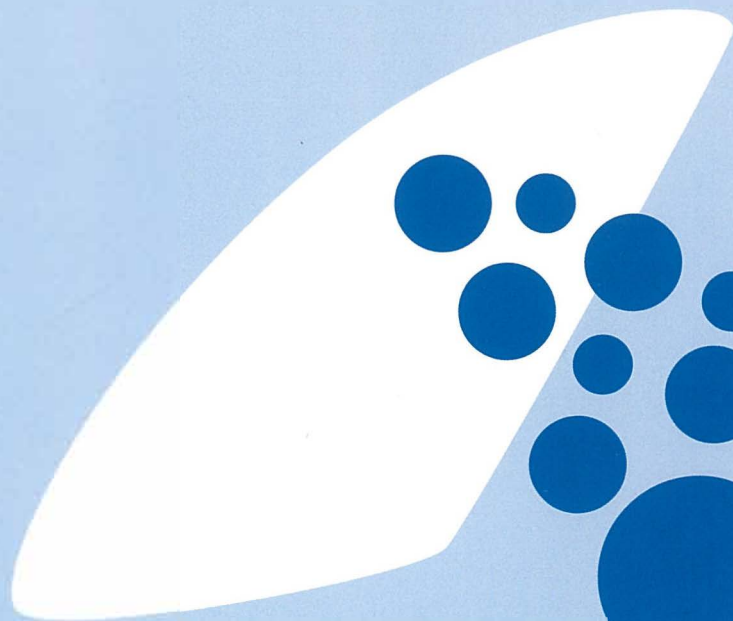


Organizator
Združenje za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva
Onkološki inštitut Ljubljana



ČETRТА ŠOLA
pljučnega raka

ZBORNİK

Ljubljana, 20.4.2023

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki inštitut Ljubljana

ČETRТА ŠOLA PLJUČNEGA RAKA

ZBORNIK

Onkološki inštitut Ljubljana, april 2023

Naslov: Četrta šola pljučnega raka

Urednica: Martina Vrankar

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

Organizacijski odbor: Martina Vrankar

Strokovni odbor: Martina Vrankar, Karmen Stanič, Jasna But Hadžić, Mojca Unk

Recenzent: Viljem Kovač

Lektor: Marinka Vičič

Oblikovanje: Neža Jereb, JIN design

Naklada: 120 izvodov

Natisnil: TOP MARKETING Slovenija založba, d.o.o., Kamnik, april 2023

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2023

Publikacija je brezplačna.

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

616.24-006(082)

ŠOLA pljučnega raka (strokovno srečanje) (4 ; 2023 ; Ljubljana)

Četrta šola pljučnega raka : zbornik : Onkološki inštitut Ljubljana, april 2023 / [organizator] Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD [in] Onkološki inštitut Ljubljana ; [urednica Martina Vrankar]. – Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2023

ISBN 978-961-7092-46-2

COBISS.SI-ID 148640003



V PRIPRAVI ZBORNIKA SO SODELOVALI:

doc. dr. **Jasna But Hadžić**, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana in Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Dominik Časar, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Eva Čirić, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Rok Devjak**, dr. med., spec. internistične onkologije, Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Maja Ebert Moltara**, dr. med., Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. **Matevž Harlander**, dr. med., spec. pnevmolog, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. **Urška Ivanuš**, dr. med., spec. javnega zdravja, vodja Državnega programa Zora, vodja Državne komisije za presejalne programe, Sektor za presejalne programe in klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Staša Jelerčič, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prim. doc. dr. **Nena Kopčavar Guček**, dr. med., ZD Ljubljana in Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Helena Koprivnikar, dr. med., spec. javnega zdravja, Nacionalni inštitut za javno zdravje

doc. dr. **Karmen Stanič**, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Eva Pribožič, dr. med., specializantka onkologije in radioterapije, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Tjaša Rutar, dr. med., specializantka onkologije in radioterapije, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Nina Turnšek**, dr. med., spec. internistične onkologije, Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. mag. **Mojca Unk**, dr. med., spec. internistične onkologije, Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Bogdan Vidmar, dr. med., spec. torakalne kirurgije, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

dr. **Ana Lina Vodušek**, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. **Martina Vrankar**, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Jan Žagar, dr. med., specializant onkologije in radioterapije, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana



KAZALO

- 8 UVODNIK
- 10 PLJUČNI RAK – NACIONALNI PROBLEM
- 15 TOBAČNI IN POVEZANI IZDELKI V SLOVENIJI, UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE UPORABE
- 20 VLOGA PULMOLOGA V DIAGNOSTIKI PLJUČNEGA RAKA
- 23 NUJNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU
- 28 BOLNIK S PLJUČNIM RAKOM V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE
- 33 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V ZGODNJEM STADIJU BOLEZNI – KIRURGIJA
- 40 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V ZGODNJEM STADIJU BOLEZNI – STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE
- 43 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ
- 48 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – KEMOTERAPIJA
- 51 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK
- 55 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – TARČNO ZDRAVLJENJE
- 57 PODPORNNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM
- 62 JAVNOZDRAVSTVENI VIDIK PRESEJANJA ZA PLJUČNEGA RAKA
- 67 PODALJŠANA DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM PLJUČ – KLINIČNI PRIMER
- 71 KLINIČNI PRIMER MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA III
- 74 BOLNIKI NISO ZGOLJ ŠTEVILKE – POMEN INDIVIDUALNEGA PRISTOPA ZDRAVLJENJA PRI BOLNICI S PLJUČNIM RAKOM IN ŠTEVILNIMI ZASEVKI V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU
- 78 PODPORNKI

