovni vojni, ko je Wilson leta 1946 omenil možnost ciljanega obsevanja rakavih bolezni s protoni. Prvi bolniki so bili obsevani na pospeševalnikih v lasti jedrskih fizikov, prvič leta 1954 v Berkleyju v Kaliforniji, nato 1957 v Uppsali na Švedskem. Leta 1990 je bila zgrajena prva bolnišnična enota v Loma Lindi v ZDA, kjer je bil pospeševalnik namenjen izključno obsevanju bolnikov. Z ogljikovimi ioni so bili prvi bolniki obsevani leta 1994 na Japonskem, leta 1997 pa v Nemčiji.

Prednosti in pomanjkljivosti hadronov. Glavna prednost, ki jo imajo hadroni, je njihova dozna porazdelitev. V nasprotju s fotoni, katerim doza pada skoraj eksponentno, hadroni na določeni globini (tako imenovani Braggov vrh, ta je odvisna od energije delca) dosežejo dozni maksimum, po katerem doza strmo pade. Pri protonih doza pade na nič, medtem ko večja jedra začnejo razpadati, kar se kaže s tako imenovanim fragmentacijskim repom. Ta lastnost hadronov omogoča aplikacijo visoke doze na območju tarče z nizkimi oziroma sprejemljivimi dozami v predelu zdravih tkiv.



Slika 1: Dozna porazdelitev različnih vrst sevanja. Zaradi Braggovega vrha naj bi bila dozna porazdelitev hadronov obrnjena (»invertirana«) v primerjavi s skoraj eksponentno in manj ugodno dozno porazdelitvijo visokoenergijskih fotonov (Pridobljeno z dovoljenjem iz: Amalfi in dr., Report Prog Phys, 2005).

Dodatna prednost težjih delcev (na primer ogljikovih ionov) je poleg dozne porazdelitve večja radiobiološka učinkovitost, ki poveča verjetnost odmrtnosti rakave celice. Gostota ionizacijskih dogodkov je pri ogljikovih ionih v primerjavi s protoni neprimerno višja, zato je tudi verjetnost letalne poškodbe dednega zapisa pri poti ogljikovega iona skozi DNK bistveno večja.

V primerjavi s fotoni kažejo obsevalni načrti hadronov zaradi omejenega dometa in visoke konformnosti njihove dozne porazdelitve manjšo robustnost. To pomeni, da lahko že minimalne anatomske spremembe ali negotovosti pri nastavitvi vodijo do bistvene spremembe dozne porazdelitve v tarči ali zdravih tkivih. Zaradi tega se lahko poveča tveganje za ponovitev bolezni ob preizkušni dozi v tarči ali poveča tveganje za zaplete zdravljenja zaradi previsoke doze v zdravih tkivih.

Zato je izdelava varnega obsevalnega načrta s hadroni veliko zahtevnejša kot s fotoni. Začne se že z izbiro smeri obsevalnega žarka, ki mora potovati skozi čim bolj homogeno tkivo. Potrebno je skrbno spajanje obsevalnih polj v izogib nastanku tako imenovanih vročih točk, robustna optimizacija, ki karseda zmanjša vpliv negotovosti pri nastavitvi in dometu žarka na končno dozno porazdelitev. Potrebna je tudi skrbna priprava na obsevanje, saj lahko nepravilnosti pomembno omejijo število možnih smeri obsevanja in s tem vplivajo na kakovost celotnega zdravljenja. Obenem je pri lokalizacijah, kjer žarek potuje skozi nehomogeno tkivo (na primer obnosne votline) treba med obsevanjem opraviti več slikovnih kontrol, da bi se morebitne anatomske spremembe pravočasno opazile in bi se obsevalni načrt prilagodil novim razmeram.

Proizvodnja hadronov je trenutno možna le s posebnimi pospeševalniki – ciklotroni ali sinhrotroni. Ti so za zdaj vsaj nekajkrat dražji od linearnih pospeševalnikov. Pri gradnji objekta s sinhrotronskim pospeševalnikom pa je cena lahko še bistveno višja. Zato se za zdaj obsevanje s hadroni uporablja le za rakave bolezni, kjer je pričakovati bistveno ugodnejše rezultate kot pri obsevanju s fotoni.

Indikacije za obsevanje s hadroni. Za obsevanje s hadroni se običajno odločimo iz dveh razlogov: eskalacija doze ali ščitenje zdravih tkiv.

Eskalacija doze pride v poštev pri radiorezistentnih tumorjih, kjer s fotoni ne moremo doseči doze, ki bi zadoščala za lokalno kontrolo, ne da bi obenem bolnika izpostavili nesprejemljivemu tveganju za resne pozne zaplete. Ugodnejša dozna porazdelitev hadronov omogoča obsevanje z višjo dozo in sprejemljivim tveganjem za pozne zaplete. Korist dozne eskalacije pri hordomih in drugih tumorjih lobanjske baze kot tudi adenocističnih karcinomih na območju glave in vratu so potrdile tudi objave centrov z dolgoletnimi izkušnjami.

Uporaba hadronov za ščitenje zdravih tkiv, na primer obsevanje otroških tumorjev s protoni, omogoča aplikacijo ekvivalentne doze kot s fotoni, z manjšo dozno obremenitvijo zdravih tkiv in s tem zmanjšanje tveganja za resne pozne zaplete ob nespremenjeni verjetnosti za lokalno kontrolo bolezni.

Klasične indikacije za uporabo hadronov so tri: otroški tumorji, melanomi mrežnice, radiorezistentni tumorji (najpogosteje hordomi in hondrosarkomi) lobanjske baze.

V večini evropskih držav se indikacije širijo; hadroni se zdaj uporabljajo za obsevanje retroperitonealnih in paraspinalnih sarkomov, kot tudi sarkomov v predelu glave in vratu. Vse pogosteje se uporabljajo tudi za tumorje v predelu nosne in obnosnih votlin, za tumorje v predelu osrednjega živčevja, obsevanje obsežnih tumorjev jeter kot tudi za reiradiacije recidivnih tumorjev ali novih malignomov na že obsevanem predelu. Nekateri centri rutinsko vključujejo v raziskave tudi tumorje jeter, trebušne slinavke, pa tudi pljuč in dojke, ki za zdaj ne veljajo kot uveljavljene indikacije.

Zaključek. Obsevanje s hadroni pri določenih indikacijah kaže ugodnejše rezultate kot obsevanje s fotoni, vendar so za širjenje spektra indikacij potrebne kakovostno izvedene prospektivne primerjalne raziskave, ki bodo klinično potrdile ali ovrgle dozimetrične prednosti hadronskih obsevalnih načrtov.

Literatura

1. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946; 47: 487–91.
2. Unkelbach J, Paganetti H. Robust Proton Treatment Planning: Physical and Biological Optimization. *Semin Radiat Oncol*. 2018; 28: 88–96.
3. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Poulakis M, Höss A, Haberer T, Jäkel O. et al. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck results in superior locoregional control and overall survival. *Cancer*. 2015; 121: 3001–9.
4. Schultz-Ertner D, Karger C, Feuerhake A, Nikoghosyan AD, Combs S, Jäkel O et al. Effectiveness of carbon ion beam therapy in the treatment of skullbase chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 449–457.
5. Lu VM, O'Connor KP, Mahajan A, Carlson ML, Van Gompel JJ. Carbon ion radiotherapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: a systematic review and meta-analysis of local control, survival, and toxicity outcomes. *J Neurooncol*. 2020; 147: 503–513.

FLASH-radioterapija – od odkritja do prvega bolnika

FLASH Radiotherapy – From Discovery To First Patient

Aleš Majdič, mag. med. fiz.

Oddelek za radiofiziko, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Raziskave na bakterijah, celičnih kulturah in živalskih modelih so pokazale zaščitni učinek obsevanja z ultra visoko hitrostjo doze na zdravo tkivo v primerjavi s klasičnim obsevanjem. Predlaganih je bilo več biokemičnih mehanizmov delovanja. Prvi pacient je bil uspešno obsevan, potekajo pa tudi prve klinične raziskave. Poteka razvoj novih obsevalnih naprav.

Ključne besede: radioterapija, FLASH-radioterapija, razmerje med dozo in učinkom

Abstract: Studies in bacteria, cell cultures, and animal models have shown a protective effect of ultra-high dose rate irradiation on normal tissue compared to conventional irradiation. Several biochemical mechanisms of action have been proposed. The first patient was successfully irradiated, and first clinical studies are underway. New radiation devices are under development.

Keywords: radiotherapy, FLASH-RT, dose-response relationship

Uvod – obsevanje z ultra veliko hitrostjo doze. Prvo poročilo o učinku obsevanja bakterije *S. marcescens* z ultra visoko hitrostjo doze sega v leto 1959, ko sta Dewey in Boag opazila zaščitni učinek takega obsevanja (pulz 100–200 Gy/2 μ s) v primerjavi s konvencionalnim počasnim obsevanjem (10 Gy/min). Kasneje je Barry tak učinek potrdil tudi na celicah sesalcev in celicah HeLa (pulz 10 Gy/15 ns). Sklepali so, da je učinek povezan s porabo kisika v obsevani celici. Leta 2014 je Favaudon poročal o uspešnem obsevanju prenesenih pljučnih tumorjev na miškah in zmanjšanju zgodnjih in poznih zapletov ter prvi uporabil ime FLASH. Sledil je prenos na druge živali – mini prašičke in mačke. Raziskave FLASH-radioterapije so dobile nov zagon. Vse več raziskav na tkivnih kulturah in živalskih modelih ter kliničnih raziskav na psih potrjuje zaščitni učinek bliskovitega obsevanja na zdravo tkivo.

Učinek FLASH. Poskusi so pokazali, da učinek FLASH nastopi, če sta hkrati izpolnjena dva pogoja: hitrost doze več kot 40 Gy/s (60–100 Gy/s) in doza vsaj 8 Gy (5 Gy) v eni frakciji. Učinek lahko merimo kot razširitev terapevtskega okna med tumorjem in zdravim tkivom. Teoretični modeli o nastanku učinka FLASH so predvsem biokemičnega značaja v povezavi s koncentracijo kisika v celici oziroma prehodno hipoksijo ter nastankom in uničevanjem prostih radikalov in reaktivnih kisikovih spojin. Predlagani so še drugi biološki in biokemični procesi. Učinek FLASH je odvisen tudi od hitrosti doze v posameznem pulzu, razmaka med pulzi in skupne doze, kar še ni dobro raziskano.

Razpoložljiva tehnologija. Ultra visoke hitrosti doze lahko dosežemo z obsevanjem z elektroni, protoni ali fotoni. Naprave so predvsem raziskovalne ali pa prirejeni klinični linearni pospeševalniki. Največ raziskav je bilo narejenih z elektroni 4–6 MeV v kratkih pulzih (ns, μ s), tako da je hitrost doze v posameznem pulzu 10^5 – 10^7 Gy/s – povprečna hitrost doze je ~ 100 do 1000 Gy/s. V več centrih so priredili klinične linake (Elekta Precise, Varian Clinac). Na voljo je že namenska prototipna naprava PMB-Alcen FLASHKNIFF. Raziskuje se uporaba elektronov zelo visoke energije (VHEE – Very High Energy Electrons, > 100 MeV) za obsevanje globokih tumorjev. Za obsevanje s protoni se uporabljata prirejena Varian ProBeam in IBA Proteus PLUS. Še višje povprečne hitrosti doze dosegajo raziskovalni linearni pospeševalniki (nekaj 1000 Gy/s). Raziskuje se tudi obsevanje s fotoni – protonski ciklotron kot izvor visokoenergijskih fotonov doseže 40 Gy/s, sinhrotronska svetloba pa do 18000 Gy/s. Univerza v Stanfordu s partnerji razvija napravo PHASER (Pluridirectional High-

Energy Agile Scanning Electronic Radiotherapy) s 16 intenzivno moduliranimi linaki (10 MV fotoni) nameščenimi na obroču okoli skupnega izocentra.

Izziv za medicinske fizike je izdelava ustreznega obsevalnega načrta, da ob predpisani terapevtski dozi najbolje izkoristi učinek FLASH za zaščito zdravega tkiva. Planirni sistem bo v prihodnosti to moral upoštevati in prikazati. Raziskati bo treba tudi učinek frakcionirane FLASH-radioterapije. Brahiterapija FLASH ni tehnično mogoča.

Prenos v klinično rabo – prvi bolnik in prve klinične raziskave. 75-letni bolnik z multirezistentnim CD30+ T-celičnim kožnim limfomom razsejanim po celotni površini kože je bil predhodno lokalno obsevan že 110-krat. Kljub sistemskemu zdravljenju je bolezen napredovala, lezije pa so se sicer odzvale na klasično radioterapijo, vendar z resnimi stranskimi učinki na zdravo tkivo. Pacientu so leta 2018 v Univerzitetni bolnišnici v Lozani v okviru sočutne uporabe predstavili možnost obsevanja FLASH. Na tumor premera 3,5 cm je bila predpisana doza 15 Gy na PTV v eni frakciji. Za obsevanje je bil uporabljen raziskovalni linearni pospeševalnik 5,6 MeV elektronov (PMB-Alcen ORIATRON eRT6), doza je bila dovedena v 10 pulzih po 1 μ s, (pulz > 10⁶ Gy/s). Predhodno je bila narejena dozimetrija s filmom GafChromic in alaninom, s katero so preverili ujemanje predpisane in dovedene doze. Po treh tednih sta bila opažena epitelitis in prehodni edem stopnje 1. Odziv tumorja je bil hiter, celovit in trajen po petih mesecih sledenja.

V isti bolnišnici poteka tudi klinična raziskava IMPulse – obsevanje metastatskega kožnega melanoma, poskus dozne eskalacije od 22 Gy do 34 Gy v eni frakciji. Prvi bolnik od predvidenih 46 je bil vključen julija 2021. Obsevanje poteka s prirejeno napravo IntraOp Mobetron: elektroni energij 6 in 9 MeV, globina do 2 in 2,5 cm, hitrost doze 300 Gy/s in največji premer polja 6 cm. Raziskava bo končana decembra 2022.

V bolnišnici Otroška Cincinnati/Protonski terapevtski center UC Health in več drugih protonskih centrih od novembra 2020 do decembra 2022 poteka klinična raziskava FAST-01: obsevanje bolnikov z bolečimi kostnimi metastazami v okončinah. Predpisana je standardna paliativna doza 8 Gy v eni frakciji. Prirejen Varian ProBeam omogoča obsevanje s protoni 250 MeV, globina obsevanja do 26 cm in največja velikost polja 7,5 x 20 cm². Hitrost doze je 40–60 Gy/s. Do konca oktobra 2021 je bilo s presevnim protonskim žarkom obsevanih že vseh 10 vključenih pacientov. Resnih stranskih pojavov ni bilo zaznanih. Poteka analiza kliničnih podatkov.

Zaključek. Uporaba FLASH radioterapije bo najverjetneje prispevala k zaščiti zdravega tkiva, torej manj zapletom po obsevanju ob enakem terapevtskem učinku. Razvile se bodo nove metode kombiniranja radioterapije z drugimi protitumorskimi terapijami. Pričakujemo tudi nova dognanja v radiobiologiji. Ostajajo tehnični izzivi modulacije žarka, konformnosti in obsevanja globokih tumorjev. Za dozimetrijo je ustanovljena delovna skupina AAPM - ESTRO TG-359 - FLASH. Ustanovljen je mednarodni konzorcij FlashForward. Prva multidisciplinarna konferenca posvečena posebej FLASH-radioterapiji bo v začetku decembra 2021 na Dunaju, kjer bodo predstavljena najnovejša dognanja.

Literatura

1. Lin B, Gao F, Yang Y, et al. FLASH Radiotherapy: History and Future. *Front. Oncol* 2021. 11:644400.
2. Wu Y, No HJ, MBreitkreutz DY, et al. Technological Basis for Clinical Trials in FLASH Radiation Therapy: A Review. *Appl Rad Oncol* 2021;10(2):6–14.
3. MacKay R, Burnet N, Lowe M, et al. FLASH radiotherapy: Considerations for multibeam and hypofractionation dose delivery. *Radiother Oncol* 2021 Sep 23;164:122–127.
4. Chow R, Kang M, Wei S, et al. FLASH Radiation Therapy: Review of the Literature and Considerations for Future Research and Proton Therapy FLASH Trials. *Appl Rad Oncol*. 2021;10(2):15–21.
5. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019 Oct;139:18–22.
6. ESTRO 2021: Optimal radiotherapy for all. Madrid, Aug. 2021

Radiobiološki učinki FLASH-radioterapije

Radiobiology of FLASH radiotherapy

zn. sod. dr. Boštjan Markelc, univ. dipl. biol.

Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček. Namen radioterapije je dovanje zadostne doze sevanja v tumor, ki zagotovi njegovo uničenje, ter sočasno apliciranje čim nižjih doz sevanja, ki še ne povzročajo resnih poškodb okoliškemu normalnemu tkivu. Doseženo razliko v učinku sevanja na tumor ter na okoliško normalno tkivo imenujemo terapevtski indeks. V zadnjem času se kot nova obsevalna tehnika, ki omogoča povečanje terapevtskega indeksa, pojavlja obsevanje z zelo visoko hitrostjo doze (FLASH-radioterapija, angl. FLASH radiotherapy). Pri FLASH-radioterapiji se uporabljajo hitrosti doze ≥ 40 Gy/s, medtem ko se pri konvencionalnih metodah uporabljajo hitrosti 0,01–0,40 Gy/s. Do danes še vedno ne poznamo mehanizmov delovanja FLASH-radioterapije ter njenih učinkov na celice in tkiva. Opažene učinke FLASH-radioterapije največkrat pojasnjujejo z: (a) učinki, povezanimi s porabo kisika, (b) učinki, povezanimi z redoks reakcijami v bioloških sistemih, (c) učinki, povezanimi z imunskim sistemom, in (d) diferencialnim učinkom oziroma odzivom normalnega in tumorskega tkiva. Pred dokončnim prevzemom FLASH-radioterapije v klinično prakso je nujna tudi dokončna pojasnitev bioloških mehanizmov njenega delovanja.

Ključne besede: obsevanje, radioterapija, terapevtski indeks, FLASH-radioterapija, učinek FLASH

Abstract. The purpose of radiotherapy is to apply a sufficient dose of radiation ensuring tumor destruction, and at the same limiting normal tissue toxicity. The difference in the achieved effect on the tumor and on the normal tissue is called the therapeutic index. Recently, ultra-high dose rate radiotherapy (FLASH radiotherapy) gained traction for increasing the therapeutic index in radiotherapy. FLASH radiotherapy delivers the dose to the tumor with dose rates ≥ 40 Gy/s, while in conventional radiotherapy, the dose rate is between 0.01–0.40 Gy/s. The biological mechanisms governing the response of cells and tissues to FLASH radiotherapy are still not fully understood. The observed effects of FLASH radiotherapy are most often explained by: (a) oxygen depletion effect, (b) redox biology, (c) immunological effects, and (d) differential effect / reaction of normal and tumor tissue. To fulfill its clinical potential, the biological mechanisms governing the response of cells and tissues to FLASH radiotherapy must first be fully elucidated.

Keywords: radiation, radiotherapy, therapeutic index, FLASH radiotherapy, FLASH effect

Namen radioterapije je apliciranje zadostne doze sevanja v tumor, ki zagotovi njegovo uničenje, ter čim manjša izpostavitve normalnih tkiv, da ne povzročimo resnih stranskih učinkov. Doseženo razliko v učinku sevanja na tumor ter na okoliško normalno tkivo imenujemo terapevtski indeks. Razvoj radioterapije med drugim stremi tudi k povečanju terapevtskega indeksa. V konvencionalni radioterapiji lahko to dosežemo na več načinov: s frakcioniranim obsevanjem, z uporabo radiosenzibilizatorjev, z uporabo radioprotektorjev, ali z uporabo naprednih obsevalnih tehnik. Trenutno najpogosteje uporabljene napredne obsevalne tehnike, kot so stereotaktično obsevanje telesa (angl. Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT), intenziteto modulirajoča radioterapija (angl. Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT), slikovno vodena radioterapija (angl. Image-Guided RadioTherapy – IGRT) ter protonska terapija, omogočajo obsevanje tarče (tj. tumorja) z višjo dozo, kot jo omogočajo konvencionalne tehnike, pri čemer okoliška normalna tkiva prejmejo nižjo dozo, torej omogočajo povečanje terapevtskega indeksa. Kljub napredku, doseženemu z uporabo teh tehnik, je še vedno mogoče izboljšati terapevtski indeks.

V zadnjem času se kot nova napredna obsevalna tehnika pojavlja tudi tako imenovano obsevanje z zelo visoko hitrostjo doze (FLASH-radioterapija, angl. FLASH radiotherapy), ki se od vseh zgoraj omenjenih tehnik razlikuje

predvsem v uporabljeni hitrosti doze sevanja. Pri FLASH-radioterapiji se namreč uporabljajo hitrosti doze ≥ 40 Gy/s, najboljši učinki pa so doseženi, kadar je ta celo ≥ 100 Gy/s, medtem ko se pri konvencionalni radioterapiji uporabljajo hitrosti 0,01–0,40 Gy/s (1,2). Prvi članek, v katerem so poročali o učinkih obsevanja z zelo visoko hitrostjo doze, je bil sicer objavljen že leta 1963, vendar je bil tako imenovani učinek FLASH (angl. FLASH effect) definiran šele leta 2014. Učinek FLASH je bil definiran kot zmanjšanje poškodb normalnega tkiva, povezanih z obsevanjem, pri uporabi FLASH-radioterapije v primerjavi s konvencionalno radioterapijo, pri čemer je celokupna doza, ki je aplicirana na tumor, enaka (5). Tako se torej lahko poveča terapevtski indeks radioterapije.

Do danes še vedno ne poznamo mehanizmov delovanja FLASH-radioterapije ter njenih učinkov na celice ter tkiva. Opažene učinke najpogosteje pojasnjujejo z: (a) učinki, povezanimi s porabo kisika, (b) učinki, povezanimi z redoks reakcijami v bioloških sistemih, (c) učinki, povezanimi z imunskim sistemom, in (d) diferencialnim učinkom oziroma odzivom normalnega in tumorskega tkiva (1, 2). Prva hipoteza (a) temelji na prisotnosti kisika v celici oziroma tkivih med obsevanjem. Znano je, da so hipoksična tkiva bolj radiorezistentna kot normoksična. V prisotnosti kisika lahko namreč reaktivne kisikove spojine (ROS), ki nastanejo med obsevanjem zaradi radiolize vode, fiksirajo poškodovano DNA ali pa jo dodatno poškodujejo. V hipoksičnih pogojih pa ROS ne nastajajo. Pri FLASH-radioterapiji se predpostavlja, da pride do zelo hitre radiokemične porabe kisika v celicah zaradi velike doze sevanja, aplicirane v kratkem času. Posledično nastopi akutna hipoksija v obsevanem tkivu, ki prepreči fiksacijo poškodb DNA. Ta hipoteza lahko pojasni zmanjšanje poškodb normalnega tkiva, povezanih z obsevanjem, ne pojasni pa ohranitve učinka na tumorsko tkivo. Druga hipoteza (b) govori o razlikah v sposobnosti normalnih ter tumorskih celic v izvajanju redoks reakcij, s katerimi lahko normalne celice učinkoviteje zmanjšajo količino ROS, nastalih zaradi obsevanja, ter posledično zmanjšajo količino nastalih poškodb DNA. Poleg učinkov FLASH-radioterapije na ravni celic so bili opaženi tudi sistemski učinki, kar povzema tretja hipoteza (c), za katero dokazi prihajajo predvsem iz eksperimentov s FLASH-radioterapijo izvedenih na imunsko oslABLjenih miših, pri katerih se FLASH-radioterapija ni izkazala za boljšo od konvencionalne (1). V veliko objavljenih študijah pa radiobiološki učinek FLASH-radioterapije pojasnjujejo le s četrto hipotezo (d), torej učinkom FLASH, samega mehanizma pa ne pojasnjujejo.

V zadnjem desetletju je bilo na področju FLASH-radioterapije narejenih že veliko predkliničnih raziskav, tako na celičnih modelih in vitro kot na različnih živalskih tumorskih modelih in vivo, pri čemer so potrdili njen potencial za povečanje terapevtskega indeksa v primerjavi s konvencionalno radioterapijo. Leta 2019 pa je bil s FLASH-radioterapijo tudi že obsevan prvi bolnik (6). Pred dokončnim prevzemom FLASH-radioterapije v klinično prakso pa je poleg nadaljnega razvoja tehnologije nujna tudi dokončna pojasnitev bioloških mehanizmov, odgovornih za njeno delovanje.

Literatura

1. Wilson, J. D., Hammond, E. M., Higgins, G. S. & Petersson, K. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold? *Frontiers in Oncology* vol. 9 (2020).
2. Marcu, L. G., Bezak, E., Peukert, D. D. & Wilson, P. Translational research in flash radiotherapy—from radiobiological mechanisms to in vivo results. *Biomedicine* vol. 9 1–16 (2021).
3. Hornsey, S. & Alper, T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation [29]. *Nature* vol. 210 212–213 (1966).
4. Favaudon, V. et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 6, (2014).
5. Hughes, J. R. & Parsons, J. L. Flash radiotherapy: Current knowledge and future insights using proton-beam therapy. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–14 (2020).
6. Bourhis, J. et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol* 139, 18–22 (2019).

Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija DA ali ne?

Head and neck cancer: induction chemotherapy YES or no?

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana (pstrojan@onko-i.si)
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri lokalno in/ali regionalno napredovalem ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu je najbolj učinkovita indukcijska kemoterapija (iKT), ki vključuje citostatike docetaxel, platino in 5-fluorouracil (kombinacija TCF). V smernicah NCCN različice 3.2021 je kot terapevtska možnost navedena pri vseh lokalizacijah tega raka (raven dokazov: tumorji nazofarinksa 2A, etmoidnega sinusa 2B, preostali 3). Metaanaliza MATCH-HN je ob izključitvi »spornih« raziskav ugotovila izboljšanje preživetje brez dogodka ($p = 0,02$) in trend izboljšanja celokupnega preživetja ($p = 0,08$), kadar sočasni kemoradioterapiji dodamo TCF iKT. Dobrobit iKT je omejena na bolnike v dobrem stanju zmogljivosti in s: (1) povišanim tveganjem za sistemske mikrozasevke (cT4B, cN2C, cN3); (2) grozečo obstrukcijo dihalnih poti in/ali motnjami požiranja (3); kadar je tumor v neposredni bližini pomembne strukture in ga je pred načrtovanjem obsevanja treba zmanjšati, da se izognemo radiacijski okvari; (3) ko takojšnji začetek RT ni možen; (4) kadar je pred odločitvijo o vrsti lokalnega zdravljenja treba preveriti radioobčutljivost tumorja (organ ohranjajoči terapevtski protokoli).

Glavne besede: tumorji glave in vratu, ploščatocelični karcinom, indukcijska kemoterapija, sočasna kemoradioterapija, preživetje

Abstract. In locally and/or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, the most effective induction chemotherapy (iCT) is a combination TCF (docetaxel, platinum, and 5-fluorouracil). In the NCCN guidelines version 3.2021, it is listed as a therapeutic option in all localizations of this cancer (level of evidence: tumors of the nasopharynx 2A, ethmoid sinus 2B, others 3). Excluding "controversial" studies, the MATCH-HN meta-analysis found an improvement in event-free survival ($p=0.02$) and a trend of improvement in overall survival ($p=0.08$) when TCF iCT was added to concomitant chemoradiotherapy. The benefit of iCT is limited to patients with good performance status and: (1) increased risk for systemic micrometastases (cT4B, cN2C, cN3); (2) threatened airway obstruction and/or swallowing disorders (3); when the tumor is growing near an important structure and must be reduced in size before planning irradiation to avoid radiation damage; (3) when immediate initiation of RT is not possible; (4) when the prediction of tumor radio-sensitivity is necessary before deciding on the type of local treatment (organ-preserving therapeutic protocols).

Keywords: cancers of the head and neck; squamous cell carcinoma; induction chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; survival.

Pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (pKGV) so se skozi desetletja uveljavili različni terapevtski koncepti, vendar se nobeden od njih ne uporablja univerzalno pri vseh (pod)skupinah bolnikov oziroma tumorjev. To velja tudi za indukcijsko kemoterapijo (iKT). Kot najbolj učinkovita velja kombinacija docetaksela, platine in 5-fluorouracila (TCF) (1). V kategoriji sočasne kemoradioterapije (sKRT) je metaanaliza MATC-HN za najučinkovitejšo prepoznala kombinacijo radioterapije (RT) in preparatov platine, med različnimi radioterapevtskimi režimi pa se je v metaanalizi MARCH kot najbolj učinkovito izkazalo hiperfrakcionirano obsevanje (2, 3).

Ker iKT sama po sebi nima tako imenovanega kurativnega potenciala, ji vedno sledi eno od lokalnih zdravljenj, običajno sKRT. Seveda je tako intenzivno zdravljenje primerno le za bolnike z lokalno in/ali regionalno napredovalimi tumorji, ki v skupini RGV pomenijo kar dve tretjini vseh primerov.

Tumorji ustne votline, oro- in hipofarinska, grla, nosne in obnosnih votlin. V smernicah NCCN različice 3.2021 se iKT pojavlja kot terapevtska možnost pri prav vseh možnih lokalizacijah pKGV. Njeno uporabo upravičuje raven dokazov 3 (tumorji etmoidnega sinusa: raven dokazov 2B), kar pa je manj, kot velja za sKRT. Metaanaliza MATC-HN je namreč kot najučinkovitejšo kombinacijo RT in kemoterapije (KT) prepoznala prav sKRT, ki izboljša celokupno preživetje, preživetje brez dogodkov, zmanjšuje število smrti zaradi raka in število lokoregionalnih dogodkov. Nasprotno pa iKT učinkovito zmanjša samo pogostnost pojavljanja sistemskih zasevkov (razmerje obetov [RO] 0,76, $p = 0,0002$) (2).

Pri interpretaciji rezultatov metaanalize MATCH-HN je treba upoštevati, da je bila iKT s kombinacijo TCF preučevana le v omejenem številu novejših raziskav. Te so učinkovitost iKT, ki ji je sledila sKRT, primerjale s sKRT/imunoradioterapijo, ki pa se je v nekaterih pomembnih raziskavah med eksperimentalno in kontrolno roko razlikovala. Te raziskave v metaanalizo niso bile vključene. V nekaterih raziskavah tudi niso uporabljali dejavnikov, ki stimulirajo granulocite, kar je v roki z iKT pomembno povečalo število zgodnjih smrti. Ob izključitvi teh »spornih« raziskav je bilo ugotovljeno, da dodatek iKT s TCF statistično pomembno izboljša preživetje brez dogodka (RO 0,77, $p = 0,02$), pokazal pa se je tudi trend izboljšanja celokupnega preživetja (RO 0,83, $p = 0,08$) (2).

Če upoštevamo ugotovitev metaanalize, da je bil učinek iKT (ki ji je sledila sKRT) odvisen od splošnega stanja zmogljivosti bolnikov (in ne od starosti kot na primer pri sKRT), lahko zaključimo, da je kombinacija iKT in sKRT primerna samo za bolnike v dobrem splošnem stanju. To je brez dvoma prvi pogoj za razmislek o vključitvi iKT v zdravljenje. Drugi pogoj je dobrobit, ki jo lahko pričakujemo od dodatka iKT k standardni sKRT.

- Ta je nedvomna pri bolnikih s povečanim tveganjem za sistemske mikrozasevke, prisotne, vendar neodkrite ob postavitvi diagnoze. V to skupino spadajo bolniki z obsežnimi, običajno neoperabilnimi primarnimi tumorji (cT4B) in/ali bilateralnimi oziroma velikimi zasevki na vratu (cN2C, cN3).
- Od iKT lahko upravičeno pričakujemo hitro in učinkovito zmanjšanje tumorske mase pri okoli 70 % bolnikov. Zato je iKT indicirana tudi:
 - pri bolnikih z grozečo obstrukcijo dihalnih poti in/ali motnjami požiranja; hitro zmanjšanje tumorja lahko odpravi potrebo po izdelavi traheostome ali gastrostome oziroma ugodno vpliva na moteče simptome, kot so bolečina, trizmus ali disfagija, in izboljša bolnikovo prehransko stanje pred sledečo sKRT;
 - kadar je pred načrtovano RT treba zmanjšati vidni volumen tumorja (ang. Gross Tumor Volume); ta indikacija je na mestu, kadar je GTV v neposredni bližini pomembne strukture (na primer očesa, vidnega živca, optične hiazme, možganskega debla); zmanjšanje GTV z iKT povečuje verjetnost, da bodo v visokodozni RT-volumen vključene vse tumorske celice, hkrati pa omogoča znižanje doze na periferna območja izhodiščnega GTV, kar zmanjšuje tveganje za nastanek radiacijske okvare sosednjih zdravih tkiv.
- Manj zelena, čeprav tudi legitimna indikacija za iKT so stanja, ko takojšnji začetek RT ni možen bodisi zaradi neustreznih obsevalnih zmogljivosti bodisi zaradi drugih razlogov (socialnih ali zdravstvenih, kot je popravilo zob).

Tumorji nazofarinksa. V smernicah NCCN različice 3.2021 je iKT, ki ji sledi sKRT (raven dokazov 2A), ena od treh terapevtskih možnosti (skupaj s sKRT z adjuvantno KT ali brez nje; raven dokazov 2A oziroma 2B) pri zdravljenju tumorjev stadijev III in IVA (T0_{EBV+}-1/N1-3 in T2-4/N0-3). Priporočeni kombinaciji citostatikov sta cisplatin in gemcitabin (raven dokazov 1) oziroma TPF (tumorji EBV+: raven dokazov 1, EBV-negativni tumorji: raven dokazov 2A). Seveda tudi pri tumorjih nazofarinksa velja, da je pri izbiri vrste iKT temeljno vodilo bolnikovo stanje zmogljivosti in pridružene bolezni. Primerljiva priporočila najdemo tudi v nedavno objavljenih smernicah ESMO-EUROCAN (4).

Agresivno sistemsko zdravljenje je v napredovalih stadijih raka nazofarinksa ključnega pomena. Nagnjenost k sistemskemu zasevanju je ena osnovnih značilnosti tega raka in tudi glavni razlog za neuspeh zdravljenja in smrt bolnikov. Pri adjuvantni KT, ki sledi po koncu sKRT, prejme celotno načrtovano zdravljenje le okoli 60 % bolnikov, znižanje doze kemoterapevtikov pa je potrebno pri polovici bolnikov. Nasprotno pa iKT omogoča ustrezno intenzivnost sistemskega zdravljenja v fazi iKT (delež bolnikov, ki prejmejo 3 kroge iKT [cisplatin,

gemcitabin], je > 95 %) in v fazi sKRT (vsaj 2 kroga cisplatina [100 mg/m²/21 dni] prejme > 90 % bolnikov). Na voljo so tudi dokazi, da zamenjava adjuvantne KT z iKT pomembno izboljša preživetje brez napredovanja bolezni, mejno vpliva na celokupno preživetje in nima negativnega učinka na kasno toksičnost (4).

Organ ohranjajoče zdravljenje. Laringektomija pomeni za bolnike pomembno fizično in socialno stigmo. Nekirurško zdravljenje lokalno napredovalega raka grla ali hipofarinksa, kjer je odstranitev celega grla edino možno kirurško zdravljenje, zagotavlja primerljive rezultate preživetja kot kirurgija in omogoča ohranitev grla v skoraj 60 % primerov. Rezultati raziskave RTOG 91-11 dokazujejo, da imajo bolniki, zdravljeni s sKRT s cisplatinom, največ možnosti za ohranitev grla; celokupno preživetje je primerljivo kot po zdravljenju z iKT, ki ji sledi RT, ali samo z RT. Ker pa vsi ploščatocelični karcinomi niso enako občutljivi na kemoterapevtike in ionizirajoče sevanje, je zmožnost prepoznati bolnike s kemo- in radiorezistentnimi tumorji, ki jih je treba zdraviti kirurško, ključnega pomena. Seleksijski potencial iKT oziroma pomen odgovora tumorja na iKT (biološki test) za napoved učinkovitosti sKRT (zdravljenje) in za celokupno preživetje je prepričljivo potrdila nedavna metaanaliza (5).

Podobno vlogo biooznačevalca občutljivosti tumorskih celic na RT in kemoterapevtike bi iKT lahko imela tudi v zdravljenju karcinoma orofarinksa, povezanim s človeškim virusom papiloma. Dober odgovor tumorja na iKT naj bi dovoljeval znižanje intenzivnosti sKRT (doze RT in KT) ter posledično zmanjšal pogostnost in resnost kasnih posledic zdravljenja, predvsem kserostomije in disfagije (6).

Zaključek. iKT, ki ji sledi sKRT, je pomembna terapevtska možnost pri bolnikih z lokalno in/ali regionalno napredovalim pKGV ter zanesljiv biooznačevalec za prepoznavo bolnikov z radio- in kemoobčutljivimi tumorji, ki so kandidati za zdravljenje z ohranitvijo organa. Predpogoj za varno in učinkovito vključevanje iKT v terapevtske protokole je obravnava bolnikov v okviru izkušenega multidisciplinarnega tima, kar vključuje preudarno in dosledno selekcijo bolnikov, primernih za tako zdravljenje.

Literatura

1. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854–60.
2. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281–93.
3. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221–37.
4. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al; ESMO Guidelines Committee. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:452–65.
5. Kiong KL, de Souza NN, Sultana R, Iyer NG. Meta-analysis of induction chemotherapy as a selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope* 2018;128:1594–1601.
6. Patel RR, Ludmir EB, Augustyn A, et al. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. *Oral Oncol* 2020;103:104608.

Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija da ali NE?

Head and neck cancer: induction chemotherapy yes or NO?

doc. dr. Cvetka Grašič, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri več kot polovici bolnikov s ploščatoceličnim rakom glave in vratu je bolezen ob postavitvi diagnoze v lokoregionalno napredovalem stadiju (stadij III–IVB). Zdravljenje je multimodalno. Poleg dveh temeljnih modalitet (kirurgije in radioterapije) se vključuje tudi sistemska kemoterapija. Metaanaliza randomiziranih kliničnih raziskav je pokazala dobrobit izboljšanja preživetja in lokoregionalne kontrole bolezni le pri konkomitatni kemoterapiji (sočasno z obsevanjem), ne pa tudi v primeru indukcijske kemoterapije (pred (kemo)radioterapijo) ali adjuvantne kemoterapije (po radioterapiji). Kljub sprva zelo obetavnim rezultatom raziskav je dokazana korist indukcijske kemoterapije pred lokoregionalnim zdravljenjem le pri ohranitvenem zdravljenju (ohranitev larinksa pri operabilnem raku larinksa in hipofarinksa). Gre za dobrobit v smislu podaljšanja časa brez laringektomije, medtem ko na preživetje nima vpliva. Indukcijska kemoterapija sicer je možna izbira tudi pri raku nosnega žrela stadija III–IV, ki je v nasprotju z drugimi raki glave in vratu zelo kemosenzibilna bolezen.

Ključne besede: rak glave in vratu, kirurgija, radioterapija, indukcijska kemoterapija, kemoradioterapija

Abstract. More than a half of patients with squamous cell cancer of head and neck presents with locoregionally advanced disease (stage III-IVB). Treatment is multimodal. In addition to two basic components of therapy (surgery and radiotherapy) there is a role of systemic treatment. Meta-analysis of the randomized clinical trials showed an improvement of survival and locoregional control only in case of chemotherapy applied concomitantly with radiotherapy, but not of induction or adjuvant chemotherapy. Despite initially very promising research results, the benefit of induction chemotherapy has been demonstrated before locoregional treatment only in the case of organ-preserving treatment (preservation of the larynx in operable laryngeal and hypopharyngeal cancer). Induction chemotherapy is also a possible choice for stage III-IV nasopharyngeal cancer, which, unlike other head and neck cancers, is a highly chemosensitive disease.

Keywords: head and neck cancer, surgery, radiotherapy, induction chemotherapy, chemoradiotherapy

Ploščatocelični rak glave in vratu predstavlja 3,4 % vseh novoodkritih rakov v Sloveniji. Več kot polovica bolnikov ima ob diagnozi lokoregionalno napredovale bolezen (stadij III, IV A/B). Zdravljenje lokoregionalno napredovale bolezni je multimodalno, o njem pa odločajo na multidisciplinarnem konziliju. Zdravljenje naj bi izvajali centri, ki imajo dovolj izkušenj z zdravljenjem takih bolnikov. Taka obravnava prispeva k daljšemu preživetju teh bolnikov.

Če ima bolnik resektabilno bolezen, je metoda izbora operativno zdravljenje, ki ji sledi pooperativna (kemo)radioterapija. Edina izjema pri operabilni bolezni je zdravljenje z namenom ohranitve organa (larinksa) pri rakah larinksa in hipofarinksa. V tem primeru je bolnik zdravljen z indukcijsko kemoterapijo, nato sledi radioterapija oziroma konkomitantna kemoradioterapija.

V primeru neresektabilne bolezni je metoda izbora konkomitantna (sočasna) kemoradioterapija. Glede na rezultate vseh dosedanjih metaanaliz je najučinkovitejši partner ob radioterapiji kemoterapevtik cisplatin, podobno kot pri ploščatoceličnih rakah drugih lokalizacij. Konkomitantna kemoradioterapija v primerjavi zgolj z radioterapijo jasno izboljša izid zdravljenja (celotno preživetje, preživetje brez ponovitve, lokoregionalno kontrolo bolezni).