PROGRAM 4. ŠOLE PLJUČNEGA RAKA, 20. 4. 2023

8.00–8.45 Registracija udeležencev

8.45–9.00 doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.
Pozdravni nagovor: Pljučni rak - nacionalni problem

I. DEL MODERATORKI: Eva Čirić, dr. med., asist. dr. Nina Turnšek, dr. med.

9.00–9.20 Helena Koprivnikar, dr. med.
Tobačni in povezani izdelki v Sloveniji, ukrepi za zmanjševanje uporabe

9.20–9.40 doc. dr. Matevž Harlander, dr. med.
Vloga pulmologa v diagnostiki pljučnega raka

9.40–10.00 doc. dr. Jasna But-Hadžić, dr. med.
Urgentna stanja pri bolnikih s pljučnim rakom

10.00–10.20 prim. doc. dr. Nena Kopčavar Guček, dr. med.
Bolnik s pljučnim rakom v ambulanti družinske medicine

10.20–10.30 Razprava

• • • 10.30–11.00 Odmor za kavo • • •

II. DEL MODERATORKI: doc. dr. Jasna But-Hadžić, dr. med., dr. Ana Lina Vodušek, dr. med.

11.00–11.15 Bogdan Vidmar, dr. med.
Zdravljenje bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni – kirurgija

11.15–11.30 doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.
Zdravljenje bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni
– stereotaktično obsevanje

11.30–11.45 Eva Čirić, dr. med.
Zdravljenje bolnikov z lokoregionalno napredovalim pljučnim rakom



- 11.45–12.00 asist. mag. Mojca Unk, dr. med.
Sistemsko zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom – kemoterapija
- 12.00–12.15 asist. dr. Nina Turnšek, dr. med.
Sistemsko zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom – imunoterapija
- 12.15–12.30 asist. dr. Rok Devjak, dr. med.
Sistemsko zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom – tarčna terapija
- 12.30–12.45 asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.
Podporna in paliativna oskrba bolnika s pljučnim rakom
- 12.45–13.00 Razprava



13.00–14.00 Kosilo



III. DEL MODERATORKI: doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

14.00–14.30 doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med.
Presejanje pljučnega raka

14.30–15.00 Razprava

15.00–16.00 Primeri zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom

Dominik Časar, dr. med., Eva Pribožič, dr. med.
Primer 1

Staša Jelerčič, dr. med., Jan Žagar, dr. med.
Primer 2

dr. Ana Lina Vodusek, dr. med., Tjaša Rutar, dr. med.
Primer 3

16.00 Zaključek šole, pozdravni govor, zahvale in izdaja potrdil

UVODNIK

Spoštovani udeleženci Četrte šole pljučnega raka,

po štirih letih premora zaradi pandemije covid-19 je pred vami nadaljevanje strokovnih srečanj, namenjenih predstavitvi obravnave bolnikov s pljučnim rakom, od prvih simptomov in diagnostike do specifičnega onkološkega zdravljenja in podporne terapije. V teh letih smo bili na tem področju priča kar nekaj novostim. Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk je pokazalo učinkovitost v nižjih stadijih nedrobnoceličnega pljučnega raka, prav tako pa v zdravljenju razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka. Priča smo napredku v zdravljenju bolnikov, katerih tumorji imajo prisotne molekularne označevalce z razvojem novih tirozin kinaznih inhibitorjev, tudi za molekularne spremembe, pri katerih do sedaj tarčnih zdravil ni bilo na voljo. Z novimi tehnikami obsevanja smo bolj uspešni v zagotavljanju lokalne kontrole pljučnega raka z manj neželenimi učinki. Tehnike kirurškega zdravljenja se izpopolnjujejo in omogočajo uspešno zdravljenje s hitrejšim okrevanjem in manj dolgotrajnimi posledicami. O vsem tem bomo govorili na tokratni šoli pljučnega raka.

Kljub napredku v zdravljenju pa pljučni rak ostaja eden od rakov z najslabšo prognozo. Po umrljivosti je pljučni rak na prvem mestu pri moških in ženskah. Napredek v zdravljenju se z zamikom in le počasi izraža tudi v izboljšanju preživetja bolnikov s pljučnim rakom. Novo upanje prinaša presejanje pljučnega raka. Rezultati raziskav so spodbudni in z vznemirjenjem vstopamo v novo obdobje obravnave bolnikov s pljučnim rakom, čeprav smo pred težko in pomembno nalogo. V tem novem obdobju se bomo morali specialisti vseh strok, tudi družinski zdravniki, še bolj povezati in sodelovati z namenom zagotoviti učinkovit in uspešen presejalni program, od katerega lahko pričakujemo znatno zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka. To pa je naš glavni cilj, ki mu moramo v prihodnjih letih slediti vsi, ki obravnavamo bolnike s pljučnim rakom.