Ker izid zdravljenja s konkomitantno kemoradioterapijo (predvsem pri neresektibilni bolezni) ni optimalen, že več desetletij potekajo raziskave s tako imenovano indukcijsko kemoterapijo (IKT), ki je umeščena pred lokoregionalno terapijo. S temi raziskavami so našli najoptimalnejšo shemo za IKT, ki vključuje citostatike docetaksel, cisplatin in 5-fluorouracil (shema TPF; obstajata dve priporočeni shemi glede na raziskavi TAX 323 in TAX 324). V obeh navedenih raziskavah je bilo podaljšano celotno preživetje v roki z IKT po shemi TPF glede na shemo cisplatin in 5-fluorouracil (shema PF). Izkazalo se je tudi, da ima kemoterapija po shemi TPF večji delež objektivnih odgovorov, manj neželenih učinkov in bolnikom omogoča boljše kakovost življenja. Tudi metaanaliza petih raziskav, narejena pred desetletjem in pol, z vključenimi okoli 1700 bolniki je pokazala izboljšano celotno preživetje in preživetje brez progressa bolezni ter zmanjšanje tveganja za lokoregionalno ponovitev pri uporabi IKT s TPF proti TP. Žal so bile raziskave zasnovane zelo raznoliko in z različnimi populacijami bolnikov (z operabilno in/ali neoperabilno boleznijo), zaradi česar niso ponudile jasnega odgovora, ali je IKT po shemi TPF bolj učinkovita glede na standardno zdravljenje s kemoradioterapijo s cisplatinom (saj so nekatere raziskave imele po IKT samo radioterapijo). Poleg tega tudi spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju ni bilo primerljivo, predvsem so manjkali podatki pri neuspešnem zdravljenju. Zato so bile kmalu zasnovane nove raziskave z IKT po shemi TPF, ki jim je sledilo zdravljenje s kemoradioterapijo. Le dve od petih študij sta imeli trenutno standardno shemo kemoradioterapije (s konkomitantnim cisplatinom), preostale so imele druge sheme (cisplatin+ 5-fluorouracil/ 5FU+docetaksel + hidrokisiurea /cetuximab /karboplatin ali docetaksel). Dve študiji sta bili predčasno končani zaradi slabega vključevanja, saj so bolniki po IKT težko izpeljali celotno kemoradioterapijo (zaradi poslabšanja ledvične funkcije, okužb, hujšanja in zmanjšanja zmogljivosti). Le italijanska raziskava je pokazala izboljšano celotno preživetje in preživetje brez progressa bolezni, v raziskavi GORTEC 2007-02 so imeli bolniki v roki z IKT daljše preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni. Štiri raziskave niso imele podaljšane obdobja brez progressa bolezni ali celotnega preživetja v roki z IKT pred kemoradioterapijo. Te raziskave so dokončno ovrgle dobrobit IKT pred CRT v primerjavi s samo CRT. Strokovni članki na temo IKT in smernice ESMO/EHNS/ESTRO (European Society for Medical Oncology/ European Head and Neck Society/European Society for Radiotherapy & Oncology) iz leta 2020 kot edino nedvoumno indikacijo za IKT navajajo zdravljenje resektibilne bolezni z namenom ohranitve organa larinksa . Raziskave z IKT pri tej indikaciji sicer niso pokazale podaljšane celotnega preživetja, vendar pa je podaljšano preživetje brez laringektomije. Tudi tu še ni povsem jasno, ali je po IKT optimalnejša shema kemoradioterapija ali zgolj radioterapija.

Pri karcinomu nazofarinksa, ki se tako po etiologiji kot po prognozi bistveno razlikuje od drugih ploščatoceličnih rakov glave in vratu, pa IKT ima svoje mesto pri kliničnem stadiju III in IV. Če je indikacija za IKT, se izvede pred definitivnim lokoregionalnim zdravljenjem (kemoradioterapijo s cisplatinom).

Literatura

1. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021; 156:281–293.
2. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen Cet al; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1695–704.
3. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1705–15.
4. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013; 31(23):2854–60.
5. Winkvist E, Agbassi C, Meyers BM, et al; Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46(1):29.

6. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al; GSTTC (Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017; 28(9):2206–2212.
7. Machiels JP, René Leemans C, et al; Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; (11):1462–1475.
8. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; 119:87–96.
9. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al; Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol* 2021; 32(4):452–465.

Adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem HR+ HER2-raku dojk – utvara?

Adjuvant chemotherapy in patients with early-stage HR+ HER-2 – negative breast cancer – an illusion?

asist. Domen Ribnikar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. V preteklosti je veliko bolnic z zgodnjim hormonsko odvisnim HER-2-negativnim rakom dojke bilo preveč zdravljenih z dopolnilno kemoterapijo, ki jim je povzročila precej toksičnosti, ni pa prispevala k izboljšanju preživetja. Z boljšim poznavanjem biologije raka dojke so bili razviti tako imenovani genski podpisi tumorjev, ki natančneje opredelijo biološko agresivnost posameznega tumorja in s tem omogočijo natančnejšo prognozo bolezni. Dodatno nam ta lastnost tumorja služi tudi za napoved odgovora na dopolnilno kemoterapijo. Vemo namreč, da se v splošnem hormonsko odvisni HER-2-negativni raki dojk, ki imajo visoko proliferacijsko aktivnost, bolje odzovejo na kemoterapijo kot tisti, ki imajo nizko proliferacijo. Prvi dve veliki prospektivno zasnovani raziskavi, Tailor X ter Mindact, sta proučevali vlogo dopolnilne citostatske terapije pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER-2-negativnim rakom dojke z ozirom na klinični in genomski profil bolezni. Tailor X je vključevala le bolnice z negativnimi pazdušnimi bezgavkami v nasprotju z Mindactom, kjer so bile vključene tudi bolnice z do tremi pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami. Dokazano je bilo, da bolnice, ki imajo genomsko nizko tveganje za oddaljen razsoj bolezni, nimajo bistvene dobrobiti od dopolnilne kemoterapije in jim tako zdravljenje lahko varno prihranimo.

Ključne besede: dopolnilna kemoterapija, genski podpis, patomorfološke značilnosti, Oncotype DX, Mamaprint

Abstract. In the past many patients with early-stage endocrine sensitive HER-2- breast cancer were treated with adjuvant chemotherapy but did not derive much benefit from it and had lots of toxicity. With the advent of molecular biology of breast cancer gene expression profiling was established and it revealed biological aggressiveness of each individual cancer and its prognosis. The latter was also predictive of chemotherapy benefit. Generally speaking, endocrine sensitive HER-2 negative breast cancer with a high proliferative activity responds better to cytotoxic chemotherapy than a more slowly growing, luminal-A-like breast cancer, which is highly endocrine sensitive and more indolent based on a low proliferation. The first two large prospective randomized clinical trials, the TailorX and the Mindact trial, which evaluated the role of adjuvant chemotherapy in patients with HR + HER-2 - negative early-stage breast cancer, demonstrated that patients with genomically low risk disease do not derive a substantial benefit from chemotherapy even in case of higher clinical risk of breast cancer, such as those with larger tumor size and/or limited lymph node positive status.

Keywords: adjuvant chemotherapy, gene-expression profiling, patomorphological characteristics, Oncotype DX, Mammprint

Rak dojke so v preteklosti razumeli kot eno bolezen z različnimi histopatološkimi značilnostmi in odgovori na sistemsko zdravljenje. Izbira zdravljenja je temeljila na klinično-patoloških značilnostih, ki so prognozične, kot na primer velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk in histološki gradus ter treh napovednih dejavnikov; izraženost estrogenskih receptorjev (ER), progesteronskih (PR) in HER-2 (humani epidermalni rastni faktor za receptor 2). Ti dejavniki so kombinirani z različnimi algoritmi za izbiro sistemskega zdravljenja, kot je Adjuvant Online. Izkazalo se je, da okoli 60 % bolnic z zgodnjim rakom dojke prejme dopolnilno kemoterapijo, vendar ima od teh samo od 2–15 % pomembno korist od prejete kemoterapije, preostale pa le toksičnost.

Razvoj genomike nam je omogočil boljše poznavanje biologije raka dojke, kar je vodilo v individualizirano sistemsko zdravljenje. Pri odločitvi o optimalni sistemski terapiji vsake posamezne bolnice je treba upoštevati vse dejavnike skupaj: klinično-patološke in biologijo posameznega tumorja, določeno z molekularnim podpisom.

Klasični klinično-patološki dejavniki za odločitev o dopolnilni sistemski kemoterapiji. Skupina EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) iz Oxforda je leta 2005 objavila metaanalizo o dobrobiti dopolnilne kemoterapije pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke. Dokazala je, da dopolnilna kemoterapija pri bolnicah, mlajših od 50 let, zmanjša tveganje za relaps raka dojke za 37 % in smrt za 30 % in da je absolutna dobrobit v preživetju po 15 letih okoli 10-odstotna. Pri bolnicah, starejših od 50 let, je dobrobit dopolnilne kemoterapije v preživetju v 15 letih okoli 4-odstotna, tveganje za relaps pa zmanjšano za 19 % in smrt za 12 %.

Dodatne analize so potrdile, da je dopolnilna kemoterapija učinkovita tako pri ER-pozitivni kot ER-negativni bolezni, vendar je absolutna korist dopolnilne kemoterapije večja pri ER-negativni bolezni.

V splošnem se dopolnilna kemoterapija priporoča posamezni bolnici z zgodnjim rakom dojke, ko je verjetnost ponovitve bolezni, ki je določena s klasičnimi patološkimi dejavniki posameznega tumorja in lastnosti bolnice, večja od 10 %. Klinično-patološki prognostični dejavniki za preživetje zgodnjega raka dojke so velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk, histološki gradus, status receptorjev ER, PR in HER-2 in prisotnost limfovaskularne invazije. Konsenz iz St. Gallna uvršča v nizko rizično skupino bolnic tiste, ki imajo tumor manjši od 2 cm, brez prizadetosti pazdušnih bezgavk, gradus 1, pozitiven status ER in PR, HER-2-negativen tumor in so starejše od 35 let. Vse druge bolnice, ki nimajo vseh naštetih značilnosti, so kandidatke za dopolnilno kemoterapijo. Dejstvo pa je, da samo s klasičnimi patološkimi dejavniki ne moremo odkriti heterogenosti bolnic in njihovih tumorjev, ki med njimi obstajajo kljub enakemu stadiju in gradusu bolezni. Številni neodvisni strokovnjaki so razvili genske podpise tumorjev, ki so odkrili heterogenost bolnic z rakom dojke in tako natančneje določajo njihovo prognozo in napovedujejo odgovor na posamezno sistemsko zdravljenje. Tako danes določimo optimalno vrsto in sosedje sistemske terapije.

Prognostični genski podpisi tumorjev. Genski podpisi prve generacije določajo izraženost različnih genov tumorjev, pa vendar vsi dobro odkrijejo populacijo bolnic z rakom dojke, ki imajo v tumorjih močno izražene gene za proliferacijo in posledično slabo prognozo bolezni. Ti tumorji navadno dobro odgovorijo na sistemsko kemoterapijo.

Oncotype Dx je genski podpis, ki meri izraženost 21 genov v tumorju in izračuna tako imenovani »recurrence score« (RS). Ta napove verjetnost oddaljene ponovitve bolezni v naslednjih 10 letih po diagnozi raka dojke pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER-2-negativnim zgodnjim rakom dojke, ki nimajo zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Pomeni neodvisen prognostični dejavnik pri teh bolnicah in jih razvrsti v tri prognostične skupine: nizko rizične (RS pod 18), srednje rizične (18–31) in visoko rizične (nad 31), kar korelira s 7-, 14- in 30-odstotno verjetnostjo za oddaljen relaps. Rezultati raziskave Tailor X, ki je prospektivno proučevala dobrobit dopolnilne kemoterapije pri srednje rizični skupini (RS 11–25) s HR+ HER-2 – rakom dojke z negativnimi pazdušnimi bezgavkami, so pokazali, da je preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni in celokupno preživetje pri slednji populaciji podobno, če bolnice prejmejo le dopolnilno endokrino terapijo ali pa če prejmejo kemoterapijo in endokrino terapijo (94,5 % : 95 % za obdobje brez oddaljene ponovitve). Dobrobit kemoterapije se je v dodatnih podanalizah izkazala v odvisnosti od starosti bolnic in RS (mlajše od 50 let z RS 16 - 20 z 1,6-odstotno dobrobitjo, enaka starost bolnic z RS 21–25 s 6,5-odstotno absolutno dobrobitjo). Ostaja nejasno, ali je ta dobrobit kemoterapije na račun ovarijske supresije, ki jo pri večini bolnic dosežemo z dopolnilno kemoterapijo.

Skupina bolnic, pri kateri lahko povsem varno izpustimo kemoterapijo, je skupina z RS pod 11, saj ima odličen izid bolezni (3-odstotna verjetnost oddaljene ponovitve bolezni v 9 letih po diagnozi) ne glede na velikost tumorja, starost in gradus tumorja.

Mamaprint je 70-genski podpis, ki ga je prvi odobril FDA (U.S. Food and Drug Administration) in je bil najprej validiran na populaciji bolnic z zgodnjim rakom dojke ne glede na izraženost hormonskih receptorjev (stadij I–II). Pozneje so strokovnjaki retrospektivno validirali test tudi na populaciji bolnic z 1–3 pozitivnimi pazdušnimi

bezgavkami, prospektivno pa v raziskavi Mindact. Strokovnjaki so želeli dokazati, da bolnice, ki imajo visoko klinično tveganje za ponovitev bolezni (večji tumor, 1–3 pozitivne pazdušne bezgavke, gradus 3) in nizko genomsko tveganje za ponovitev bolezni, nimajo pomembne dobrobiti od dopolnilne kemoterapije. Po petih letih je bilo preživetje brez oddaljene ponovitve pri bolnicah z visokim kliničnim tveganjem in nizkim genomskim tveganjem, ki niso prejele kemoterapije 94,7-odstotno. Tiste, ki so prejele kemoterapijo, so imele od omenjene okoli 1,5-odstotno absolutno dobrobit. Tudi tukaj ostaja nejasno, ali je to majhno dobrobit mogoče pripisati ovarijski supresiji ali citotoksični kemoterapiji.

Zaključek. Nedvomno je doba molekularne onkologije prinesla boljše poznavanje biologije raka dojke in s tem povezano individualizirano načrtovanje sistemskega zdravljenja. Klasifikacija raka dojke, ki temelji na molekularnem profiliranju, presega prognostično vrednost tradicionalne morfološke klasifikacije. V vsakdanji klinični praksi moramo za natančno določitev prognoze bolezni in načrtovanje sistemske terapije posamezne bolnice upoštevati tako klasične klinično-patološke dejavnike kot genski profil posameznega tumorja. V splošnem rezultati velikih prospektivnih raziskav, kot sta Tailor X in Mindact, potrjujejo, da imajo bolnice z visokim kliničnim tveganjem in nizkim genomskim tveganjem ponovitve bolezni ugodno prognozo in nimajo pomembne dobrobiti od dopolnilne kemoterapije. Ostaja pa nepojasnjeno, ali imajo bolnice, ki so mlajše od 50 let, ki prejmejo kemoterapijo, daljši čas do prvega razsoja bolezni in daljše celokupno preživetje zaradi ovarijske supresije, ki jo s kemoterapijo dosežemo, ali citotoksičnega učinka kemoterapije.

Literatura

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687–1717.
2. Vant' Veer LJ, Dai H, van der Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415: 530–536.
3. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2817–2826.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 111–21.
5. Cardoso F, Vant' Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 717–29.

Je adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem hormonsko odvisnem HER2-negativnem raku dojke realnost?

Is adjuvant chemotherapy in early hormone receptor positive HER2-negative breast cancer reality?

Jelena Azarija, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Pri zgodnjem hormonsko odvisnem raku dojk, ki nima čezmerno izraženih receptorjev za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2-negativni rak dojk) je ključnega pomena dopolnilna hormonska terapija, pri nekaterih bolnikih pa ima dobrobit tudi pooperativna kemoterapija. Glede dodajanja zadnje se odločamo na podlagi klinično-patoloških značilnostih (velikost tumorja, gradus, izraženost hormonskih/HER2-receptorja, prizadetost področnih bezgavk ...) kot tudi na podlagi biologije tumorja, ki vključuje uporabo genskih testov. Večina bolnic potrebuje individualiziran pristop in odločitev glede vrste dopolnilnega sistemskega zdravljenja, pri tem nam je v pomoč tudi rezultat genskega podpisa. Najpogosteje se uporabljata genska testa OncotypeDX in MammaPrint, ki sta bila validirana v kliničnih raziskavah TAILORx in MINDACT.

Ključne besede: rak dojke, pooperativna terapija, kemoterapija, genski podpis

Abstract. Adjuvant endocrine therapy is the mainstay of systemic treatment for patients with early, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. However, some of these cancers may also benefit from adjuvant chemotherapy. The magnitude of benefit from chemotherapy depends on clinical features (size of the tumor, grade, hormone receptor/HER2 status, involved lymph nodes,...), as well as biologic features of the tumor, including gene expression. In the majority of cases the decisions regarding the addition of chemotherapy to adjuvant endocrine therapy are individualized based also on the results of gene expression profiles. The most commonly used genomic tests are OncotypeDX and MammaPrint, which were validated in clinical studies such as TAILORx and MINDACT.

Keywords: breast cancer, adjuvant treatment, chemotherapy, gene signature

Uvod. Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je leta 2018 zbolelo 1527 bolnikov, 70–75 % jih je imelo hormonsko odvisni rak dojk, ki je v več kot 80 % omejen na dojko in priležne bezgavke.

Pri zgodnjem hormonsko odvisnem HER2-negativnem raku dojk je ključnega pomena dopolnilna hormonska terapija, pri nekaterih bolnikih pa ima dobrobit tudi dodatek kemoterapije, za katero se odločamo na podlagi klinično-patoloških značilnosti značilnosti tumorja, kot tudi na podlagi biologije tumorja, ki vključuje uporabo genskih testov.

Dopolnilna kemoterapija. Uporaba pooperativne sistemske kemoterapije zmanjša možnost ponovitve maligne bolezni in umrljivost zaradi raka dojk, vendar je absolutna dobrobit, pri bolnikih z majhno verjetnostjo ponovitve maligne bolezni majhna, možnost zgodnjih in poznih neželenih sopojevov pa nezanemarljiva.

Glede na rezultate metaanalize skupine EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) iz leta 2005 je uporaba dopolnilne kemoterapije učinkovita pri vseh bolnicah z rakom dojk, ne glede na status bezgavk in hormonskih receptorjev ter starosti, čeprav je večja dobrobit pri bolnicah mlajših od 50 let, s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in hormonsko neodvisnim rakom dojk. Metaanaliza skupine EBCTCG iz leta 2012 je potrdila dobrobit dopolnilne kemoterapije, predvsem kombinacije antraciklinov in taksanov, s pomembnim zmanjšanjem tveganja za ponovitev bolezni (47 % : 39 %) in umrljivosti zaradi raka dojk (36 % : 29 %).

Na odločitev glede uporabe dopolnilne kemoterapije vpliva več dejavnikov: velikost tumorja, prizadetost področnih bezgavk, izraženost estrogenskih (ER) in ali progesteronskih (PR) receptorjev ter HER2-receptorja, gradus, prisotnost limfovaskularne invazije kot tudi bolnikova starost in pridružene bolezni.

Pri bolnikih s hormonsko odvisnim rakom dojk so pri izboru sistemskega zdravljenja v pomoč tudi genska analiza in spletni kalkulatorji, s katerimi izračunamo okvirno tveganje za ponovitev raka in umrljivosti oziroma koristi sistemskega zdravljenja (na primer Predict).

Večina bolnic s hormonsko odvisnim, HER2-negativnim rakom dojk velikosti do 1 cm in brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah ne potrebuje dopolnilne kemoterapije v nasprotju z bolnicami z lokalno napredovalim hormonsko odvisnim rakom dojk, pri katerih je tveganje za ponovitev maligne bolezni večje in s tem tudi znatnejša dobrobit dopolnilnega zdravljenja. Večji del bolnic pa spada v vmesno skupino, ki potrebuje individualiziran pristop in odločitev glede vrste dopolnilnega sistemskega zdravljenja. Pri teh večinoma uporabimo enega od genskih podpisov, najpogosteje OncotypeDX in MammaPrint, s katerima analiziramo izraženost genov, ki so povezani z razmnoževanjem rakavih celic in slabšo prognozo.

Genski podpisi. MammaPrint je genski test, ki analizira 70 genov v tumorju. Njegova uporaba temelji na dognanjih klinične raziskave Mindact, ki je vključevala bolnice z zgodnjim, pretežno hormonsko odvisnim rakom dojk, z do 3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Raziskava je potrdila, da imajo bolnice s klinično velikim in genomsko majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, visoko petletno preživetje brez oddaljenih zasevkov (okoli 95 %) in le minimalno dobrobit od dopolnilne kemoterapije. Po petih letih je bilo namreč pri omenjeni skupini bolnic, ki je prejela kemoterapijo, preživetje brez oddaljenih zasevkov in celokupno preživetje le približno 1,5 % višje od skupine, ki kemoterapije ni prejela. Po daljšem spremljanju bolnic se je izkazalo, da je osemletno preživetje brez oddaljenih zasevkov pri tistih, ki so prejemale dopolnilno kemoterapijo in so bile starejše od 50 let, le 0,2 % višje, pri mlajših od 50 let pa 5 %, kar je najverjetneje mogoče pripisati ovarijski supresiji, povzročeni s kemoterapijo.

Genski test **OncotypeDX** analizira 21 tumorskih genov in na podlagi njihove izraženosti izračuna tako imenovani recurrence score (RS). Ima prognostično in prediktivno vrednost pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER2-negativnim zgodnjim rakom dojk, ki so brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah, z oceno verjetnosti pojava oddaljenih zasevkov v prvih desetih letih od postavitve diagnoze in oceno dobrobiti dopolnilne kemoterapije.

Na podlagi vrednosti RS so bolnice uvrščene v tri prognostične skupine, in sicer v skupino z nizkim (RS pod 18), intermediarnim (RS 18–31) in visokim (RS nad 31) tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov, kar je po skupinah ocenjeno na približno 7 %, 14 % in 30 %.

V klinični raziskavi TAILORx so preučevali dobrobit dodatka kemoterapije pri bolnicah z zgodnjim hormonsko odvisnim HER2-negativnim rakom dojk, ki niso imele zasevkov v pazdušnih bezgavkah in so spadale v skupino z intermediarnim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov (RS 11–25). Devetletno preživetje brez oddaljenih zasevkov je bilo med skupinama primerljivo in ni bilo pomembne razlike, če so bolnice poleg dopolnilne hormonske terapije prejele še kemoterapijo (94 % : 95 %). Večja dobrobit dodatka kemoterapije je bila v skupini mlajših od 50 let (RS 16–20 1,6 %, RS 21–25 6,5 %), kar lahko vsaj deloma pojasnimo z ovarijsko supresijo, povzročeno s kemoterapijo.

Podobne rezultate je pokazala tudi raziskava RxPONDER, ki je vključevala bolnice z zgodnjim hormonsko odvisnim HER2-negativnim rakom dojke, z 1–3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in RS do 25. Dobrobit kemoterapije je bila dokazana le v skupini premenopavzalnih bolnic s 5,2-odstotnim izboljšanjem petletnega preživetja brez invazivne bolezni (94,2 % : 89 %, HR 0,54), medtem ko dobrobiti dodatka kemoterapije v skupini postmenopavzalnih bolnic ni bilo (91,9 % : 91,6 %, HR 0,97).

Dopolnilna kemoterapija ima vsekakor mesto pri bolnicah z velikim tveganjem (RS nad 26) za pojav oddaljenih zasevkov, saj je prognoza slabša, dodatek kemoterapije pa za več kot 20 % zviša 10-letno preživetje brez oddaljenih zasevkov. Nasprotno pa lahko pri bolnicah z nizkim RS (pod 11), pri katerih je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov v prvih devetih letih majhno (približno 3 %), kemoterapijo varno izpustimo.

Zaključek. Hormonsko odvisni rak dojk je najpogostejša maligna bolezen pri ženskah in je večinoma povezana z dobro prognozo. Čeprav je hormonska dopolnilna terapija ključnega pomena pri zdravljenju zgodnjega hormonsko odvisnega raka dojk, pa ima v nekaterih primerih še vedno svoje mesto tudi dopolnilna kemoterapija. Zanja se odločamo pri agresivnejših rakah dojke, v nejasnih primerih pa si pomagamo tudi z določanjem genskega profila tumorja, s katerim pridobimo pomembne informacije glede same biologije raka.

Kljub velikemu napredku na področju raka dojk in tudi boljšem poznavanju njegove biologije pa ostaja še vedno veliko odprtih vprašanj in dilem, ki bi nam pomagale pri izbiri najoptimalnejšega zdravljenja za bolnike in s tem dodatno zmanjšale možnosti ponovitve bolezni oziroma čezmernega zdravljenja in s tem povezane toksičnosti.

Literatura

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočevlar M, Jarm J, Pompe-Kirn V, Strojjan P, Tomšič S, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2018 / Cancer in Slovenia 2018. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno_porocilo_2018.pdf
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687–1717.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379(9814): 432–444.
4. Predict: <https://breast.predict.nhs.uk/>
5. Cardoso F, Vant' Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 717–29.
6. Piccart M, Vant' Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476–88.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 111–21.

Obsevanje celotne glave ima mesto v radioterapiji

Whole brain radiotherapy has a place in radiotherapy

Maja Ivanetič Pantar, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Obsevanje cele glave je učinkovita, preprosta in široko dostopna tehnika, namenjena paliaciji ter kontroli bolezni v možganih. Zaradi vse boljše prognoze bolnikov z možganskimi zasevki žal ti lahko dočakajo tudi pozne stranske učinke, zlasti kognitivni upad. Stereotaktično obsevanje ponuja dobro lokalno kontrolo ob sicer slabši distalni kontroli v možganih, vendar pa je celokupno preživetje teh bolnikov enako, upad kognicije pa manjši. Posledično obsevanje cele glave ni več terapija izbire za vse bolnike z možganskimi metastazami, zlasti ne več po operaciji možganskih zasevkov ali stereotaktičnem obsevanju. Prihaja pa v poštev pri multiplih možganskih zasevkih, če stereotaktično obsevanje ni izvedljivo, pri izbranih bolnikih v slabšem splošnem stanju ter ob ponovitvah bolezni, če lokalno zdravljenje ni mogoče ali ni smiselno. Kognicijo lahko nekoliko obvarujemo s tehniko ščitenja hipokampusov in uporabo memantina. Za zdaj še čakamo na podatke, ali je pri velikem številu možganskih metastaz učinkovitejše in varnejše stereotaktično obsevanje ali obsevanje celotne glave s tehniko ščitenja hipokampusov.

Glavne besede: možganske metastaze, obsevanje celotne glave, zaščita hipokampusov, stereotaktično obsevanje

Abstract. Whole brain radiotherapy is an effective, simple and widely available technique used for palliation and control of metastatic disease in the brain. Due to the much better prognosis of patients with brain metastasis, they may experience late side effects, especially cognitive decline. Stereotactic radiotherapy provides good local control although distal control in the brain is worse, but the overall survival of these patients is the same and the cognitive decline is smaller. As a result, whole brain radiotherapy is no longer the therapy of choice for all patients with brain metastases, especially after stereotactic radiotherapy or surgery. It is indicated in the case of multiple brain metastases, if stereotactic radiation is not indicated, in selected patients of poor performance status or in the case of relapses, if local treatment is not possible or reasonable. Cognition can be protected by hippocampal avoiding technique and by the use of memantine. There are ongoing studies that will hopefully provide information which technique is more effective and safer for large number of brain metastases -stereotactic radiotherapy or hippocampal avoiding whole brain radiotherapy.

Keywords: brain metastases, whole brain radiotherapy, hippocampal avoiding, stereotactic radiotherapy

Obsevanje celotne glave ima mesto v radioterapiji. Zgodovinsko gledano so bolnike z možganskimi metastazami večinoma zdravili z obsevanjem celotne glave (WBRT). Ta tehnika je preprosta, učinkovita in široko dostopna. Včasih se ni veliko govorilo o toksičnosti te terapije, saj so imeli bolniki z možganskimi zasevki slabo prognozo. Z napredkom sistemske in lokalne terapije se je ta izboljšala, hkrati so pomembnejši postali tudi stranski učinki obsevanja glave, zlasti kognitivni upad. Razvoj tehnologije je omogočil široko uporabo stereotaktične radiokirurgije (SRS), s katero dosežemo dobro kontrolo bolezni, hkrati pa je boljši kognitivni izid, saj skoraj ne obsevamo zdravih možganov. Tako lahko obsevamo tudi vedno večje število možganskih zasevkov. Pa vendar, ali obsevanje cele glave res nima več mesta v sodobni radioterapiji?

Kaj je pravzaprav namen obsevanja celotne glave? Celotno glavo pri multiplih možganskih zasevkih obsevamo z namenom dobre paliacije oziroma kontrole nevroloških simptomov. Delni ali popolni odgovor dosežemo pri več kot 60 % bolnikov. Cilj je tudi nadzor bolezni v možganih, saj večina bolnikov z nadzirano

boleznijo v centralnem živčnem sistemu umre zaradi ekstrakranialnih vzrokov, medtem ko je pri nenadzirani bolezni v centralnem živčnem sistemu vzrok za smrt najpogosteje napredovanje bolezni znotraj centralnega živčnega sistema. Nadzor bolezni za obdobje šestih mesecev ali več se doseže pri približno polovici bolnikov. Poleg primarnega zdravljenja se celotna glava lahko obseva v kombinaciji s SRS ali operacijo za boljši lokalni nadzor bolezni ter preprečevanja nastanka novih metastaz oziroma distalne ponovitve bolezni.

Kaj nam pravi medicina, podprta z dokazi?

1. SRS z ali brez WBRT

Več randomiziranih študij je pokazalo, da dodatek WBRT po SRS ne vpliva na preživetje, je pa z WBRT manj intrakranialnih ponovitev. Ti bolniki tako redkeje potrebujejo ponovno zdravljenje. Z WBRT je zaznati večji kognitivni upad kot po SRS, in sicer že pri treh in nato tudi pri 12 mesecih po končanem zdravljenju z obsevanjem.

2. Pooperativna SRS ali WBRT

Samo z operacijo pride do lokalne ponovitve v polovici primerov. Tako SRS kot WBRT bistveno in primerljivo zmanjšata (za približno 50 %) lokalne ponovitve, s tem da je v primerjavi s SRS z WBRT veliko manj distalnih ponovitev v možganih in se te pojavijo pozneje (6,4 meseca : 27,5 meseca). Razlike v preživetju ni. Po SRS je zaznati manjši kognitivni upad kot po WBRT.

3. Tehnike zaščite kognicije ob WBRT

Pri WBRT se bojimo kroničnih posledic, zlasti kognitivnega upada, ki ga beležimo pri bolnikih že v treh mesecih po obsevanju. Torej te posledice lahko občutijo tudi bolniki s krajšim preživetjem. Najbolj je prizadet epizodni spomin. Ena od možnosti je uporaba memantina med obsevanjem celotne glave ter šest mesecev po njem, druga dokazano učinkovita pa je uporaba tehnike zaščite hipokampusov pri obsevanju celotne glave (HA-WBRT), ki v primerjavi z WBRT (kjer se ne ščiti hipokampus) zmanjša tveganje za kognitivni upad za približno 25 %.

4. SRS ali WBRT za multiple možganske metastaze

Čeprav lahko tehnično stereotaktično obsevamo veliko število metastaz (tudi več kot 10 ali 15) in se tako zdravljenje zdi privlačno, se poraja vprašanje, ali je tako zdravljenje res tudi vsaj enako učinkovito kot WBRT oziroma je vsaj manj toksično. Hkrati se pojavljajo dvomi o smiselnosti obsevanja tako velikega števila metastaz in o tem, ali s tem ne zgrešimo mikrozasevkov, ki so z veliko verjetnostjo prisotni. Poleg tega tudi ne vemo, ali tako res zaščitimo kognicijo oziroma ali morda lahko enako zaščito kognicije dosežemo z uporabo memantina in HA WBRT (obsevanje celotne glave z zaščito hipokampusov). Teh podatkov iz randomiziranih študij za zdaj nimamo. Na to vprašanje nam bodo najverjetneje odgovorile študije, ki so v teku. Potekata dve študiji, ki primerjata SRS za 4–10 možganskih metastaz z WBRT in SRS za 5–15 možganskih metastaz z WBRT. Poleg tega poteka tudi študija, ki primerja SRS za 5–20 možganskih metastaz s HA-WBRT.

5. WBRT ali BSC (best supportive care oziroma najboljše podporno zdravljenje) za bolnike s slabo prognozo

Pri bolnikih z možganskimi zasevki in slabo prognozo bolezni običajno obsevamo celotno glavo, saj želimo dobro paliacijo, hkrati pa ne pričakujemo, da bodo doživeli pozne posledice obsevanja. Poleg tega je tak tip obsevanja za bolnike precej preprost, čas na obsevalni mizi je kratek, magnetna resonanca (MRI) za potrebe načrtovanja ni potrebna. Pa vendar je eno- do dvotedensko obsevanje za take bolnike lahko zamudno in naporno in ni brez kratkotrajnih stranskih učinkov. Študija na bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in ocenjenim kratkim preživetjem je pokazala, da je v nekaterih primerih smiselno opustiti obsevanje glave in se enako učinkovito raje usmeriti v dobro podporno zdravljenje. Pa vendar so tudi v tej študiji dokazali, da WBRT v primerjavi le s podporno terapijo pri mlajših in v boljši prognostični skupini izboljša preživetje.

Zaključek. Obsevanje cele glave je preprosta, neinvazivna, neboleča in široko dostopna tehnika, s katero dosežemo dobro paliacijo oziroma zmanjšamo nevrološko simptomatiko bolnikov z možganskimi zasevki. Poleg tega je namenjena tudi lokalni in distalni kontroli bolezni v možganih. Zaradi vse boljše prognoze bolnikov z možganskimi zasevki žal ti lahko dočakajo tudi pozne stranske učinke obsevanja celotne glave, predvsem nas skrbi kognitivni upad. Stereotaktično obsevanje brez WBRT zagotavlja zelo dobro lokalno kontrolo ob sicer slabši distalni kontroli bolezni v možganih, vendar pa ob tem ni razlik v preživetju teh bolnikov, hkrati je upad kognicije manjši. Posledično obsevanje cele glave ni več terapija izbora za vse bolnike z možganskimi metastazami, zlasti ne pri majhnem številu zasevkov v kombinaciji z operacijo ali stereotaktičnim obsevanjem. Danes se uporablja pri multiplih možganskih zasevkih, oziroma če operacija ali SRS nista indicirani. Pri bolnikih z boljšim preživetjem se priporoča obsevanje z metodami, kjer ščitimo kognicijo (memantine in HA WBRT). Zaradi tehničnega napredka se SRS uporablja tudi za obsevanje multiplih možganskih zasevkov (več kot 4), čeprav za zdaj nimamo podatkov iz prospektivnih randomiziranih študij, ali je tako zdravljenje vsaj enako učinkovito kot WBRT ter ali bolj varuje upad kognicije kot HA WBRT.

Literatura

1. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(8):1295–304.
2. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018; 36(5):483–491.
3. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(4):401–409. Erratum in: *JAMA.* 2018; 320(5):510.
4. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8):1049-1060.
5. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al; for NRG Oncology. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020; 38(10):1019–1029.

Obsevanje celotne glave nima mesta v radioterapiji

Whole brain irradiation has no role in radiotherapy

Tanja Žnidarič, dr. med.

Oddelek za onkologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček. Možganski zasevki so najpogostejši intrakranialni tumorji in močno vplivajo na kakovost življenja ter preživetje bolnikov s solidnimi tumorji. Zdravljenje možganskih zasevkov je bilo v preteklosti omejeno le na obsevanje celotne glave. Z razvojem sistemske terapije, nevrokirurgije ter predvsem tehnik obsevanja pa postaja obsevanje cele glave vedno bolj nepriljubljeno, saj poslabšuje nevrokognitivne sposobnosti bolnika in ne izboljšuje preživetja bolnikov. Odločitev o zdravljenju možganskih zasevkov mora biti prilagojeno posameznemu bolniku in je odvisno od številnih dejavnikov. Najpomembnejši so: vrsta in histologija raka (vključno z molekularnimi markerji), starost in stanje zmogljivosti bolnika, število možganskih zasevkov in obseg ekstrakranialne bolezni ter možnost sistemskega in lokalnega zdravljenja. Odločitev o zdravljenju posameznega bolnika mora sprejeti multidisciplinarni konzilij.

Ključne besede: možganske neoplazme, obsevanje, obsevanje glave, terapevtiki, radiokirurgija, nevrokirurgija

Abstract. Brain metastasis are the most common intracranial tumours and have a profound effect on the quality of life and survival of patients with solid tumours. In the past, treatment of brain metastasis has been limited to whole brain irradiation. However, with the evolvement of systemic therapy, neurosurgery and above all, radiation techniques, whole brain irradiation is becoming increasingly unpopular as it worsens the patient's neurocognition abilities and does not improve patient survival. The decision on the treatment of brain metastasis should be personalized and it depends on a number of factors. The most important factors are: tumour type and histology (including molecular markers), age and patient's performance, number of brain metastases and extent of extracranial disease, and possibility of systemic and local treatment. The decision on the treatment of the individual patient should be made by multidisciplinary meeting.

Keywords: brain neoplasms, radiotherapy, cranial irradiation, zherapeutics, radiosurgery, neurosurgery

Uvod. Možganski zasevki so najpogostejši intrakranialni tumorji. Pri 20–40 % bolnikov s solidnim rakom se bodo med zdravljenja razvili možganski zasevki, ki močno vplivajo na kakovost življenja in preživetje bolnikov. Celokupno preživetje bolnikov je odvisno od številnih dejavnikov: vrste in histologije (vključno z molekularnimi markerji) raka, starosti in stanja zmogljivosti bolnika, števila možganskih zasevkov in obsega ekstrakranialne bolezni ter od možnost sistemskega in lokalnega zdravljenja. Napredku sistemskega zdravljenja onkoloških bolnikov sledi tudi tehnološki napredek radioterapevtskega in kirurškega zdravljenja. Zdravljenje tako postaja vedno bolj kompleksno in prilagojeno posameznemu bolniku.

Bolnika z (novo) odkritimi možganskimi zasevki je treba obravnavati na multidisciplinarnem konziliju, na katerem sodelujejo zdravniki specialisti, ki se ukvarjajo z zdravljenjem posameznih rakov.

Obsevanje celotne glave, v preteklosti glavni način zdravljenja možganskih zasevkov, postaja vedno bolj zastarelo in manj priljubljeno, saj dokazano povzroča slabše nevrokognitivne izhode ter ne izboljšuje preživetja bolnikov (razen pri nekaterih redkih izjemah). Po zaključkih raziskave QUARTZ (vključeni bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč) je dobrobit obsevanja celotne glave zelo vprašljiva pri bolnikih s slabim stanjem zmogljivosti, ki niso primerni za stereotaktično obsevanje ali operativno zdravljenje. Zdravljenje se usmerja v metode, pri katerih dokazano izboljšujemo lokalno in regionalno kontrolo, preživetje brez progressa ter celokupno preživetje in ne poslabšujemo kakovosti življenja s kognitivnim upadom. V nadaljevanju so

predstavljene alternativne metode, ki so učinkovitejše in omogočajo boljšo kakovost življenja kot obsevanje cele glave.

Sistemska terapija (kemoterapija, tarčna terapija in imunoterapija) postaja vse bolj pomembna pri zdravljenju možganskih metastaz, predvsem pri nekaterih podtipih raka pljuč, dojk ter malignem melanomu (v preteklosti pomembna le pri germinalnih tumorjih). Pri nedrobnoceličnem raku pljuč je pomembna EGFR- in ALK-mutacija, pri raku dojk povečana ekspresija HER2, pri malignem melanomu pa BRAF-mutacija. Ekspresija PDL1 je pomembna pri malignem melanomu in nedrobnoceličnem raku pljuč. Z učinkovito sistemsko terapijo lahko odložimo lokalno zdravljenje možganskih metastaz in pri nekaterih zdravljenjih podaljšamo čas do progressa bolezni ali celo podaljšamo preživetje. Odločitev o zaporedju sistemske terapije in lokalnega zdravljenja (kirurgije in obsevanja) je odvisna od številnih dejavnikov, predvsem pa od simptomov možganskih zasevkov (asimptomatski/simptomatski), histologije, genetike tumorja, obsega intrakranialne bolezni in delovanja predlagane sistemske terapije. Odločitev je individualna in odvisna od multidisciplinarnega mnenja na konziliju.

Kirurgija je rezervirana zlasti za večje (> 3 cm) simptomatske lezije in takrat, kadar je potrebna histološka verifikacija. Na področju nevrokirurške anestezije, slikovnega vodenja operacije in operativnih instrumentov je prišlo do velikega napredka. Standard je stereotaktična operacija z največjo možno varno resekcijo. Operacija ponuja takojšnje zmanjšanje simptomov zaradi zmanjšanja učinka mase in/ali razrešitve obstruktivskega hidrocefalusa. Za bolnike s solitarnimi zasevki sta dokazano tudi boljša preživetje ter lokalna kontrola, seveda ob dodatku pooperativnega obsevanja. Multipli zasevki so manj primerni za operativno zdravljenje. Za tako zdravljenje se pri številnih zasevkih odločimo le v izbranih primerih, denimo pri bolnikih z dobrim stanjem zmogljivosti, ki imajo simptomatske lezije.

Obsevanje je še vedno temeljno zdravljenje možganskih zasevkov in je indicirano pri večini bolnikov razen pri bolnikih z zelo slabo prognozo (raziskava QUARTZ).

Pooperativno obsevanje. Po popolni resekciji možganskih zasevkov je indicirano **pooperativno obsevanje**. Stereotaktično obsevanje pooperativne votline izboljša lokalno kontrolo v primerjavi z opazovanjem. Prav tako stereotaktično obsevanje pooperativne votline v primerjavi z obsevanjem cele glave daje podobne rezultate preživetja, a z manj nevrokognitivnimi upadi, zato se to bolj priporoča kot obsevanje celotne glave.