PLJUČNI RAK – NACIONALNI PROBLEM

Martina Vrankar

Povzetek

Breme pljučnega raka v Sloveniji v zadnjem desetletju ostaja nacionalni problem. Incidenčna stopnja se je pri moških sicer ustalila v zadnjih nekaj desetletjih, podatki pri ženskah pa kažejo na strm porast incidence v zadnjem desetletju, saj vsako leto zbolijo za skoraj 6 % več žensk. Kar dobra polovica bolnikov s pljučnim rakom ima ob diagnozi razsejan pljučni rak, ki ga kljub sodobnim načinom zdravljenja ne moremo pozdraviti. Po umrljivosti je pljučni rak pri moških in pri ženskah na prvem mestu. Vsako peto smrt zaradi raka pripišemo pljučnemu raku. Petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2015–2019, je bilo 19,5 %, bolnic pa 26,4 %. Izzivi v prihodnosti so v zgodnejšem odpravljanju pljučnega raka. Raziskave so pokazale, da lahko presejanje pljučnega raka zniža umrljivost za 20 %, saj omogoča odkrivanje zgodnjih oblik raka. V presejalni program pljučnega raka morajo biti vključeni učinkoviti programi za opuščanje kajenja, prav tako pa je potrebno intenzivirati aktivnosti primarne preventive.

UVOD

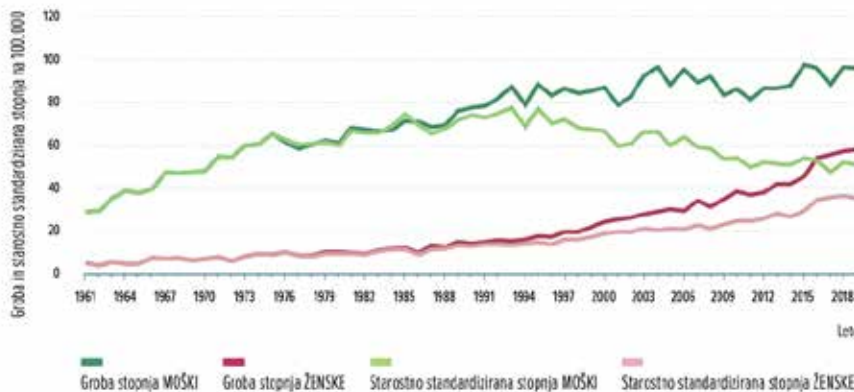
Zadnje desetletje se breme pljučnega raka v Sloveniji še vedno povečuje in nedvomno ostaja nacionalni problem. Vsako leto zaradi pljučnega raka beležimo rast števila novo zbolelih, umrljivost zaradi pljučnega raka pa je med vsemi raki na prvem mestu tako pri moških kot pri ženskah. Tudi v svetovnem merilu pljučni rak predstavlja globalni problem. Z ocenjenimi 2,2 milijona novih primerov raka in 1,8 milijona smrti je bil pljučni rak drugi najpogosteje diagnosticirani rak in vodilni vzrok smrti zaradi raka leta 2020.

DEJSTVA O PLJUČNEM RAKU

V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije pljučni rak po pogostnosti pri moških in pri ženskah na tretjem mestu in predstavlja 12 % vseh rakov pri moških in 8 % pri ženskah. Leta 2019 je na novo zbolelo 1605 ljudi, 1002 moška in 603 ženske. Incidenčna stopnja pljučnega raka se je pri moških ustalila v devetdesetih letih prejšnjega stoletja in je v letih 2015–2019 znašala 94 primerov na 100.000 prebivalcev, pri ženskah pa v zadnjem desetletju hitro narašča (Slika 1). Vsako leto zbolijo skoraj 6 % žensk več, v letih 2015–2019 je bila tako incidenčna stopnja za ženske 54 primerov na 100.000 prebivalcev.



Incidenca Slovenija 1961–2019



Slika 1. Incidenca pljučnega raka med leti 1961 – 2019 (vir: Register raka Republike Slovenije, 2022)

Največ zbolelih za pljučnim rakom je bilo leta 2019 pri obeh spolih v starosti 60–75 let. V tej starostni skupini zboli skoraj 60 % vseh zbolelih za pljučnim rakom. Pomemben je tudi delež zbolelih starejših od 75 let, ki je presegel 28 %.

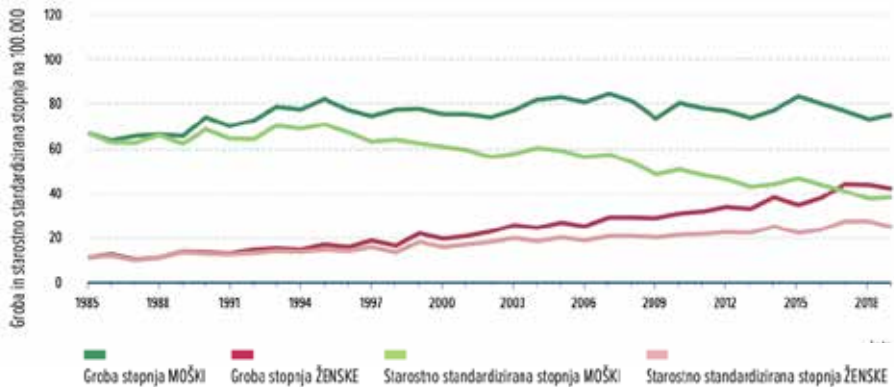
Delež bolnikov z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom zadnja leta ostaja nespremenjen, slednjega je 15–20 %. V zadnjih letih se je spremenila struktura histoloških podtipov nedrobnoceličnega pljučnega raka. Prevladuje žlezni rak, delež ploščatoceličnega, ki je pred nekaj leti prevladoval, je v upadanju.

Leta 2019 je bilo 52 % bolnikov ob diagnozi odkritih v razsejanem stadiju bolezni, kar sledi trendu zadnjega desetletja, ko smo za zamejitev bolezni začeli redno uporabljati 18F-FDG PET CT. Le 18 % bolnikov je imelo omejen pljučni rak, 28 % bolnikov pa lokalno razširjen pljučni rak.