Stereotaktično obsevanje (SRT). Hipofrakcionirano stereotaktično obsevanje (3–5 frakcij) za večje lezije in neugodne lokalizacije ter **stereotaktično obsevanje v eni frakciji (stereotaktična radiokirurgija, SRS)** sta priporočeni za večino možganskih zasevkov. Stereotaktično obsevanje zaradi manjšega števila frakcij pomeni krajši čas zdravljenja in ob tem omogoča tudi krajše prekinitve sistemskega zdravljenja bolnikov v primerjavi z obsevanjem celotne glave. Raziskave, ki so primerjale dodatek SRS k obsevanju cele glave in obsevanje cele glave, so pokazale boljšo lokalno kontrolo brez razlik v preživetju. Obsevanje celotne glave vodi v slabše nevrokognitivne izhode brez izboljšanja preživetja, zato večina priporoča le SRT za omejeno število možganskih zasevkov. Največje število zasevkov in končni obsevalni volumen še nista določena. Nove tehnike obsevanja (angl. single-isocenter multi-target radiosurgery) omogočajo hitro in natančno obsevanje velikega števila zasevkov hkrati. Japonska observacijska raziskava je primerjala preživetje bolnikov z obsevanimi 1–10 možganskimi zasevki. Preživetje je bilo podobno v skupini z obsevanimi 2–4 zasevki v primerjavi s 5–10 zasevki, obsevanje enega zasevka pa značilno boljše. Na ASTRO 2020 so bili predstavljeni tudi prvi zaključki randomizirane študije faze III, v kateri so primerjali obsevanje cele glave in SRS 4–15 možganskih zasevkov nemelanomske histologije (srednje število obsevanih zasevkov je bilo 8). Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s SRS, je bilo 10,4 meseca ter 8,4 meseca za bolnike, zdravljene z obsevanjem cele glave. Zaključili so, da lahko tudi večje število možganskih zasevkov zdravimo s SRS brez poslabšanja preživetja. Raziskava je bila zaprta predčasno, saj je standard zdravljenja velikega števila možganskih zasevkov postalo obsevanje celotne glave z izogibom hipokampusu (angl. hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy, HA-WBRT).

Zaključek. Odločitev o zdravljenju možganskih zasevkov bi morala biti individualna in prilagojena posameznemu bolniku (klinične lastnosti bolnika in patohistološke značilnosti raka). Pri odločitvi zdravljenja

možganskih zasevkov ima pomembno vlogo tudi kakovost bolnikovega življenja med zdravljenjem. V izogib obsevanju celotne glave, ki povzroča slabše nevrokognitivne izhode, so na voljo številna alternativna zdravljenja, naštetá v zgornjem besedilu. Obsevanje celotne glave bi morala biti zadnja možnost (z namenom izboljšanja nevroloških simptomov), v primeru slabe splošne zmogljivosti in slabe prognoze pa je potreben tudi razmislek o opustitvi katerega koli zdravljenja in usmeritev v najboljšo podporno terapijo.

Literatura

1. Rick JW, Shahin M, Chandra A, et al. Systemic therapy for brain metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 142:44-50.
2. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer* 2020; 126(7):1390-1406.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*; 322(8):494–500.
4. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016; 388(10055):2004–2014.
5. Sittenfeld SMC, Ward MC, Tendulkar RD, Videtic G. *Essentials of Clinical Radiation Oncology*. 2nd ed. New York: Springer Publishing Co Inc, 2021.

Obsevanje bezgavk pri raku prostate – ZA

Pelvic nodal irradiation in prostate cancer – for

asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana (pstrojan@onko-i.si)
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri bolnikih z rakom prostate so zasevki v medeničnih bezgavkah neugoden napovedni dejavnik za biokemično ponovitev in preživetje. Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk za zdaj ni izkazalo dobrobiti pri celokupnem preživetju, statistično značilno pa izboljša preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov pri bolnikih z več kot 20-odstotno ocenjenim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk (po Roachevi enačbi) pred zdravljenjem. Pri lokaliziranem raku prostate je preživetje brez oddaljenih zasevkov močan kazalnik celokupnega preživetja in je povezano z značilnim tveganjem za smrt zaradi raka prostate. Pri tej skupini bolnikov je potrebna skrbna presoja o preventivnem obsevanju medeničnih bezgavk.

Ključne besede: rak prostate, obsevanje, medenične bezgavke

Abstract. In patients with prostate cancer, metastases in the pelvic lymph nodes represent an unfavourable prognostic factor for biochemical recurrence and survival. Whole pelvic irradiation has so far shown no benefit in terms of overall survival, however it significantly improves biochemical recurrence-free survival, disease-free survival, and distant metastases-free survival in patients with more than 20 % estimated risk of pelvic lymph node involvement (according to the Roach formula) before treatment. In localized prostate cancer, distant metastases-free survival is a strong surrogate of overall survival that is associated with a significant risk of death from prostate cancer. In this group of patients, careful consideration of whole pelvic irradiation is required.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, pelvic lymph node

Uvod. Pri bolnikih z rakom prostate so zasevki v medeničnih bezgavkah neugoden napovedni dejavnik za biokemično ponovitev in preživetje. Ena od dilem v klinični praksi je zdravljenje bezgavk pri bolnikih z visokim velikim tveganjem za ponovitev bolezni, kadar slikovne preiskave ne prikažejo zajetosti bezgavk. Limfadenektomija ima jasno vlogo pri določitvi stadija, vendar brez dokazanega vpliva na izid zdravljenja. Podobno tudi preventivno obsevanje medeničnih bezgavk za zdaj ni izkazalo koristi pri celokupnem preživetju. Kljub temu je bilo v večini raziskav z visoko rizičnim rakom prostate obsevanje medeničnih bezgavk del standardne obravnave.

Slikovna ocena zajetosti medeničnih bezgavk pri bolnikih z rakom prostate. Za prikaz zasevkov v bezgavkah se standardno uporabljata računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI). Pri presoji se upoštevajo velikost bezgavk in morfološke značilnosti. Metaanaliza 24 raziskav je pokazala 42-odstotno (26–56 %) občutljivost CT za prikaz zasevkov v bezgavkah in 39-odstotno (22–56 %) za MRI. Specifičnost obeh preiskav je bila 82-odstotna.

Podobno zaradi majhne občutljivosti tudi PET/CT s holinom nima klinično sprejemljive diagnostične natančnosti za odkrivanje zasevkov v bezgavkah. V metaanalizi 609 bolnikov sta bili občutljivost in specifičnost preiskave za zaznavanje zasevkov v medeničnih bezgavkah 62- in 92-odstotni.

PSMA PET/CT je za oceno bezgavk ustrežnejši v primerjavi z MRI, CT ali PET/CT s holinom; omejitev so še vedno bezgavke, manjše od 5 mm. Metaanaliza 37 raziskav je pri bolnikih, ki so imeli razširjeno limfadenektomijo, pokazala 77-odstotno občutljivost PSMA PET/CT z galijem za posamezne lezije in 97-odstotno specifičnost.

V pomoč pri oceni tveganja za zajetost begavk pred zdravljenjem so nomogrami (Memorial Sloan Cancer Center, Briganti in drugi) oziroma Roacheva enačba.

Zakaj obsevati medenične bezgavke?

Radikalno obsevanje. Randomizirani raziskavi RTOG 94-13 in GETUG-01 nista pokazali koristi dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk ob obsevanju prostate v nasprotju z raziskavo POP-RT, ki je korist potrdila. V raziskavah, ki nista potrdili dobrobiti, je bil odmerek na prostato neustrezen glede na sodobna priporočila (nižji), čas sočasnega hormonskega zdravljenja krajši, zgornja meja obsevalnega polja nižja, vključeni pa so bili bolniki, pri katerih je bilo mediano ocenjeno tveganje za zajetost medeničnih bezgavk manjše kot v raziskavi POP-RT.

	Število bolnikov	Čas sledenja (leta)	Zgornja meja	HT (čas)	Ocena tveganja N+	EQD2 (Gy)	IZID
RTOG 94-13	1322	14,8	L5-S1	4 m	30 %	67	NEG
GETUG-01	446	11,4	S1-S2	4-8 m	15 %	<70	NEG
POP-RT	224	5,7	L4-L5	24 m	38 %	78	POZ

Tabela 1: Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk pri raku prostate randomizirane raziskave faze III. Opombe: zgornja meja – zgornja meja obsevalnega polja; HT – hormonsko zdravljenje; ocena tveganja N+ – mediano ocenjeno tveganje zajetosti medeničnih bezgavk po Roachevi enačbi ($2/3 \text{ PSA} + ((\text{GS}-6) \times 10)$); EQD2 – ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo.

Ameriška raziskava NGRTOG 94-13 je vključila 1330 bolnikov in jih razdelila v štiri skupine. Primerjali so obsevanje same prostate z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk kot tudi uvodno ter sočasno hormonsko terapijo z dopolnilno hormonsko terapijo v skupnem trajanju štiri mesece. Celokupni odmerek na prostato je bil 70 Gy (1,8 Gy na frakcijo). Po 8,8-letnem sledenju (14,8-letnem sledenju živih bolnikov) ni bilo značilnih razlik v času brez progressa ali celokupnem preživetju pri bolnikih, ki so imeli obsevano samo prostato, in tistimi z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk. Značilna razlika v preživetju brez progressa pa se je pokazala med skupinama z uvodno hormonsko terapijo in obsevanjem prostate z medeničnimi bezgavkami v primerjavi z obsevanjem, omejenim na prostato (28,4 % : 23,5 %). Dodatno obsevanje medeničnih bezgavk je imelo več zapletov – do poznih gastrointestinalnih zapletov stopnje 3 ali več je prišlo pri 7 % bolnikov z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk proti 2 % v skupini z obsevanjem, omejenim na prostato. Celokupno preživetje med preučevanimi skupinami se je značilno razlikovalo. Raziskava je pokazala povezavo med časovno umestitvijo hormonskega zdravljenja in vključitvijo medeničnih bezgavk v obsevalno polje.

Francoska randomizirana raziskava GETUG-01 ni pokazala koristi dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk. Prejeti odmerek na prostato je bil 66–70 Gy, visoko rizični bolniki so prejeli hormonsko zdravljenje v skupnem trajanju 4–8 mesecev.

Randomizirana kontrolirana raziskava III. faze POP-RT je vključila 224 bolnikov z več kot 20-odstotnim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk (ocenjeno z Roachevo enačbo). Primerjali so obsevanje same prostate (68 Gy v 25 frakcijah) in prostate z medeničnimi bezgavkami (50 Gy v 25 frakcijah). Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk je po medianem spremljanju 68 mesecev značilno izboljšalo preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Vpliv na celokupno preživetje za zdaj ni bil potrjen. Pri bolnikih z obsevanjem medeničnih bezgavk je prišlo do poznih

genitourinarnih zapletov stopnje 2 ali več v 20 %, pri bolnikih z obsevanjem, omejenim na prostato, v 8,9 %. Statistično značilnih razlik pri gastrointestinalnih zapletih ni bilo. Poznih zapletov stopnje 4 niso zabeležili pri nobenemu bolniku.

Čeprav vpliv na celokupno preživetje ni bil potrjen, je raziskava med drugim potrdila značilno daljše preživetje brez oddaljenih zasevkov; pri lokaliziranem raku prostate je preživetje brez oddaljenih zasevkov močan kazalnik celokupnega preživetja in je povezano z značilnim tveganjem za smrt zaradi raka prostate. Pri tej skupini bolnikov je v vsakdanji klinični praksi treba razmisliti o obsevanju medeničnih bezgavk.

Reševalno obsevanje. Raziskava SPPORT (NRG/RTOG 053) je randomizirala 1716 bolnikov v tri skupine: reševalno obsevanje prostatične lože proti reševalnemu obsevanju prostatične lože ob hormonski terapiji in reševalno obsevanje prostatične lože, medeničnih bezgavk ob hormonski terapiji. Petletno preživetje brez progressa v posameznih skupinah je bilo 71 % proti 81 % proti 87 %. Prav tako je bilo v skupini, zdravljeni z obsevanjem prostatične lože, medeničnih bezgavk in hormonsko terapijo, značilno manj oddaljenih zasevkov. Korist obsevanja medeničnih bezgavk se je najbolj izrazila pri bolnikih z vrednostjo PSA pred reševalnim obsevanje 0,35 ng/ml ali več.

Zaključek. Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk v sklopu radikalnega zdravljenja pri bolnikih z rakom prostate z več kot 20-odstotnim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk, ocenjeno po Roachevi enačbi, statistično značilno izboljša preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Pri reševalnem obsevanju je korist izrazitejša pri bolnikih z vrednostjo PSA pred obsevanjem 0,35 ng/ml ali več. Pri teh skupinah bolnikov je v vsakdanji klinični praksi potreben tehten razmislek o obsevanju medeničnih bezgavk.

Literatura

1. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11):1504-1515. Erratum in: *Lancet Oncol* 2018; 19(11):e581.
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(4):759–769.
3. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(11):1234–1242.
4. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *IJROBP* 2007; 69(3):646–55.
5. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial, *IJROBP* 2018 102(5):1605.

Elektivno obsevanje bezgavk pri raku prostate – da ali NE?

Elective nodal irradiation in prostate cancer – yes or no?

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Elektivno obsevanje bezgavk pri raku prostate je nedorečeno in brez enotnih priporočil. Randomizirane raziskave niso potrdile izboljšanja celokupnega preživetja, potrdile pa so več stranskih učinkov zdravljenja. Raziskava POP-RT je pri visoko rizičnem raku prostate naknadno potrdila izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov za 6,7 % ob zvečanju poznih genitourinarnih zapletov za več kot dvakrat. Obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji je prispevalo k izboljšanju preživetja brez biokemične ponovitve le pri PSA več kot 0,35 ng/ml, izboljšanju petletnega preživetja brez oddaljenih zasevkov za 1,5 %, ponovno pa na račun porasta zgodnjih in poznih, predvsem hematoloških zapletov. Za zdaj torej nimamo dokaza stopnje I, da elektivno obsevanje pelvičnih bezgavk izboljša preživetje pri visoko rizičnem raku prostate, imamo pa dokaze najvišje stopnje, da se pomembno zvečajo zapleti.

Ključne besede: rak prostate, medenične bezgavke, radioterapija, obsevanje bezgavk

Abstract. Elective nodal irradiation in prostate cancer in a primary or post-operative setting is still a contentious issue controversial and not uniformly recommended. Several randomised trials addressed this issue but while none of them were able to demonstrate any improvement on overall survival, they did show the side-effects of such treatment. For primary high-risk prostate cancer the POP-RT trial showed improved distant metastases-free survival of 6,7% in post-hoc analysis at the expense of more than twice as many late genitourinary toxicities. Post-radical prostatectomy adjuvant pelvic irradiation showed benefits in terms of biochemical-free survival only with PSA more than 0,35 ng/ml and 5-year improvement of distant metastases-free survival of 1,5%, again with increased acute and late, predominantly hematologic toxicity. In conclusion, there is no level I evidence that elective pelvic irradiation improves survival in high-risk prostate cancer but there is level I evidence for significantly increased toxicity.

Keywords: prostate cancer, pelvic nodes, radiotherapy, lymphatic irradiation

Vloga elektivnega obsevanja medeničnih bezgavk pri raku prostate je že več desetletij predmet številnih raziskav in razprav. Smisel elektivnega obsevanja bezgavk je uničenje potencialnih mikrozasevkov in izboljšanje preživetja ob čim manjših stranskih učinkih zdravljenja. Zasevki v bezgavkah vplivajo na slabšo prognozo bolezni, možnost preživetja se zmanjša za približno polovico. Največ koristi od elektivnega obsevanja se pričakuje v skupini z visoko rizičnim rakom prostate, kjer je verjetnost mikrozasevkov v bezgavkah največja, ocenjena na 30–40 %. V preteklosti smo bezgavke vključili v elektivni obsevalni volumen, če je bila verjetnost tveganja za razsoj v bezgavke po Roachevi formuli več kot 15-odstotna. Danes je preiskava izbora PSMA PET-CT, ki se med vsemi diagnostičnimi preiskavami pri oceni zasevkov v bezgavkah ponaša z visoko specifičnostjo, več kot 90-odstotna, senzitivnost pa je slabša, približno 75-odstotna. V zadnjih letih imamo na voljo kar nekaj randomiziranih raziskav, ki se ukvarjajo z vprašanjem elektivnega obsevanja bezgavk (tabela 1).

Ime raziskave	Vrsta obsevanja	Število bolnikov	Primarni cilj	Srednji čas sledenja (leta)	Skupna doza na bezgavke/število frakcij
RTOG 9413	radikalno obsevanje	1322	preživetje brez progressa bolezni	14,8	50,4Gy /28
GETUG-01	radikalno obsevanje	446	preživetje brez neželenih dogodkov	11,4	46 Gy/23
POP-RT	radikalno obsevanje	224	preživetje brez biokemične ponovitve bolezni	5,7	50 Gy/25
PIVOTAL (faza II)	radikalno obsevanje	124	zapleti zdravljenja, kvaliteta življenja	2	60 Gy/37
PIVOTAL-boost (faza III)*	radikalno obsevanje	1952	preživetje brez neželenih dogodkov, zapleti zdravljenja	10	47 Gy/20
RTOG 0924**	radikalno obsevanje	2592	celokupno preživetje	14,5	45 Gy/25
SPPORT RTOG 0534***	po radikalni prostatektomiji	1792	preživetje brez ponovitve bolezni	8,2	45 Gy/25

Tabela 1: Randomizirane raziskave s področja elektivnega obsevanja pelvičnih bezgavk.

Opombe:

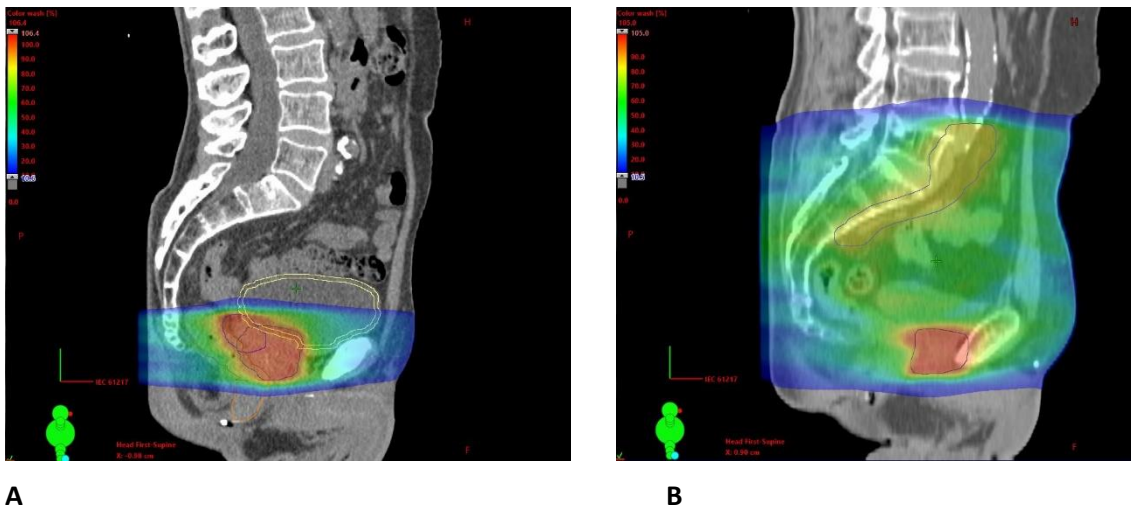
* Analiza rezultatov, predvidena leta 2025.

** Vključevanje bolnikov zaključeno, predvidena objava rezultatov leta 2031.

*** Rezultati raziskave predstavljeni na ASTRO 2018 in ESTRO 2021.

Dodatek hormonskega zdravljenja k obsevanju pomembno izboljša celokupno preživetje pri bolnikih z rakom prostate. Nobena randomizirana raziskava do zdaj ni potrdila vpliva obsevanja bezgavk na celokupno preživetje. Obstajajo pa tudi dokazi, da z obsevanjem lahko vplivamo na supresijo T-limfocitov CD8+, kar bi lahko vplivalo na slabšo tumorsko kontrolo pri večjih obsevalnih poljih.

Elektivno obsevanje bezgavk pri radikalnem obsevanju raka prostate (cNO). Randomizirani raziskavi RTOG 9413 in GETUG-01 s časom sledenja več kot 10 let nista potrdili dobrobiti dodatnega obsevanja bezgavk pri radikalnem obsevanju raka prostate. V obeh raziskavah so bili najboljši rezultati doseženi z obsevanjem prostate brez bezgavk ob sočasni uporabi hormonske terapije, kar potrjuje pomen hormonskega zdravljenja pri visoko rizičnem raku prostate. Razlog neuspeha dodatnega obsevanja bezgavk so pripisali zgornji meji obsevalnega polja (RTOG 9413 nivo L5/S1, GETUG-01 nivo S1-2), ki ni vključevala bezgavk ob skupni iliakalni arteriji, ki so pomembno mesto limfne drenaže prostate. V raziskavi RTOG 9413 so po 10 letih spremljanja v skupini, kjer so poleg prostate in hormonske terapije dodatno obsevali še bezgavke, ugotovili več GI (6,7 % : 1,3 %) in več hematoloških (6 % : 3 %) zapletov G3 ali več. Tudi z uporabo modernih tehnik obsevanja z IMRT stranski učinki večjega obsevalnega volumna kot posledica vključitve bezgavk v obsevalno polje niso zanemarljivi (slika 1). V raziskavo RTOG 9413 so bili vključeni tisti bolniki, ki so imeli ocenjeno verjetnost pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli več kot 15 %. V raziskavi GETUG-01 pa je 51,3 % bolnikov imelo tveganje za razsoj v bezgavke manj kot 15 %. Izkazalo se je, da so ravno ti bolniki imeli največ dobrobiti od dodatnega obsevanja bezgavk. Razlaga avtorjev je bila, da doza 46 Gy na bezgavke v kombinaciji



Slika 1: Obsevalno polje pri obsevanju prostate brez bezgavk (A) in z vključenimi bezgavkami do vključno L5 (B).

s kratkotrajno hormonsko terapijo zadošča za sterilizacijo mikroskopskih zasevkov v bezgavkah pri nizko rizičnem raku prostate. Ob tem se postavlja vprašanje o zadostnosti elektivne doze na bezgavke pri srednje in visoko rizičnem raku prostate, ki je v večini raziskav 45–50 Gy, saj je za sterilizacijo raka prostate potrebna višja ekvivalentna doza 76 Gy ali več.