Uspešnost zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom je odvisna od stadija bolezni, odkritega ob diagnozi. Po podatkih Registra raka je bilo leta 2019 v sklopu prvega zdravljenja operiranih 22 % vseh bolnikov s pljučnim rakom, sistemsko zdravljenje je prejelo 33 % bolnikov, 33 % je bilo zdravljenih z obsevanjem. Delež bolnikov, zdravljenih s specifičnim onkološkim zdravljenjem v okviru prvega zdravljenja ne glede na način zdravljenja, je bil 67,2 %.

Po umrljivosti je pljučni rak v Sloveniji na prvem mestu, tako pri moških kot pri ženskah, čeprav pri moških v zadnjih letih opazamo upadanje umrljivosti zaradi pljučnega raka (Slika 2). Kar 20 % vseh smrti zaradi raka pripišemo pljučnemu rakom. Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 1221 ljudi, 784 moških in 437 žensk.

Umrljivost Slovenija 1985–2019



Slika 2. Umrljivost zaradi pljučnega raka med leti 1985 – 2019 (vir: Register raka Republike Slovenije, 2022)

Petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2015–2019, je bilo 19,5 %, bolnic pa 26,4 %. Glede na razširjenost bolezn ob diagnozi je petletno preživetje skupine bolnikov z omejeno boleznijo v zadnjem obdobju preseгло 60 %, medtem ko je pri bolnikih, odkritih z lokalno razširjeno ali razsejano boleznijo, petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 20 % (Slika 3).



Slika 3. Petletno čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016 (vir: Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji, 2020)

IZZIVI V PRIHODNOSTI

Breme pljučnega raka v Sloveniji ostaja nacionalni problem in velik izziv v prihodnosti. Več pristopov bi lahko pripomoglo k izboljššanju rezultatov zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. V zadnjih dveh desetletjih so novosti sistemske terapije pljučnega raka s tirozin kinaznimi inhibitorji ter z zaviralci imunskih nadzornih točk prinesle izjemen napredek v obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Kljub temu se preživetje le počasi izboljšuje.



Hitra diagnostika je za bolnike s pljučnim rakom izjemno pomembna, vendar pogosto poteka predolgo. Bolniki izgubljajo pomemben čas s čakanjem na preiskave v množici drugih bolnikov, ki nimajo rakave bolezni in za katere zamuda pri preiskavi ni tako usodna. Sedanji zdravstveni sistem ni v podporo krajšanja čakalnih vrst pri bolnikih s sumom na pljučnega raka in potreben bo razmislek o primernejši in hitrejši obravnavi teh bolnikov.

Zadnje obdobje vedno bolj pogledujemo k preventivnim ukrepom, ki bi glede na rezultate raziskav imeli največ učinka na zmanjšanje bremena pljučnega raka. Pljučni rak je eden od tistih rakov, ki bi ga lahko preprečili, saj je preko 80 % primerov povezanih s kajenjem. Presejanje pljučnega raka je dokazano zmanjšalo umrljivost zaradi pljučnega raka za okoli 20 %, saj omogoča odkrivanje zgodnjih oblik raka. Tako zmanjšanje umrljivosti bi prineslo izjemen napredek v obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, kar pa lahko dosežemo le z organiziranim populacijskim presejanjem. Čeprav govorimo o populacijskem, pa je program presejanja pljučnega raka pomembno drugačen od drugih že uveljavljenih presejalnih programov, ki potekajo v Sloveniji. Ciljna populacija programa so sedanji ali nekdanji kadilci v določenem starostnem obdobju, ki kadijo določeno število cigaret določeno število let. Boljši izbor ciljne skupine sicer omogočajo modeli za napovedovanje visokega tveganja za nastanek pljučnega raka, ki pa zahtevajo boljše sodelovanje ciljne skupine. Iz izkušenj tujih raziskav vemo, da je odzivnost povabljenih v presejanje pljučnega raka nižja kot v ostalih presejalnih programih. Zato je pomemben del programa pozitivna javna predstavitev programa, dobro sodelovanje vseh deležnikov v programu, vključno družinskih zdravnikov, s ciljem ozaveščanja in ustreznega informiranja ljudi o koristnosti programa. Še en pomemben vidik je vključitev učinkovitih programov za opuščanje kajenja v presejalni program pljučnega raka, na kar opozarjajo številni strokovnjaki. Prav tako bo potrebna ostrejša zakonodaja v zvezi s kajenjem, vzporedno pa morajo potekati akcije za večjo ozaveščenost ljudi o negativnih posledicah kajenja.

ZAKLJUČEK

Breme pljučnega raka v Sloveniji ostaja nacionalni problem in velik izziv v prihodnosti. Kljub novim načinom zdravljenja pljučni rak ostaja po umrljivosti na prvem mestu med vsemi raki, prav tako petletno preživetje ostaja med najnižjimi med vsemi raki. Novi pristopi za izboljšanje izidov zdravljenja bolnikov vključujejo hitrejšo diagnostiko in odkrivanje pljučnega raka v zgodnjem stadiju bolezni. Podatki raziskav kažejo, da je presejanje eden od najpomembnejših ukrepov za znižanje umrljivosti za pljučnim rakom pri kadilcih. Obenem pa je potrebno družbo ozavestiti o škodljivostih kajenja. Kajenje tobaka je vodilni svetovni vzrok bolezni in smrti, ne samo pljučnega raka, ki ga je mogoče preprečiti.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71: 209– 249.
4. World Health Organization (WHO). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, second edition. Geneva; 2018.
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced Lung–Cancer Mortality with Low–Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395–409.
6. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax.* 2017;72(1):48–56.
7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung–Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503–13.



TOBAČNI IN POVEZANI IZDELKI V SLOVENIJI, UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE UPORABE

Helena Koprivnikar

POVZETEK

Kajenje tobaka ostaja v Sloveniji med vodilnimi preprečljivimi dejavniki tveganja za smrt in za izgubljena zdrava leta življenja, tobačni izdelki pa zaenkrat še vodilni izdelek med mladostniki in odraslimi, v času ko na tržišče vstopajo novi tobačni in nikotinski izdelki. Medtem ko se odstotek kadilcev tobaka zmanjšuje med odraslimi in mladostniki, nove tobačne in nikotinske izdelke uporablja praviloma višji delež mladostnikov kot odraslih, kar je še posebej zaskrbljujoče. Novi tobačni in nikotinski izdelki so elektronske cigarete, ogrevani tobačni izdelki in nikotinske vrečke. Poleg tega postaja med mladostniki vedno bolj popularen tudi tobak za oralno uporabo (snus, fuge). Vsi ti izdelki vsebujejo nikotin in lahko povzročijo ali vzdržujejo zasvojenost z nikotinom, uporabnika izpostavijo številnim zdravju škodljivim snovem in so zdravju škodljivi. Uporaba izdelkov z nikotinom med mladostniki prinaša pomembna dodatna tveganja, od zasvojenosti, negativnih učinkov na razvijajoče se možgane do zvišanega tveganja za začetek in nadaljevanje kajenja cigaret. Slovenija ima že danes strogo zakonodajo na področju regulacije teh izdelkov, zadala pa si je tudi cilj Slovenija brez tobaka 2040, kar pomeni, da bo takrat manj kot 5 % prebivalcev, starih 15 let ali več, uporabljalo tobačne, povezane izdelke in druge nikotinske izdelke, ki niso registrirani kot nikotinska nadomestna terapija. Ukrepi za obdobje do vključno leta 2030, ki vodijo dolgoročno do družbe brez tobaka, so opredeljeni v Strategiji za zmanjševanje posledic rabe tobaka ZA SLOVENIJO BREZ TOBAKA za obdobje 2022–2030.

RAZŠIRJENOST UPORABE TOBAČNIH IZDELKOV ZA KAJENJE

Kajenje tobaka je v Sloveniji na 2. mestu med preprečljivimi dejavniki tveganja za smrt in na 1. mestu za izgubljena zdrava leta življenja (1). Zaradi tobaku pripisljivih bolezni vsak teden umre 60 prebivalcev Slovenije (2). Med polnoletnimi prebivalci Slovenije je leta 2021 o kajenju tobačnih izdelkov poročalo 18 %, odstotek je višji med moškimi (21 %) kot ženskami (16 %), razlikuje se glede na starost, izobrazbo in zaposlitveni status (3). Odstotek kadilcev se je znižal po uveljavitvi novega Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI), katerega ukrepi so stopili v veljavo med letoma 2017 in 2020 (3, 4). Med ključnimi novimi ukrepi so velika slikovna zdravstvena opozorila na embalaži tobačnih izdelkov za kajenje, enotna embalaža cigaret in tobaka za zvijanje, popolna prepoved oglaševanja in razstavljanja tobačnih izdelkov, prepoved značilnih arom v cigaretah in tobaku za zvijanje ter obvezna dovoljenja za prodajo (5). Ali in koliko je k spremembam prispevala pandemija

covida-19, ni jasno (3). Med mladostniki se razširjenost kajenja zmanjšuje od leta 2002 (6). V letu 2020 je o kajenju tobačnih izdelkov kadarkoli v življenju poročalo 16 % učencev devetih razredov osnovnih šol in 56 % dijakov četrtnih letnikov srednjih šol, v zadnjih 30 dneh pa 6 % in 29 % (7).

NOVI TOBAČNI IZDELKI IN IZDELKI Z NIKOTINOM V SLOVENIJI

V času, ko se zaradi strožjih ukrepov nadzora nad tobakom zmanjšuje odstotek kadilcev, industrija za ohranitev in povečanje svoje prodaje in dobička razvija in prodaja številne nove izdelke: elektronske cigarete (v Evropi širše dostopne okoli leta 2010), ogrevani tobačni izdelki (prvi v Sloveniji konec leta 2017) in nikotinske vrečke (na slovenskem trgu po letu 2019).

Elektronska cigareta (EC) je izdelek, ki s pomočjo baterije segreva tekočino, ki vsebuje nikotin (nekatero tekočino ga ne vsebujejo), vlažilce, arome, vodo in druge snovi. Pri segrevanju tekočine nastane aerosol, ki ga uporabnik vdihuje. EC izpostavi uporabnike znatnim ravnem zdravju škodljivih snovi in so zdravju škodljive. Medtem ko učinki na zdravje pri dolgoročni uporabi EC še niso raziskani, saj so ti izdelki na trgu še prekratek čas, so znani številni škodljivi učinki kratkoročne uporabe EC. Poleg draženja ust in grla, kašlja, slabosti in glavobola so to zasvojenost z nikotinom, epileptični napadi, akutne kemične poškodbe pljuč, zastrupitve z nikotinom ter poškodbe in opekline predvsem pri izdelkih slabše kakovosti, saj ti lahko zagorijo ali eksplodirajo. Mladostniki, ki uporabljajo EC, več kašljajo in piskajo pri dihanju, v kolikor imajo astmo, pa izkusijo pogostejša poslabšanja astme (8). V letu 2020 je EC kadarkoli v življenju uporabilo 13 % učencev devetih razredov osnovnih šol in 25 % dijakov četrtnih letnikov srednjih šol, v zadnjih 30 dneh pa jih je uporabljalo 4 % oziroma 5 % (7). V istem letu je EC uporabljal 1 % odraslih (4). V letu 2021 je EC kadarkoli v življenju poskusilo 26 % anketiranih dijakov drugih letnikov, v zadnjih 30 dneh pa jih je uporabljalo 11 % ter 1 % odraslih (9).