V raziskavi POP-RT je polovica vključenih bolnikov imela visoko rizični rak prostate stadija T3b-T4 prognostične skupine (GG) 4 in 5 s srednjo vrednostjo PSA 28 ng/ml. Pri 46,4 % vključenih bolnikov je bila verjetnost pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli več kot 40 %, srednja vrednost verjetnosti pozitivnih bezgavk za celotno skupino vključenih bolnikov pa je bila 37,8 %. 80 % bolnikov je opravilo PSMA PET-CT, večina je imela predhodno napravljen TUR, nobeden izmed vključenih bolnikov pa kljub visoko rizični bolezni ni bil zdravljen z brahiterapijo, čeprav ravno kombinacija teleradioterapije z brahiterapijo izboljša biokemično kontrolo in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Dokazali so izboljšanje biokemične kontrole po petih letih z obsevanjem medeničnih bezgavk v primerjavi z obsevanjem, omejenim na prostato (95 % : 81,2 %, $p < 0,0001$), izboljšanje preživetja brez progressa bolezni (89,5 % : 77,2 %, $p = 0,002$), vendar brez razlik v skupnem preživetju (92,5 % : 90,8 %, $p = 0,83$). Naknadna analiza je pokazala tudi izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov (95,9 % : 89,2 %, $p = 0,01$), ki naj bi bil dober kazalnik celokupnega preživetja. Obsevanje medeničnih bezgavk je prineslo največ koristi pri izboljšanju biokemične kontrole in preživetja brez progressa bolezni bolnikom, mlajšim od 66 let. V skupini, ki je imela obsevane medenične bezgavke, je bilo za 11,1 % več poznih GU-zapletov G2 ali več (20 % : 8,9 %, $p = 0,02$). Postavlja se vprašanje, ali je 6,7-odstotna razlika v izboljšanju preživetja brez oddaljenih zasevkov zadosten razlog za obsevanje medeničnih bezgavk pri vseh visoko rizičnih bolnikih z rakom prostate glede na to, da se je tveganje za pozne GU-zaplete G2 ali več povečalo za več kot dvakrat. Tudi priporočilo različnih avtorjev, kdaj v obsevalni volumen vključiti medenične bezgavke, pri tveganju za razsoj v bezgavke po Roachevi formuli 20 % ali več (meja verjetnosti v raziskavi POP-RT) ali več kot 35 % (približek srednji vrednosti verjetnosti v raziskavi POP-RT), je nejasno. Opiranje zgolj na izračun verjetnosti pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli, ob dejstvu, da je 80 % bolnikov v raziskavi POP-RT imelo opravljeno preiskavo PSMA PET-CT, se zdi vprašljiv. Na podlagi preiskave PSMA PET-CT so bili iz raziskave POP-RT izključeni vsi bolniki z zasevki v bezgavkah ali oddaljenimi zasevki, vključeni pa prognostično ugodnejši bolniki z visoko rizičnim rakom prostate. Glede na to, da v raziskavo niso bili vključeni bolniki, ki bi poleg teleradioterapije prejeli tudi brahiterapijo, se pojavlja vprašanje, ali rezultate te raziskave lahko prenesemo tudi nanje, vedoč, da dodatek brahiterapije izboljša preživetje brez oddaljenih zasevkov in bi pri teh bolnikih morda zadoščalo že obsevanje prostate s hormonsko terapijo. Pomemben poudarek je tudi pri starosti bolnikov. Vprašljiva je namreč smiselnost obsevanja starejših in/ali komorbidnih bolnikov z visoko rizičnim rakom prostate, če je pričakovano

preživetje krajše od 10 let, saj je dobrobit zdravljenja vprašljiva, jasni pa so dokazi o tveganju za resne pozne zaplete in s tem poslabšanje kakovosti življenja.

V raziskavi PIVOTAL so po dveh letih spremljanja dokazali pri obsevanju bezgavk v primerjavi z obsevanjem prostate več GI- (24 % : 16,9 %) in GU-zapletov (5,6 % : 5,1 %) G2 ali več. Zgodnji zapleti G2 ali več so bili najbolj izraziti šesti teden zdravljenja (25 % pri obsevanju bezgavk, 7 % pri obsevanju prostate). Na dokončne rezultate poznih zapletov zdravljenja z daljšim časom spremljanja ob blagi hipofrakcionaciji pelvičnih bezgavk pa bo treba še počakati (raziskava PIVOTAL boost).

V teku je raziskava RTOG 0924, katere primarni cilj je celokupno preživetje. Dala bo dokončni odgovor glede vloge obsevanja medeničnih bezgavk pri neugodnem srednje in visoko rizičnem raku prostate.

Elektivno obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji (pN0). V raziskavo SSPORT RTOG 0534 so po operaciji prostate bolnikom z naraščanjem PSA na 0,1 ng/ml ali več obsevali ležišče prostate ali ležišče z medeničnimi bezgavkami v kombinaciji s 4- do 6-mesečno hormonsko terapijo. Izboljšanje biokemične kontrole (85 % : 74 %, $p = 0,038$) so dosegli le pri PSA več kot 0,35 ng/ml (srednja vrednost PSA v raziskavi), brez statističnih razlik v celokupnem preživetju. Pri PSA 0,35 ng/ml ali manj ni bilo dokazanega izboljšanja preživetja, kar je verjetno posledica dejstva, da je z naraščanjem PSA verjetnost za razširjeno bolezen večja kot za lokalno. Biokemična kontrola, ki je bila primarni cilj omenjene raziskave, ni primeren kazalnik za oceno preživetja. Poznejša analiza te raziskave naj bi sicer pokazala zmanjšanje oddaljenih zasevkov v skupini z obsevanimi medeničnimi bezgavkami v primerjavi s skupino z obsevanim ležiščem prostate za 1,5 % v petih letih (4,6 % : 6,1 %, $p = 0,043$). Vprašanje pa je, ali ta doprinos h kontroli boleznih odtehta zgodnje in pozne zaplete zdravljenja. Pri obsevanju bezgavk se namreč povečajo zgodnji GI-zapleti (6,9 % : 3,9 %, $p < 0,001$) in hematološki zapleti G2 (5,1 % : 1,8 %, $p = 0,002$) in G3 (2,6 % : 0,2 %, $p < 0,001$) ter pozni hematološki zapleti G2 (4,1 % : 1,6 %, $p = 0,044$). V tej raziskavi bolniki pred obsevanjem niso opravili PSMA PET-CT, ki je danes standardna preiskava po radikalni prostatektomiji pri PSA med 0,2–1,0 ng/ml in lahko v približno polovici primerov spremeni zdravljenje. Večina bolnikov v raziskavi (89 %) je imela PSA enak ali manjši od 1 ng/ml. Glede na to, da ni dokazov o vplivu obsevanja medeničnih bezgavk na celokupno preživetje, ga lahko tudi odložimo, podobno kot večino bolnikov po prostatektomiji obsevamo šele, ko PSA naraste na 0,2 ng/ml ali več. Vprašljiva je tudi nizka doza na bezgavke (45 Gy), ki je bila uporabljena v raziskavi in s tem povezana vprašljiva kontrola mikroskopske bolezni. Ne nazadnje tudi ne vemo, kakšen doprinos k obsevanju ima hormonsko zdravljenje, saj vsi bolniki poleg obsevanja prostatične lože z bezgavkami ali brez njih prejmejo tudi hormonsko terapijo, ki, kot rečeno, edina vpliva na podaljšanje preživetja.

Elektivno obsevanje po radikalni prostatektomiji (pN1). Na voljo ni randomiziranih raziskav, ki bi pomagale pri odločitvi glede elektivnega obsevanja bezgavk po radikalni prostatektomiji z limfadenektomijo, kjer je bil razsoj v medenične bezgavke histološko potrjen, bezgavke pa odstranjene. Možnosti so opazovanje, hormonska terapija z obsevanjem medeničnih bezgavk ali brez njega. Večina priporočil vsebuje preiskavo PSMA PET-CT. Nejasnosti so tudi glede takojšnjega pooperativnega ali odloženega reševalnega obsevanja. Pri dveh ali manj patoloških bezgavkah sta biokemična ponovitev in preživetje brez progressa bolezni podobna kot pri visoko rizičnem raku prostate pN0, brez razlik v specifični umrljivosti med bolniki z rakom prostate pN0 in pN1.

Zaključek. Dodatek hormonskega zdravljenja je v nasprotju z obsevanjem medeničnih bezgavk za zdaj edino zdravljenje, ki dokazano izboljša celokupno preživetje. Glede na rezultate raziskave POP-RT in izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov lahko morda pričakujemo pozitiven učinek elektivnega obsevanja bezgavk v kombinaciji s hormonsko terapijo na preživetje pri negativnih moških na PSMA PET-CT z lokaliziranim visoko rizičnim rakom prostate, mlajših od 66 let, s pričakovano življenjsko dobo 10 let ali več, ki so seznanjeni z večjo možnostjo nastanka poznih GU zapletov G2 ali več. Elektivno obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji se razlikuje od radikalnega obsevanja raka prostate, večina ponovitev je lokoregionalnih. Upošteva rezultate PSMA PET-CT preiskave lahko v večini primerov elektivno obsevanje bezgavk odložimo.

Literatura

1. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1504–15.
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 759–69.
3. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1234–42. 5.
4. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. LBA5 Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial LBA6 Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurren 2018; 102: 1865.
5. De Meerleer G, Berghen C, Briganti A, et al. Elective nodal radiotherapy in prostate cancer. 22, *The Lancet Oncology* 2021; 22: 348–57.
6. Zaorsky NG, Spratt DE. Elective Nodal Radiotherapy for Prostate Cancer: For None, Some, or all? *Int J Radiat Oncol*; 111: 965–7.

Slovar okrajšav

GG – angl. grade group, prognostična skupina od 1 do 5

GI – gastrointestinalna

GU – genitourinarna

GS – Gleason score

IMRT – intenzitetno modulirajoče obsevanje (angl. *intensity modulated radiation therapy*)

PSA – prostatično specifični antigen

PSMA PET-CT – pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija prostatično specifičnega membranskega antigena

Roacheva formula za oceno zajetosti bezgavk N+ = $(2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10)$

Nedavne raziskave so pokazale, da obstaja korelacija med oceno zajetosti bezgavk po Roachu in PSMA PET-CT preiskavo v približno 75 % primerov.

TUR – transuretralna resekcija

Laparoskopska limfadenektomija pred obsevanjem napredovalega raka materničnega vratu – ali je smiselna?

Pre-treatment laparoscopic nodal staging in advanced cervical cancer – does it make sense?

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri zdravljenju lokalno in lokoregionalno napredovalega raka materničnega vratu (RMV) sta zdravljenje izbora radikalna radiokemoterapija in brahiterapija. Zasevki v pelvičnih in/ali paraaortnih bezgavkah so pri RMV najpomembnejši napovedni dejavnik. Medtem ko s standardnim zdravljenjem dosežemo odlično lokalno kontrolo tudi pri napredovalih tumorjih, ostaja dobro zdravljenje zasevkov v bezgavkah še vedno izziv. Predpogoj za individualno prilagoditev velikosti obsevalnega polja je dobra zamejitev bolezni. Standardne preiskave so CT, MR in PET CT. Lažno negativni rezultati so pri PET CT prisotni v 11–18 %, pri CT in MR pa tudi do 35 %. Laparoskopska zamejitvena operacija je izvedljiva, intra- in perioperativni zapleti so redki. Pri do 58 % bolnic lahko vodi v povišanje stadija bolezni in celo spremembo obsevalnega polja.

Ključne besede: rak materničnega vratu, zamejitvena operacija, limfadenektomija, slikovna diagnostika

Abstract. External beam radiotherapy with concurrent cisplatin and image guided brachytherapy are the gold standard in treatment of locally advanced cervical cancer. Nodal status is the most important prognostic factor. While we can achieve excellent local control even in advanced disease, adequate treatment of pathological lymph nodes remains a challenge. Good lymph node staging is mandatory to tailor the radiation field in individual patients. Imaging techniques such as CT, MRI and PET CT are routinely used in pre-treatment staging. However, false negative rate of those modalities is 11-18 % for PET CT and up to 35 % for CT and MRI. Laparoscopic surgical staging is feasible, with low complication rate and can lead to up-staging and even treatment field modifications in up to 58 % of patients.

Keywords: cervical cancer, laparoscopic staging, lymphadenectomy, imaging

Uvod. Pri zdravljenju lokalno in lokoregionalno napredovalega raka materničnega vratu (RMV) sta zdravljenje izbora radikalna radiokemoterapija in brahiterapija. V obsevalno polje pri teleradioterapiji vključimo celotno maternico, parametrije, proksimalni del neprizadete nožnice ter pelvične bezgavke. V primeru patoloških bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju in/ali v paraaortni regiji moramo v obsevalno polje vključiti tudi paraaortno bezgavčno regijo. Zasevki v pelvičnih in/ali paraaortnih bezgavkah so pri RMV najpomembnejši napovedni dejavnik za dolgotrajno preživetje in ponovitev bolezni. Bolnice z zasevki v paraaortnih bezgavkah imajo slabše preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

Pri lokalno napredovalem RMV so zasevki v pelvičnih bezgavkah prisotni pri 10–27 % bolnic s tumorjem stadija IIA ter pri več kot 40 % bolnic s tumorjem stadija IIIB. Zasevki v paraaortnih bezgavkah so prisotni v 9–24 % pri stadiju II, 12–34 % pri stadiju III in v 13–50 % pri stadiju IV. Če zasevke v bezgavkah zgrešimo, lahko to vodi v suboptimalno zdravljenje in posledično večjo verjetnost za ponovitev bolezni, hkrati pa se ob zanesljivo negativnih bezgavkah lahko izognemo čezmernemu obsevanju paraaortne regije in tako zmanjšamo neželene sopojavae.

Slikovne zamejitvene preiskave. Standardne zamejitvene preiskave pred zdravljenjem RMV so magnetna resonanca (MR) medenice ter CT trebuha in prsnega koša ali PET CT. V skladu s trenutno veljavnimi priporočili za zdravljenje RMV v poštev pride tudi kirurška zamejitev bolezní v paraaortni regiji in odstranitev patoloških pelvičnih in/ali paraaortnih bezgavk.

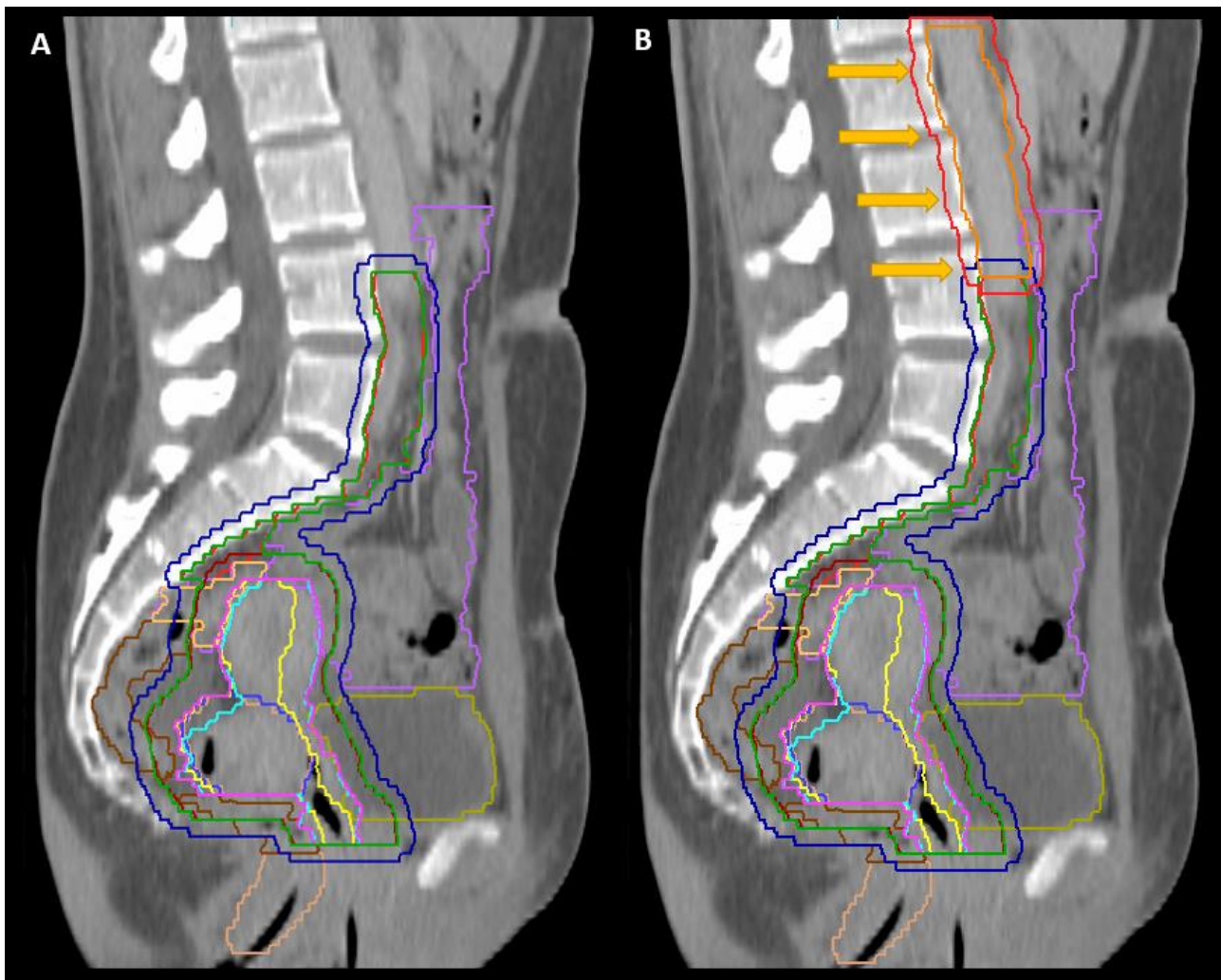
Opravljenih je bilo nekaj raziskav, ki so ugotovljale senzitivnost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost različnih slikovnih diagnostičnih metod. Pokazale so, da s temi preiskavami zgrešimo 20–50 % bolnic z makroskopsko ter verjetno večino bolnic z mikroskopsko boleznijo v bezgavkah. Pozitivna napovedna vrednost (histološko potrjene pozitivne bezgavke, ki so bile vidne pri predhodni preiskavi) je 20–66 % za CT, 0–27 % za MR in 86–100 % za PET CT. Negativna napovedna vrednost pa je 53–92 % za CT, 75–91 % za MR in 83–92 % za PET CT. Delež histološko potrjenih patoloških paraaortnih bezgavk pri bolnicah z normalnim izvidom CT in/ali MR preiskave je 9–35 % in 6–15 % pri normalnem izvidu PET CT. Na detekcijo patoloških bezgavk vpliva velikost zasevka. Pri zasevkih > 5 mm sta senzitivnost in pozitivna napovedna vrednost PET CT 42 % in 38 %, pri zasevkih ≤ 5 mm pa padeta na 22 % oziroma 15 %.

Zamejitvena operacija. Smisel kirurške zamejitve bolezní v bezgavkah je natančna določitev obsega bolezní, ki omogoča prilagoditev obsevalnega polja pri posamezni bolnici. Na podlagi kirurške zamejitve bolezní lahko do prehoda v višji stadij pride pri eni tretjini bolnic, pri 7–58 % bolnic pa tudi do spremembe zdravljenja. Z opravljeno zamejitveno operacijo bi se v veliki meri lahko izognili čezmernemu zdravljenju pa tudi premajhnim obsevalnim poljem.

V primerjavi z bolnicami, pri katerih so v obsevalno polje vključene le pelvične bezgavke, je pri bolnicah po obsevanju pelvičnih in paraaortnih bezgavk namreč toksičnost po obsevanju značilno pogostejša. Nekaj raziskav je pokazalo, da profilaktično obsevanje bolnic z lokalno napredovalim RMV z velikim poljem, ki vključuje tudi paraaortno regijo, sicer izboljša preživetje (55 % : 44 %, $p = 0,02$), vendar na račun pogostih akutnih in poznih posledic. Akutni sopojavi G3-4, brez G3 levkopenije, se pojavijo pri več kot 80 % bolnic, kasna G3-4 toksičnost je prisotna pri do 40 % bolnic. Natančna ocena statusa paraaortnih bezgavk je pomembna tako za izboljšanje lokalne kontrole in preživetja kot za preprečitev nepotrebnih posledic zdravljenja.

Zapleti laparoskopske pelvične in paraaortne limfadenektomije so redki. Intraoperativni in perioperativni zapleti se pojavijo pri 4–15 % bolnic, do konverzije v odprt kirurški pristop pride pri 0–1 % bolnic. Pri retroperitonealnem pristopu je verjetnost poškodbe črevesa manjša kot pri transperitonealnem, število odstranjenih bezgavk je značilno večje, manj je pooperativnih zarastlin. Izguba krvi je majhna, rehabilitacija pa hitra. Najpogostejši zaplet je pojav limfocist, ki pomenijo okoli 60 % vseh perioperativnih zapletov in so večinoma asimptomatske, transfuzijo potrebujejo manj kot 2 % bolnic.