Pri ogrevanih tobačnih izdelkih (OTI) uporabnik vstavi posebej oblikovano krajšo cigareto, ki vsebuje tobak, v napravo z baterijami, ki jo segreje, pri tem nastane aerosol, ki vsebuje nikotin in druge kemične snovi in ga uporabnik vdihava. Uporabnik OTI je izpostavljen znatnim količinam zdravju škodljivih snovi, ki so v tobačnem dimu in takim, ki jih ni v tobačnem dimu; nekatere snovi so v nižjih ravneh, številne tudi v višjih ravneh kot v tobačnem dimu. Uporabnik OTI je izpostavljen podobnim količinam nikotina kot pri kajenju cigaret, lahko pride do zasvojenosti z nikotinom oziroma se ta vzdržuje. Škodljivih posledic za zdravje ob dolgotrajni uporabi OTI še ne poznamo. Zaenkrat ni možno trditi, da so OTI manj škodljivi kot kajenje cigaret (10). V Sloveniji odstotek uporabnikov OTI narašča. V letu 2020 je OTI kadarkoli v življenju uporabilo 4 % učencev devetih razredov osnovnih šol in 11 % dijakov četrtnih letnikov srednjih šol, v zadnjih 30 dneh pa jih je uporabljalo 2 % oziroma 4 % (7). V letu 2020 je med odraslimi OTI uporabljal 1 % vseh (4). V letu 2021 je OTI kadarkoli v življenju poskusilo 13 % anketiranih dijakov drugih letnikov, v zadnjih 30 dneh 6 %, med odraslimi pa 5 % (9).



Nikotinske vrečke (NV) ne vsebujejo tobaka, vsebujejo pa nikotin, lahko v zelo visokih ravneh. Vsebujejo še arome, sladila, uravnalce pH in polnila, nekatere od njih tudi rakotvorne za tobak specifične nitrozamine. NV so namenjene uporabi v ustih, vrečko uporabnik namesti v usta med zgornjo ustnico in dlesen. Uporaba NV lahko povzroči zasvojenost ali pa jo vzdržuje, uporabnik je namreč izpostavljen ravni nikotina, ki so podobne tistim pri kajenju cigaret, pogosto pa so tudi višje. Pri uporabi NV se lahko pojavi lokalno draženje ustne sluznice ter vrtoglavica, slabost, pospešen in/ali neredni srčni utrip, zvišan krvni tlak. Učinki dolgoročne uporabe NV še niso znani oziroma raziskani (11). Že leta 2021, torej kmalu po njihovem prihodu na slovenski trg, je o uporabi NV kadarkoli v življenju poročalo 9 % anketiranih dijakov drugih letnikov, o uporabi v zadnjih 30 dneh pa 5 % (9).

ZOUTPI obravnava EC in OTI podobno kot tobačne izdelke. Prepovedano je oglaševanje, razstavljanje in promocija EC in OTI, prodaja mladoletnim, uporaba povsod, kjer je prepovedano kajenje, potrebna so dovoljenja za prodajo, na embalaži morajo imeti nameščena besedilna zdravstvena opozorila (5). Predlog sprememb ZOUTPI, ki je bil v javni razpravi do konca marca 2023, vključuje predloge dodatnih zakonodajnih ukrepov za EC in OTI: prepoved vseh arom v EC (razen določenih tobačnih), prepoved značilnih arom v OTI ter namestitev enakih vrst zdravstvenih opozoril na embalažo OTI, kot jih imajo tobačni izdelki za kajenje (12).

TOBAK ZA ORALNO UPORABO (SNUS, FUGE)

Prodaja tobaka za oralno uporabo je v Sloveniji sicer prepovedana, ga pa prodajajo kot tobak za žvečenje, ki je v Sloveniji dovoljen. Tobak za oralno uporabo se uporablja podobno kot nikotinske vrečke. Tobak za oralno uporabo je zasvojljiv in škodljiv za zdravje (rak ustne votline, požiralnika in trebušne slinavke, predrakave spremembe v ustni votlini, bolezn dlesni, gniloba zob, izguba zob, zvišanje tveganja za smrt zaradi bolezni srca ali možganske kapi) (13). Med mladimi v Sloveniji postaja vedno bolj popularen, odstotek uporabnikov narašča. V letu 2021 je brezdimne tobačne izdelke (za oralno uporabo, za žvečenje ali njuhanje) kadarkoli v življenju poskusilo 15 % anketiranih dijakov drugih letnikov, v zadnjih 30 dneh pa jih je uporabljalo 8 %, med odraslimi okoli 1 % (9).