Retrospektivni pregled bolnic, vključenih v tri randomizirane raziskave (GOG 85, GOG 120 in GOG 165), pri katerih je bila zamejitev bolezní v bezgavkah opravljena bodisi kirurško (555 bolnic) bodisi radiološko (130 bolnic), je pokazal, da so imele bolnice stadija III in IV v kirurški skupini boljše štiriletno preživetje brez napredovanja bolezní (48,9 % : 36,1 %) ter boljše celokupno preživetje (54,3 % : 40 %). HR za progres bolezní je bil v radiološki roki 1,35, za smrt pa 1,46 v primerjavi s kirurško roko, pri čemer je bilo v radiološki roki več bolnic v dobrem stanju zmogljivosti ($p < 0,01$), z nižjim stadijem ($p = 0,023$) in manjšimi tumorji ($p = 0,004$).



Slika 1: Razlika v velikosti obsevalnega polja pri obsevanju pelvičnih bezgavk (A) ter pelvičnih in paraaortnih bezgavk (B) pri bolnici z lokoregionalno napredujočim rakom materničnega vratu. Rumene puščice označujejo dodatno vrisano paraaortno bezgavčno regijo.

Edina randomizirana raziskava, ki je primerjala radiološko in kirurško zamejitev bolezni v bezgavkah pri RMV, je bila predčasno končana zaradi slabšega preživetja brez ponovitve bolezni in slabšega celokupnega preživetja v kirurški roki. Raziskava je bila majhna, vključenih je bilo le 61 bolnic, in ima številne slabosti. Čas do začetka obsevanja je bil daljši pri bolnicah v kirurški roki, hkrati so imele slabše napovedne dejavnike kot bolnice v radiološki roki (več stadija III, več tumorjev > 6 cm, več adeno in adenoskvamoznih rakov), bolnice v radiološki roki so pogosteje prejele sočasno kemoterapijo.

Zaključek. Laparoskopna zamejitevena operacija je izvedljiva in omogoča individualizacijo obsevalnih polj pri bolnicah z RMV. Dobra zamejitev bolezni pred začetkom zdravljenja zmanjša verjetnost za uporabo premajhnega obsevalnega polja, hkrati pa prihrani kasne posledice, povezane z velikim obsevalnim poljem bolnicam, pri katerih zadostuje obsevanje medeničnih bezgavk. Čeprav za zdaj dobrobit za preživetje bolnic z RMV ni jasno dokazana, laparoskopna zamejitevena operacija bezgavk ostaja najzanesljivejša metoda za zamejitev bolezni in pride v poštev pri izbrani populaciji bolnic.

Literatura

1. Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(6): 973–83.
2. Gouy S, Morice P, Narducci F et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013; 31(24): 3026–33.
3. Köhler C, Mustea A, Marnitz S et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 503.e1–7.
4. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus Radiographic determination of para-aortic Lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 1954–63.
5. Lai CH, Huang KG, Hong JH et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 98(1): 160–7.

Limfadenektomija pri raku materničnega vratu – PROTI

Pre-treatment laparoscopic nodal staging in advanced cervical cancer – AGAINST

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.

Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Izveček. Možne indikacije za odstranitev retroperitonealnih bezgavk pri ženskah z rakom materničnega vratu spadajo v dve veliki skupini. Prva so posegi, namenjeni postavitvi stadija. To pomeni, da odstranimo bezgavke, v katerih slikovna diagnostika ni pokazala jasnih zasevkov. Namen posega je, da histološko dokažemo prisotnost ali odsotnost zasevkov v bezgavkah in s tem prilagodimo onkološko zdravljenje. Retroperitonealne bezgavke z zasevki so samostojni negativni prognostični dejavnik, povezan z veliko verjetnostjo ponovitve bolezni v obliki oddaljenih zasevkov (ne glede na vrsto zdravljenja). Kirurška ocena retroperitonealnih bezgavk brez jasnih zasevkov pri slikovnih preiskavah je pri zgodnjem raku materničnega vratu (do operabilnih stadijev IB) nujna. Se pa v sodobnem času intenzivno proučuje metoda biopsije varovalnih bezgavk. V letu 2022 pričakujemo rezultate prve velike prospektivne raziskave SENTIX, ki bo odgovorila na vprašanje preživetja žensk po biopsiji varovalne bezgavke brez sistematične limfadenektomije. Druga možna indikacija je odstranitev bezgavk, pri katerih so prisotni jasni zasevki na slikovnih preiskavah. Namen odstranitve teh bezgavk bi bil zmanjšanje tumorja in histološka potrditev zasevka. Histološko ali citološko potrditev lahko v sodobnem času opravimo z UZ ali CT vodeno debelo- ali tankoigelno biopsijo. Zmanjševanje tumorja pred obsevanjem pa v literaturi nima zanesljivega dokaza o onkološki dobrobiti, je pa povezano z večjim odstotkom možnih zapletov (kirurških in radioloških), saj se na istem področju izvajata dve radikalni metodi zdravljenja. Trenutno največ dokazane dobrobiti za preživetje bolnic prinaša kirurška odstranitev retroperitonealnih bezgavk pri zgodnjem operabilnem raku materničnega vratu. Nekoliko manj močni pa so dokazi (raven C) za dobrobit odstranitve samo paraaortnih bezgavk, pri katerih ni jasnih zasevkov na slikovnih preiskavah, tumor pa je lokalno napredoval.

Ključne besede: rak materničnega vratu, retroperitonealne bezgavke, onkološki izhod

Abstract. Possible indications for retroperitoneal lymphadenectomy in patients with cervical cancer belong to two groups. Firstly, retroperitoneal lymphadenectomy is performed when radiologically negative lymph nodes need to be evaluated histologically to determine the stage of the disease. Hence, the oncologic treatment may be tailored better. And, positive lymph nodes represent independent negative prognostic factor associated with high probability of recurrence with distant metastasis. Surgical evaluation of radiologically negative retroperitoneal lymph nodes is crucial in early cervical cancer (operable disease up to IB), however the sentinel lymph node biopsy is currently studied with the aim of reducing the number of lymphadenectomies. We can expect the first prospective trial on sentinel lymph node biopsy and oncologic outcome in patients with early operable cervical cancer (SENTIX) in 2022. Second possible indication for retroperitoneal lymphadenectomy is debulking and histopathological confirmation of radiologically positive lymph nodes. Histologically or cytologically retroperitoneal lymph nodes may be biopsied with US or CT guided core or fine needle biopsy. Debulking of lymph nodes has not been proved to definitely improve survival of cervical cancer patients, however the probability of adverse events is higher when two radical modalities are combined to the same area. Currently, the strongest evidence for oncologic benefit of retroperitoneal lymphadenectomy is with early operable cervical cancer. Second, level C evidence is for paraaortic lymphadenectomy in advanced cervical cancer and radiologically negative retroperitoneal lymph nodes.

Keywords: cervical cancer, retroperitoneal lymph nodes, oncologic outcome

Uvod. Namen odstranjevanja pelvičnih in paraaortnih bezgavk pri zdravljenju raka materničnega vratu je dvojen. Prvič, bezgavke lahko odstranjujemo za kirurško postavitev stadija bolezni. To pomeni, da pri ženskah, ki imajo negativni izvid slikovnih preiskav (CT, MR, PET-CT) bezgavk, odstranimo pelvične in paraaortne bezgavke zato, da histopatološko potrdimo ali ovržemo zasevke v bezgavkah. Zasevki v bezgavkah imajo prognostično vrednost in vplivajo na izbiro onkološkega zdravljenja. In drugič, da v primeru ko imajo retroperitonealne bezgavke jasne radiološke znake, da so v njih zasevki, te odstranimo z namenom zmanjševanja tumorskih mas in da histopatološko potrdimo zasevke. Ko se v onkologiji odločamo za kirurški poseg, moramo imeti vedno v mislih ravnotežje med dobrobitjo operativnega posega (v onkologiji to pomeni, da imamo dokazano podaljšanje preživetja ali manjšo umrljivost) in možnimi kratkoročnimi in dolgoročnimi zapleti tega posega.

Zapleti pelvične in paraaortne limfadenektomije. Zapleti med pelvično ter paraaortno limfadenektomijo in po njej so odvisni od starosti bolnice, pridruženih soobolenj, kirurškega pristopa, trajanja operativnega posega in drugih pridruženih posegov. Skupna incidenca zapletov je 14- do 21-odstotna.

Najpogostejši medoperativni zapleti pelvične in paraaortne limfadenektomije so zelo redki, vsak od spodaj naštetih se pojavlja v 1–3 %. Vendar pa imajo, če se zgodijo, lahko hude posledice, tudi smrtno nevarne. Sem spadajo: poškodba velike žile z veliko izgubo krvi in potrebo po transfuziji, poškodba pomembne žile, ki prehranjuje vitalne organe (predvsem mezenterika inferior, redkeje renalne žile), poškodba sečevoda, črevesa in sečnega mehurja. Poškodba sečevoda se lahko zgodi na način, da med operacijo ni prepoznana, in se pokaže v pooperativnem poteku kot termična poškodba nekje peti do sedmi pooperativni dan z akutnim abdomnom. Njena sanacija in dokončno okrevanje je lahko pomembno dolgo, konča se lahko tudi s stalno perkutano nefrostomo, kar vpliva na kakovost življenja. Lahko pa pride do brazgotinjenja in zapore sečevoda s posledično hidronefrozo in odpovedjo ledvic. Prav tako se termična poškodba črevesa lahko pokaže pozneje po posegu in lahko vodi v začasno ali stalno stomo. Vsi našteti zapleti so redki, vendar imajo, če se zgodijo, zelo pomembne klinične posledice. Srednjeročni zapleti so lahko povezani z vnetnimi procesi (vnetje sečil, peritonitis, absces ali dehiscenca operativne rane), ki se pojavljajo v 5 %, ali pa so povezani s poškodbami živcev, ki vodijo v retenco urina ali paralitični ileus, slednji se pojavlja v 8 %. Čeprav se večina kirurških zapletov sanira v 10–14 dneh po operaciji, pa lahko celokupna obravnava, ki zajema kirurški poseg in obsevanje, pomembno zamakne oziroma upočasni onkološko zdravljenje. Za koliko, je odvisno od posameznega zdravstvenega sistema, njegove povezljivosti in učinkovitosti, zato te podatke za Slovenijo težko povzemamo po tuji literaturi.

Dolgoročno pa se po pelvični in paraaortni limfadenektomiji pojavljajo kronični limfedem spodnjih okončin in limfociste. Limfedemi se pojavljajo pogosto, njihova incidenca je različna zaradi raznolike metodologije njihovega merjenja, je pa realno, da so verjetno prisotni pri tretjini žensk. Še pomembnejše je, da je dokazano, da so značilno povezani z nižjo kakovostjo življenja, fizično in mentalno. Limfociste pa se pojavljajo pri približno 20 % bolnic, v 6 % so simptomatske in povzročajo občutek pelvične bolečine ali pritiska, lahko pa poslabšajo limfedem, povzročijo hidronefrozo ali se vnamejo. Pomemben srednje- in dolgoročen zaplet po operativnem posegu je tudi venska trombembolija, ki se pojavlja pri okoli 5 % žensk.

Na splošno se incidenca zapletov podvoji, če je isto območje obsevano in operirano. Največja raziskava, ki je primerjala zaplete med ženskami z zgodnjim rakom materničnega vratu, zdravljenim z operacijo in glede na dejavnike tveganja s pooperativnim obsevanjem, z ženskami, ki so imela primarno radikalno obsevanje brez operacije, je pokazala, da so limfedemi v spodnjih okončinah pojavili pri 0 % žensk, ki so bile samo operirane, pri 0,6 % žensk, ki so bile samo obsevane, in pri 11,1 % žensk, ki so bile operirane in obsevane na istem predelu. Dolgoročno 20-letno preživetje pa med skupinama ni bilo značilno različno.

Kot rečeno, najpomembnejši rezultat onkološkega zdravljenja je celokupno preživetje oziroma umrljivost zaradi nekega raka. Vsak operativni poseg je invazivni poseg s svojimi zapleti, večkrat pa je bilo dokazano, da radikalno lokalno zdravljenje z dvema metodama (operacija in obsevanje) poveča zaplete. Zato je najpomembnejše vedeti, ali ima invazivni poseg, tudi če z nizkim odstotkom zapletov, vendar vseeno za žensko

stresen in s svojo čakalno dobo, dejanski vpliv na boljše preživetje ali ne. Po obsežnem pregledu strokovne literature avtorji evropskih priporočil niso našli jasne dobrobiti v preživetju žensk z rakom materničnega vratu, če je bilo izvajano radikalno zdravljenje na istem predelu z dvema metodama (operacija in obsevanje). Zato smernice navajajo na več mestih, da je izjemnega pomena, da se, če je le možno, pri odločanju o načinu zdravljenja v največji možni meri izogibamo kombinaciji operativnega posega in obsevanja v istem predelu (dokaz ravni B).

Zgodnji rak materničnega vratu. Ko govorimo o sistematičnem odstranjevanju pelvičnih in paraaortnih bezgavk za postavitev kirurškega stadija zgodnjega raka materničnega vratu (ko je slikovno ta omejen na maternični vrat), se v sodobnem času intenzivno raziskuje možnost biopsije varovalne bezgavke pri zdravljenju raka materničnega vratu. Pri biopsiji varovalne bezgavke je verjetnost nenamernih zapletov med operativnim posegom manjša, prav tako je manj dolgoročnih zapletov. Poleg tega je prednost biopsije varovalne bezgavke ta, da jo je mogoče med posegom poslati na hitro histopatološko diagnostiko, in če je ta pozitivna, s kirurškim posegom ne nadaljevati, ker bo ženska v vsakem primeru potrebovala obsevanje. Hkrati pa biopsija varovalne bezgavke omogoča, da se naredi tako imenovani ultrastaging bezgavke, torej da je bezgavka pogledana s serijami tankih rezin, s katerimi je mogoče ugotoviti tudi mikrometastaze in izolirane tumorske celice, kar pri rednem pregledu vseh bezgavk fizično ni izvedljivo. Trenutno potekata dve veliki prospektivni raziskavi, ki bosta pokazali, kakšen je vpliv na preživetje bolnic z zgodnjim rakom materničnega vratu, če imajo opravljeno samo biopsijo varovalne bezgavke, in ne celotne limfadenektomije (SENTIX in SENTICOL). Rezultati v raziskavi SENTIX bodo zaključeni novembra 2022, raziskava SENTICOL pa je še v fazi vključevanja bolnic.

Leta 2018 je bila objavljena največja prospektivna randomizirana raziskava za ženske z zgodnjim rakom materničnega vratu (do stadija IB1), pri kateri so primerjali onkološki izhod med ženskami, operiranimi minimalno invazivno (laparoskopsko ali z laparotomijo) – raziskava LACC. Pokazala je pomembno slabše preživetje bolnic, pri katerih je bila radikalna histerektomija narejena minimalno invazivno. Vzrokov za ta pojav še niso pojasnili, se je pa nakazalo s kasnejšimi raziskavami in analizami, da je zelo verjetno vzrok tega uporaba manipulatorja za maternico (raziskava SUCCOR). Ni pa možno iz te raziskave sklepati, ali bi minimalno invazivni pristop za samo biopsijo varovalne bezgavke (brez histerektomije in manipulacije maternice) vplival na preživetje. Se pa lahko kot prvi korak radikalne histerektomije naredi biopsija varovalne bezgavke tudi z laparotomijo, saj obstaja ustrezna oprema za detekcijo z radioaktivnim izotopom ali indocianin zelenilom.

Tako ameriška kot evropska priporočila navajajo, da se priporoča biopsija varovalne bezgavke pri ženskah z zgodnjim rakom materničnega vratu (do stadija IB1) kot prvi del operacije. Evropska priporočila svetujejo, da se kot prvi del operacije pri ženskah, ki imajo slikovno tumor omejen na maternični vrat, najprej naredi biopsija varovalne bezgavke in se nato ta pošlje na hitro histopatološko preiskavo. Če je izvid bezgavke pozitiven, se svetuje odstop od nadaljnje operacije in preusmeritev ženske na radikalno obsevanje v izogib kombinaciji obeh vrst radikalnega zdravljenja. Če je izvid varovalne bezgavke negativen, pa se svetuje nadaljevati poseg z radikalno histerektomijo, vključno z limfadenektomijo, dokler ne dobimo rezultatov raziskav SENTIX in SENTICOL. Do takrat pa se biopsija varovalne bezgavke brez limfadenektomije svetuje znotraj prospektivnih raziskav.

Lokalno napredovali rak materničnega vratu. Tudi pri lokalno napredovalem raku materničnega vratu imamo lahko ponovno dve okoliščini, zakaj odstraniti bezgavke. Prva je, da imamo lokalno napredovali rak brez slikovno zajetih retroperitonealnih bezgavk. V tem primeru pride v poštev limfadenektomija v paraaortni regiji zaradi načrtovanja obsega obsevanja, da potrdimo, da imajo bezgavke resnično negativni izvid v paraaortni regiji (pelvične bodo zajete v obsevalno polje in se jih ne svetuje odstranjevati). Druga možnost je samo slikovna diagnostika bezgavk. PET-CT je tista preiskava, ki je najbolj natančna za oceno bezgavk; predvsem ima veliko negativno vrednost (opisana v raziskavah okoli 90–95 %), je štirikrat bolj natančna kot MR, ima pa nizko občutljivost predvsem za mikrometastaze (občutljivost je zelo različna med preiskavami, od dobrih 30 % do 75 %). Zato več centrov naredi pri slikovno negativnih preiskavah izolirano paraaortno limfadenektomijo za potrditev, da imajo bezgavke v tem predelu res negativen izvid. Kot opisano prej, odstranjevanje paraaortnih bezgavk skozi trebušno votlino lahko pomeni možnost redkih, a življenje ogrožajočih zapletov zaradi poškodbe velikih žil in nastanka pooperativnih zarastlin, ki omejuje premikanje črevesa ter s tem povečajo gastrointestinalne zaplete po obsevanju. Operativni poseg tudi časovno odloži

začetek onkološkega zdravljenja. Druga možnost je retroperitonealna paraaortna limfadenektomija, ki pa je poseg, za katerega je potrebno dodatno izobraževanje kirurgov in ga večina ginekoloških onkologov rutinsko ne izvaja ali ne zna izvajati.

Kot smo že poudarili, je najpomembnejše, ko se odločamo za kakršen koli invazivni poseg, da imamo podatke, da ta pomembno izboljša onkološki izhod. Najnovejša serija bolnic, objavljena leta 2019, ki je imela ali samo slikovno diagnostiko paraaortnih bezgavk ali pa kirurško odstranitev teh, je pokazala, da je bil kirurški poseg bolj natančen pri dokazovanju zasevkov v paraaortnih bezgavkah in so zato imele ženske po odstranitvi bezgavk obsežnejše obsevalno polje. Vendar pa tovrstni pristop ni pokazal podaljšanja celokupnega preživetja ter preživetja brez ponovitve bolezni. Imeli so 9,3 % resnih pooperativnih zapletov, ki so podaljšali čas do obsevanja. Več retrospektivnih raziskav pred tem je sicer pokazalo drugačne rezultate, v smislu, da je bila dobrobit v preživetju po paraaortni limfadenektomiji bezgavk s slikovno negativnim izvidom. Vse raziskave so žal retrospektivne narave in zato podvržene pristranskosti retrospektivnega protokola. Pomembno pri retrospektivnih analizah je tudi to, da imamo tako imenovani bias zaradi neobjavljanja raziskav, ki ne pokažejo razlik (torej je možno, da tiste raziskave, ki niso pokazale dobrobiti v preživetju, niso objavljene). Po pregledu znanstvene literature iz tega področja je ugotovljeno, da je priporočilo za paraaortno limfadenektomijo v teh okoliščinah ravni C.

Druga možna indikacija pa je, da se odstrani bezgavke, ki imajo jasne radiološke znake, da so v njih zasevki. Namen posega bi bil, da se zmanjša volumen tumorja in histopatološko potrdi zasevek v bezgavki. Ta je v literaturi tako slabo in redko proučena, ko gre za dokaz dobrobiti v preživetju, da se v priporočilih zgolj omenja kot možnost, ki pa nima trdnih dokazov v znanstveni literaturi. Poleg tega, da gre za poseg, pri katerem je verjetnost nenamerne poškodbe velike žile zaradi pozitivne bezgavke bistveno večja, je povečana verjetnost tudi za dolgoročne zaplete, zlasti če se isto območje potem obseva. Obstaja možnost, da se na mesto odstranitve pozitivne bezgavke z zarastlinami pričvrsti črevo, kar dodatno poveča verjetnost zapletov po obsevanju na črevo. Čeprav gre za redek zaplet, pa ima pomembno posledico, saj črevo ovira optimalno obsevanje, poleg tega pa je v primeru lokalnega progressa bolezni v tej regiji ponovni operativni poseg bolj ali manj onemogočen (kar velja za vse situacije, ko se na istem mestu obseva in operira). Mednarodna priporočila tako omenjajo tovrstne posege navadno s stavki »may be considered« in brez dokazov v literaturi, da bi tovrstni poseg podaljšal preživetje bolnic. V sodobnem času se z razvojem interventne radiologije kirurške biopsije prav tako nadomeščajo z UZ ali CT vodenimi širokoigelnimi biopsijami (pelvične bezgavke) in tankoigelnimi biopsijami (paraaortne bezgavke) bezgavk s slikovno pozitivnim izvidom, kar še zmanjša indikacije za kirurške posege. Zadnji objavljen članek na to temo je iz leta 2011 in ni pokazal, da bi odstranjevanje pozitivne bezgavke pred obsevanjem izboljšalo celokupno preživetje.