UPORABA IZDELKOV Z NIKOTINOM MED MLADOSTNIKI PRINAŠA POMEMBNA DODATNA TVEGANJA

Vsi omenjeni izdelki (tobačni izdelki, EC, ogrevani tobačni izdelki in nikotinske vrečke) vsebujejo nikotin, z izjemo nekaterih EC oziroma tekočin zanje. Nikotin je močno zasvojljiva snov, mladostniki pa so zelo in bolj kot odrasli dovzetni za zasvojenost z nikotinom. Mlajši kot je posameznik ob začetku uporabe nikotina, bolj verjetno bo postal zasvojen in močneje bo zasvojen. Mladostništvo je obdobje intenzivnega razvoja možganov, ki traja vse do 25. leta starosti. Izpostavljenost nikotinu v tem obdobju lahko privede do trajnih škodljivih učinkov na kognitivne sposobnosti, motenj v delovnem spominu, pozornosti, razpoloženju ter višjega tveganja za uporabo drugih drog (14). Uporaba EC pri mladostnikih tudi okoli 4-krat zviša tveganje, da bodo začeli kaditi cigarete, oziroma postali kadilci cigaret (15).

SLOVENIJA BREZ TOBAKA 2040

Strategija za zmanjševanje posledic rabe tobaka ZA SLOVENIJO BREZ TOBAKA za obdobje 2022–2030 (16) navaja cilj Slovenija brez tobaka 2040, kar pomeni, da bo takrat manj kot 5 % prebivalcev, starih 15 let ali več, uporabljalo tobačne, povezane izdelke in druge nikotinske izdelke, ki niso registrirani kot nikotinska nadomestna terapija. V strategiji, ki pokriva obdobje do leta 2030, so zastavljeni številni ukrepi s ciljem, da postavimo čim boljše temelje za pot do Slovenije brez tobaka. Tudi Evropska unija je v okviru Evropskega načrta za boj proti raku zastavila plan Evropa brez tobaka za leto 2040 (17), ko bo manj kot 5 % prebivalcev uporabljalo tobak, zato Evropska unija načrtuje dosledno izvajanje obstoječega programa nadzora nad tobakom in prenovo direktiv, ki se nanašajo na tobačne in povezane izdelke.

ZAKLJUČKI

Kajenje tobaka ostaja v Sloveniji med vodilnimi preprečljivimi dejavniki tveganja za smrt in za izgubljena zdrava leta življenja, tobačni izdelki pa zaenkrat še vodilni izdelek med mladostniki in odraslimi.

Na tržišče vstopajo novi tobačni in nikotinski izdelki, s katerimi želi industrija pridobiti nove z nikotinom zasvojene kupce. Nove tobačne in nikotinske izdelke uporablja praviloma višji delež mladostnikov kot odraslih, kar je še posebej zaskrbljujoče.

Slovenija si je zadala ambiciozen cilj postati družba brez tobaka v letu 2040, kar pomeni, da bo manj kot 5 % prebivalcev, starih 15 let ali več, uporabljalo tobačne, povezane izdelke in druge nikotinske izdelke, ki niso registrirani kot nikotinska nadomestna terapija.

LITERATURA

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249.
2. Koprivnikar H, Zupanič T. Tobaku pripisljiva umrljivost v Sloveniji 1997–2019. Ljubljana: NIJZ, 2021.
3. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Podatki presečnih raziskav PANDA 2021 (v pripravi).
4. Koprivnikar H, Korošec A, Rehberger M in sod. Pregled najnovejših podatkov o uporabi tobačnih in povezanih izdelkov v Sloveniji. Ljubljana: NIJZ, 2021.
5. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI). Uradni list RS, št. 9/17 in 29/17.
6. Jeriček Klančček H, Roškar M, Drev A in sod. Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju med mladostniki v Sloveniji. Izsledki raziskave HBSC 2018. Ljubljana: NIJZ, 2019.



7. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Podatki iz raziskave HBSC 2020 (neobjavljeni podatki).
8. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence. Report for the Australian Department of Health. National Centre for Epidemiology and Population Health, Canberra: 2022.
9. Koprivnikar H, Zupanič T. Vrednotenje učinkov Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov med mladimi. Ljubljana: NIJZ, 2023.
10. WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group. Geneva: WHO, 2021.
11. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Health Risk Assessment of Nicotine Pouches. Updated BfR Opinion no. 023/2022, 2022.
12. Predlog sprememb Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov. Dostopno na (10. 3. 2023): <https://e-uprava.gov.si/si/drzava-in-druzba/e-demokracija/predlogi-predpisov/predlog-predpisa.html?id=15189>
13. Campaign for Tobacco-Free Kids. Health harms from smokeless tobacco use, March 2019.
14. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Tobačni in povezani izdelki. Posledice, razširjenost in ukrepi. Ljubljana: NIJZ, 2018.
15. O'Brien D, Long J, Quigley J et al. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2021;21(1):954.
16. Strategija za zmanjševanje posledic rabe tobaka ZA SLOVENIJO BREZ TOBAKA 2022–2030. Ljubljana: Vlada Republike Slovenije, 2022.
17. European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. Dostopno na (10. 3. 2023): https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf

VLOGA PULMOLOGA V DIAGNOSTIKI PLJUČNEGA RAKA

Matevž Harlander

POVZETEK

Pljučni rak najbolj pogosto odkrije primarno zdravstvo ali pa je odkrit naključno ob rentgenskem slikanju pljuč zaradi drugih vzrokov. Po postavljenem sumu je potrebna čimprejšnja usmeritev v ustrezen pulmološki center, ki ima vzpostavljene klinične poti za celovito obravnavo pljučnega raka. Tipična obravnava je sestavljena iz slikovnih preiskav (CT »trojček« s kontrastnim sredstvom, PET-CT), histološke in citološke verifikacije tumorja, bezgavk v prsnem košu ali zasevka (bronhoskopska biopsija tumorja, punkcija mediastinalnih bezgavk z EBUS, CT vodena punkcija tumorja, punkcija plevralnega izliva ...) in funkcionalne ocene bolnika, ki ima pogosto komorbidnosti. Sočasno z diagnostično obravnavo se lahko prične tudi že simptomatska obravnava. Diagnostični postopek zaključimo s predstavitvijo bolnika na multidisciplinarnem konziliju.