Zasevki v retroperitonealnih bezgavkah ob postavljeni diagnozi so samostojni prognostični dejavnik za slabo prognozo. Pri približno dobri polovici žensk z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah se namreč ponovi bolezen v obliki oddaljenih zasevkov in ti so nazadnje vzrok smrti žensk (in ne lokalna ponovitev bolezni; lokalne ponovitve so v 40–50 % ozdravljive). Čeprav torej teoretično lahko dosežemo boljše lokalno kontrolo bolezni s kombinacijo odstranitve pozitivne bezgavke in obsevanjem, pa ni nujno, da bomo s tem vplivali na celokupno preživetje, saj so vzrok smrti praviloma oddaljeni zasevki. Preživetje bolnic z zasevki v bezgavkah je v območju 40–50 % in ravno toliko so v navedeni raziskavi imeli žensk s ponovitvijo bolezni v oddaljenih organih (ne glede na to, ali so jim kirurško odstranili bezgavke in jih obsevali ali samo obsevali). Nekoliko poenostavljeno lahko rečemo, da bolezen v bezgavkah ob postavitvi diagnoze pomeni sistemsko bolezen, zato je še toliko pomembnejše, da smo previdni pri agresivnosti lokalnega zdravljenja v smislu, da ne povzročamo nepotrebnega stresa in zapletov, če to ne bo zmanjšalo verjetnosti za oddaljene zasevke in prezgodnjo smrt ženske.

Literatura

1. Cibula D, Potter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Inf J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–655.
2. NCCN Guidelines Cervical Cancer, Version 1.2022, dostopno na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. 2. 11. 2021.
3. Cibula D, Glenn McCluggage W. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. 2019; 152 (1): 202–207.
4. Gonzales-Benitez C, Salas P, Grabowski PJ, et al. Lack of Survival Benefit of Para-Aortic Lymphadenectomy in Advanced Cervical Cancer 2019; 84 (4): 407–411.
5. Cheung TH, Lo KWK, Yim SF, et al. Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol* 2011; 16 (5): 546–52.
6. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Clin Oncol* 2009; 27(32):5331.
7. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(3):e34.
8. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20):1895–1904.
9. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(9):1269–1277.

Operativno zdravljenje zasevkov – ZA

Surgical treatment of metastases – PRO

Nina Pišlar, dr. med.

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

Izvleček. Bolniki z omejenim številom zasevkov imajo boljšo prognozo kot bolniki s sistemsko razširjeno boleznijo. Pri oligometastatski in oligoprogresivni bolezni je lokalno zdravljenje zasevkov s kirurgijo uveljavljen način zdravljenja, ki je učinkovit in preverjen. Operativno zdravljenje zasevkov uporabljamo pri kolorektalnem in pljučnem raku, karcinomu ledvičnih celic, sarkomih, melanomu, raku dojke, prostate in drugih. Pri bolnikih s kolorektalnim rakom z jetrnimi zasevki je na primer možna popolna ozdravitev po operaciji zasevkov. Predvsem pri pljučnih zasevkih postaja vedno bolj uveljavljeno tudi zdravljenje z različnimi tehnikami radikalnega obsevanja. Pomembno je izbrati ustrezno metodo pri vsakem posameznem bolniku, saj imajo različne prednosti in pomanjkljivosti.

Ključne besede: oligometastatska bolezen, oligoprogresivna bolezen, operacija zasevkov

Abstract. Patients with a limited number of metastases have a better prognosis than patients with systemically advanced disease. In oligometastatic and oligoprogresive disease, local treatment of metastases with surgery is an established treatment that is effective and well known. Surgical treatment of metastases is used for colorectal and lung cancer, renal cell carcinoma, sarcomas, melanoma, breast cancer, prostate cancer and others. In colorectal cancer with liver metastases, there is an option of complete cure after metastases surgery. Particularly for lung metastases treatment with various radical irradiation techniques is becoming more and more established. It is important to choose the appropriate method for each individual patient, as the methods have different advantages and disadvantages.

Keywords: oligometastatic disease, oligoprogresive disease, metastasectomy

Pri zdravljenju metastatske bolezni, ki jo običajno razumemo kot neozdravljivo, ima prednostno vlogo sistemska terapija, saj lokalna kontrola primarnega mesta bolezni ne igra vloge pri prognozi. Že desetletja je prepoznana podskupina bolnikov z razsejanim rakom, pri katerih je bolezen sicer razširjena, vendar je zasevkov malo in počasi napredujejo. To entiteto imenujemo oligometastatska bolezen in jo srečamo pri nedrobnoceličnem raku pljuč, kolorektalnem raku, sarkomih, karcinomu ledvičnih celic, raku dojk, prostate, melanomu, nevroendokrinih tumorjih in drugih.

Bolniki z omejenim številom zasevkov pri različnih rakih imajo boljšo prognozo v primerjavi z bolniki s sistemsko razsejano boleznijo. Pri zdravljenju oligometastatske bolezni ima ustaljeno vlogo lokalno zdravljenje zasevkov: operativno, z obsevanjem ali interventnimi metodami. Z razvojem sistemskega zdravljenja (tarčna terapija, imunoterapija) se je pojavila tudi oblika bolezni, pri kateri sistemsko dosežemo dober odziv na zdravljenje (stagnacijo ali regresijo), posamezni zasevki pa na zdravljenje ne odgovorijo (tako imenovana oligostagnacija bolezni) ali ob zdravljenju celo napredujejo (tako imenovana oligoprogresivna bolezen). Število teh bolnikov v zadnjih letih narašča. Pri njih prav tako pride v poštev lokalno zdravljenje zasevkov.

Operativno zdravljenje posameznih zasevkov je uveljavljen in dostopen način zdravljenja pri izbranih bolnikih. Povezano je z izboljšanim preživetjem brez ponovitve bolezni, kar je bilo potrjeno v številnih raziskavah. V zadnjih desetletjih so se izpopolnile kirurške tehnike, zmanjšalo se je število pooperativnih zapletov, razvijajo se minimalno invazivne metode, čas hospitalizacije po operativnem posegu je vedno krajši. Operativno zdravljenje ima tako vedno manj negativen vpliv na kakovost življenja, ne pomeni večjega dodatnega bremena za bolnika, stranski učinki so redki, a poznani.

Najpogostejša mesta zasevkov so pljuča in jetra, zato imamo za lokalno zdravljenje zasevkov na teh mestih na voljo tudi največ podatkov. Pogosta mesta zasevkov so še nadledvičnice, mehka tkiva, centralno živčevje in kosti. Metastazektomija pljučnih zasevkov je poznana že več kot stoletje in je del standardnega zdravljenja pri oligometastatski bolezni različnih rakov. Pri bolnikih, ki niso primerni za operacijo, pride v poštev radikalno obsevanje, ki pa se zadnje čase pogosto omenja tudi kot alternativa operativnemu zdravljenju pri operabilnih zasevkih, saj poleg lokalne kontrole lahko izzove tudi sistemski učinek (abskopalni efekt). Študije so pokazale, da dosežemo primerljivo lokalno kontrolo bolezni, dolgoročno preživetje pa ostaja nekoliko boljše pri operativnem zdravljenju. Operacija v primerjavi z obsevanjem ponuja bolj radikalno kontrolo bolezni, kadar so prizadete tudi bezgavke. V manjših študijah, pri katerih je obsevanju ali radiofrekvenčni ablaciji sledila operativna odstranitev, so v določenem deležu odkrili patohistološki ostanek bolezni na obsevanem območju, kar pod vprašaj postavlja tudi enakovrednost lokalne kontrole bolezni.

Operacija jetrnih zasevkov je del standardnega zdravljenja pri izbranih bolnikih s kolorektalnim rakom z zasevki na jetrih, povezana je z izboljšanim pet- in desetletnim preživetjem ter ponuja možnost popolne ozdravitve brez ponovitve bolezni. Z izboljšanjem kirurških tehnik (na primer embolizacija portalne vene) in uporabo neoadjuvantne kemoterapije je operativno zdravljenje jetrnih zasevkov pogosto izvedljivo za izhodno neoperabilne zasevke. Operacija jetrnih zasevkov je primerna tudi za izbrane bolnike z rakom pljuč, dojk, neuroendokrinih tumorjev in drugih. Pri raku dojk tako operacija pljučnih kot jetrnih zasevkov pri izbranih bolnikih ugodno vpliva na prognozo in izboljša preživetje.

Če se zasevki pojavijo ponovno v istem organu, lahko v veliki večini primerov večkrat posežemo po operativnem zdravljenju, a pod pogojem, da je bolnik primeren za operacijo in da je sicer bolezen pod nadzorom. Z operativnim zdravljenjem zasevkov v izbranih primerih lahko le zmanjšamo tumorsko breme in s tem podaljšamo čas do nastopa večjih težav, ki jih povzroča tumorska masa. Pri oligoprogresivni bolezni z zasevki, ki so slabo odzivni na sistemsko zdravljenje, z dodatkom lokalnega zdravljenja prispevamo h kontroli bolezni, omogočimo nadaljevanje sistemskega zdravljenja in vplivamo na preživetje.

Z operacijo lahko zasevek zanesljivo odstranimo v celoti, kadar je to tehnično izvedljivo in smiselno, pri tem moramo upoštevati pričakovane koristi in tveganja. Z operativno odstranitvijo tudi preprosto pridobimo tkivni material za dodatne molekularne preiskave, ki ponujajo informacije o odgovoru na zdravljenje in usmerjajo načrtovanje nadaljnjega zdravljenja.

Ključno je prepoznati bolnike, ki so primerni kandidati za operativno zdravljenje zasevkov, pri katerih bomo dosegli ugoden vpliv na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. Odločitev o izbiri najbolj primerne metode lokalnega zdravljenja zasevkov je odvisna od številnih dejavnikov. Nobena metoda ni superiorna v vsaki situaciji in pogosto dosežemo najbolj optimalen izid za bolnika, če se metode med seboj dopolnjujejo.

Literatura

1. Londero F, Grossi W, Morelli A, Parise O, Masullo G, Tetta C, et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature. *Futur Sci OA* 2020; 6(5).
2. Boffa DJ. Surgeon's Perspective to Local Therapy in Oligometastatic Cancer. *Cancer J (United States)* 2020; 26(2):149–55.
3. Divisi D, Barone M, Zaccagna G, Gabriele F, Crisci R. Surgical approach in the oligometastatic patient. *Ann Transl Med* 2018; 6(5):94–94.
4. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6(11):8491–524.
5. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or Ablative Radiotherapy for Breast Cancer Oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2015; (35):e8–15.

Operativno zdravljenje zasevkov – PROTI

Surgical treatment of metastases – AGAINST

Tamara Petrun, dr. med.

Oddelek za onkologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček. Metastaze so glavni vzrok za smrt pri onkoloških bolnikih. Vodilo onkološkega zdravljenja je čim boljša kakovost življenja med onkološkim zdravljenjem. Operativno zdravljenje ima omejeno vlogo pri napredovali metastatski bolezni. Obsevanje je neinvazivna in varna alternativa kirurškemu zdravljenju pri neoperabilnih bolnikih. Zagotovo ima v prihodnosti mesto kombinirano operativno zdravljenje z različnimi oblikami obsevalnega zdravljenja, saj so nekatere študije že pokazale dobrobit takšnega zdravljenja. Prednosti obsevalnega zdravljenja so: ambulantno zdravljenje, ne soočamo se s pooperativnimi zapleti, zaradi dovršenih tehnik obsevanja je manj stranskih učinkov, pri stereotaktičnem obsevanju z majhnim številom frakcij dosežemo doze, ki ustrezajo radikalnemu zdravljenju, kratkotrajno zdravljenje in posledično krajša prekinitev sistemskega zdravljenja.

Ključne besede: metastaze, operacija, obsevanje, stereotaktično obsevanje

Abstract. Metastases are the main cause of death at oncology patients. The guideline for oncology treatment in a metastatic patient is the best possible quality of life during oncology treatment. Surgical treatment has limited role at patients with advanced metastatic disease. On the other hand, radiation treatment represents a noninvasive and safe alternative to a surgical treatment for inoperable patients. Certainly, combined surgical treatment with various forms of radiation therapy will play an important role in the future, as certain studies have already shown the benefits of combined therapy. The advantages of radiation therapy are: ambulatory treatment, no postoperative complications, very few side effects due to sophisticated radiation techniques, in stereotactic radiation already with a small number of fractions doses corresponding to radical treatment are achieved, short-term treatment and consequent short-term discontinuation of systemic therapy.

Keywords: neoplasm, metastasis, surgery, radiation therapy, stereotactic radiation therapy.

Uvod. Operativno zdravljenje ostaja temeljni pristop v zdravljenju pri večini solidnih tumorjev, medtem ko ima pri napredovanju bolezni omejeno vlogo. Metastaze so kljub napredku zdravljenja rakavih obolenj vzrok za več kot 90 % smrti, povzročenih zaradi raka. Metastatska bolezen je sistemska bolezen, kar moramo upoštevati tudi pri zdravljenju.

Operativno zdravljenje. Operativna odstranitev primarnih tumorjev ali metastaz reši ali podaljša življenje, vendar je že dolgo znano, da lahko operacija povzroči ali pospeši ponovitev tumorja. Kirurška travma povzroči lokalne in sistemske vnetne odzive, ki lahko prispevajo tudi k pospešeni rasti preostalih celic in mikrometastatske bolezni. Operacija povzroči povečano izločanje rakavih celic v krvni obtok, zavira protitumorski imunski odziv, kar omogoča preživetje nekaterih rakastih celic, in povečuje adhezijo molekul v ciljnih organih. Ne smemo zanemariti še vedno nejasne vloge perioperativnih dejavnikov (anestezija, transfuzija) in pooperativnih zapletov. Pravi mikrometastatski vpliv operativnega zdravljenja na bolnika z rakom še vedno ostaja nejasen.

Obsevalno (stereotaktično) zdravljenje. Izziv v zdravljenju je oligometastatska bolezen. Stereotaktično obsevalno zdravljenje je varna, manj invazivna alternativa kirurgiji, pri kateri se ne srečamo z anestezijo, zapleti med operacijo in po njej, bolnišničnim zdravljenjem ter okrevanjem po operaciji in s tem dodatnim izpostavljanjem okužbam. Prav tako pri velikem številu bolnikov, ki ima metastatsko bolezen, ni indicirano operativno zdravljenje (neoperabilni zasevki, pridružene bolezni bolnika).

Kar nekaj raziskav je potrdilo učinkovitost in varnost zdravljenja s stereotaktično radioterapijo neoperabilnih zasevkov. Predvsem pri neoperabilnih možganskih in jetrnih zasevkih so poročali o izboljšani lokoregionalni kontroli in daljšem celokupnem preživetju, predvsem pri raku kolona, dojke in ginekoloških rakih, brez poznih toksičnih sopojavov.

V randomizirani študiji COMET faze II so bili vključeni bolniki z 1–5 metastazami različnih primarnih tumorjev, randomizirani v dve skupini: skupina, ki je bila zdravljena s paliativnim podpornim zdravljenjem, in skupina, ki je poleg paliativnega podpornega zdravljenja prejela še stereotaktično radioterapijo. Rezultati so pokazali statistično značilno daljše petletno celokupno preživetje pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s stereotaktično radioterapijo, brez manjše kakovosti življenja.

Londero s sodelavci je opravil obširno metaanalizo člankov zdravljenja pljučnih metastaz. Kirurška resekcija pljučnih oligometastaz je varno in učinkovito zdravljenje ter omogoča dober lokoregionalni nadzor. Celokupno preživetje se podaljša pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena popolna resekcija. Stereotaktično obsevanje je varna alternativa kirurškemu zdravljenju z manjšo invazivnostjo in stranskimi učinki, vendar so podatki o dolgoročnem spremljanju še vedno omejeni. Zaradi razlik v zdravljenju z obsevanjem in kirurgijo za zdaj ni mogoče sklepati o superiornosti enega zdravljenja nad drugim. Lee s sodelavci je v svoji raziskavi, v katero je vključil 30 bolnikov po metastazektomiji in 21 bolnikov po stereotaktičnem obsevanju pljučnih zasevkov, potrdil rezultate Londerove metaanalize.

Prav tako je možno kombinirano zdravljenje s kirurgijo in stereotaktičnim obsevanjem. Pri kombiniranem zdravljenju metastaz v hrbtenjači se je statistično značilno zmanjšala bolečina in izboljšala mišična moč (Liu Xiaozhou s sodelavci). Pilotna študija (Singh s sodelavci) pri nedrobnoceličnem lokalno napredovalnem pljučnem karcinomu je potrdila dobro lokalno kontrolo brez povečanih stranskih učinkov.

Izvajajo se tudi raziskave, katerih namen je odgovoriti, ali ima stereotaktično zdravljenje mesto v zdravljenju primarnega tumorja pri zgodnjem nedrobnoceličnem raku pljuč.

Zaključek. Prednost stereotaktičnega ali konvencionalnega zdravljenja z obsevanjem zaradi metastatske bolezni je, da so zdravljeni tudi neoperabilni bolniki, da se ne soočamo s pooperativnimi zapleti in pooperativnim okrevanjem. Zdravljenje se pri veliki večini bolnikov izvaja ambulantno, zaradi majhnega števila frakcij ni večje prekinitve med sistemskim zdravljenjem, čas do ponovitve bolezni pa se podaljša. Prav tako izboljšamo lokoregionalno kontrolo in z zdravljenjem ne znižujemo kakovosti življenja. Bolniki dlje časa prejemajo enako sistemsko zdravljenje.

Analize raziskave študija COMET so potrdile stroškovno učinkovitost stereotaktičnega zdravljenja bolnikov z 1–5 metastazami.

Literatura

1. Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med* 2021; 27(1):34-44.
2. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res.* 2017; 77(7):1548-1552.
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:2830–2838.
4. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31:824–833.
5. Mehrens D, Unterrainer M, Corradini S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Local Treatment in Oligometastatic Disease. *Front Oncol* 2021; 11:667993.

PODPORNIKI IZOBRAŽEVANJA



Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletni strani <https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>, kjer so zbrana gradiva s strokovnih dogodkov, ki jih organizira OI Ljubljana. Namenjena so tako zaposlenim na OI kot tudi drugim zaposlenim v zdravstvu, študentom in širši javnosti. Vabljeni k ogledu in prebiranju publikacij.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.¹⁻³



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

▽ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmeloizat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicificirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati v enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid

je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levprorelinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuproliidu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotiroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevizija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, alopecija, TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 7. oktober 2021

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. Supplementary information.

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenija.si

Erleada®
(apalutamid) tablete



EDINI zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN^{1, 2, 3}

Verzenios + fulvestrant v 1. in 2. liniji¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormone receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

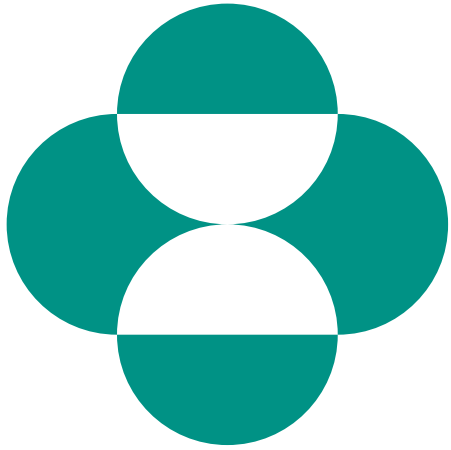
Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezní. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnega nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan in pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroički, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno s abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmerimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelitid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pnevmonitis, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevropenija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 19.7.2021 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 19.7.2021. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 10.4.2020. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 10.4.2020.

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
koda, datum, Samo za strokovno javnost.



MSD

INVENTING FOR LIFE

IBRANCE®

palbociklib

ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+/HER2- raka dojčk:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (*LHRH - Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule⁽¹⁾

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete⁽²⁾

Sestava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojčk: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ). Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec, glejte PGZZ za fulvestrant. **Prilagajanja odmerkov:** Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v PGZZ-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. **Posebne skupine bolnikov:** *Starejši:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1, 2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Ženske v pred- in perimenopavzi:* Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. *Hematološke bolezni:* Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. *ILD/pnevmonitis:* Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. *Okužbe:* Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) *Laktoza:* Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** *Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba:* *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nefinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinoga soka, se je treba izogibati. *Induktorji CYP3A:* Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. *Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:* (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. *Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:* Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozirom terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. *Študije in vitro s prenašalci:* Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojčk (BCRP). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.07.2021

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

HR+/HER2- = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 16.7.2021.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

PP-IBR-EEP-0251
Datum priprave: oktober 2021.
Samo za strokovno javnost.

Srečanje so podprle naslednje družbe

Abbott Laboratories d.o.o.

Astellas Pharma d.o.o.

AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

Bausch Health, PharmaSwiss d.o.o.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Janssen Slovenija, Johnson & Johnson d.o.o.

Lek d.d.

Medias International, trgovanje in trženje z medicinskim materialom d.o.o.

Merck d.o.o.

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

Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Swixx Biopharma d.o.o.