UVOD

Pljučni rak je pogosta bolezen, za katero letno zbolijo v Sloveniji več kot 1500 ljudi (1). Bolezen je pri več kot polovici bolnikov odkrita, ko je že razsejana, zato je celokupno preživetje kljub napredku pri zdravljenju še vedno nizko. Pomembno je, da poskusimo odkriti nove bolnike čimprej, pri čemer igra veliko vlogo primarno zdravstvo. Bolnika s pljučnim rakom najbolj pogosto odkrije osebni zdravnik, bodisi ker posumi na to bolezen zaradi kliničnih znakov, bodisi je bolezen odkrita naključno s slikanjem pljuč zaradi drugih razlogov. Žal je veliko bolnikov odkritih tudi v pozni fazi bolezni, ko so zaradi simptomov usmerjeni v urgentni center. Računamo, da bo že kmalu k odkrivanju pljučnega raka pomembno prispeval presejalni program. Velike raziskave so namreč pokazale, da lahko s presejalnim programom odkrijemo bolezen v zgodnejši fazi in s tem izboljšamo prognozo (2).

Ob postavljenem sumu na pljučnega raka je indicirana napotitev k pulmologu - bolnike naj se usmerja v centre, kjer sta na voljo ustrezno znanje in diagnostična oprema za celovito obravnavo.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Diagnostično obravnavo novoodkritega bolnika s sumom na pljučnega raka vodi pulmolog. Obravnava bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra, saj lahko bolezen hitro napreduje.



Cilji diagnostične obravnave so:

- opredelitev razširjenost bolezni,
- citološka ali histološka opredelitev tipa raka,
- ocena sočasnih bolezni, ki lahko vplivajo na izbor načina zdravljenja (3).

Hkrati z diagnostično obravnavo pogosto pričnemo tudi že s simptomatskim zdravljenjem (bolečina, oskrba plevralnega izliva ...). Ustrezen center za obravnavo pljučnega raka mora biti sposoben dosegati vse cilje, oziroma mora imeti vzpostavljeno pot do dodatne obravnave v drugi ustanovi, v kolikor je ta potrebna.

Prva ocena bolnikovega stanja je sestavljena iz anamneze, statusa, laboratorijskih preiskav, preiskave pljučne funkcije in rentgenograma pljuč v dveh projekcijah. Kadar so rentgenografske spremembe sumljive za pljučni tumor, je potrebno opraviti CT preiskavo prsnega koša s kontrastnim sredstvom, ki jo tipično razširimo še s CT zgornjega trebuha in CT glave. Na tak način je obravnava učinkovitejša, bolniku pa se aplicira kontrastno sredstvo le enkrat. S CT preiskavami že dobro opredelimo razširjenost bolezni.

Kadar ne gre za metastatsko bolezen in razmišljamo o radikalnem zdravljenju bolezni, je potrebno napraviti PET-CT, ki lahko tudi nadomesti nekatere druge zamejitvene preiskave (npr. CT trebuha). Idealno bi ga bilo zato opravljati že pred pričetkom invazivnih preiskav, toda pri nas to zaradi omejenega dostopa do preiskave še vedno ni možno, oziroma bi privedlo do dodatnih časovnih zakasnitev pri obravnavi.

Občasno moramo za izključevanje zasevkov ali opredeljevanja lokalnega stadija uporabiti še druge slikovne metode (npr. MRI možganov, MRI prsnega koša za opredeljevanje Pancoastovega tumorja).

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

Iz pridobljenih vzorcev je potrebno opredeliti tip karcinoma (tudi izključiti, da ne gre za metastazo drugega malignoma) in določiti napovedne biomarkerje. Zlasti slednje je v zadnjem obdobju zaradi razvoja različnih oblik sistemskih zdravljenj postalo zelo pomembno, zato moramo pri vzorčenju dajati še več poudarka na pridobivanju primernih tkivnih vzorcev.

Po zaključeni diagnostični obravnavi sledi predstavitev na multidisciplinarnem konziliju, ki ga poleg pulmologa sestavljajo še torakalni radiolog, torakalni kirurg, onkolog internist, radioterapevt in patolog.

KOMORBIDNOSTI IN FUNKCIONALNA OCENA

Velika večina bolnikov s pljučnim rakom so kadilci ali bivši kadilci. Kajenje pa je dejavnik tveganja tudi za srčno-žilna obolenja, kronično obstruktivno pljučno bolezen in druge rake. V sklopu diagnostične obravnave moramo tako bolnika oceniti celovito, da se lahko sprejme odločitev, za kakšno zdravljenje je lahko sposoben. Znatno delež bolnikov je v preslabem kliničnem stanju, da bi bilo možno usmerjeno zdravljenje. Pri teh tudi odstopimo od diagnostičnih preiskav, saj zanje prinašajo le potencialna tveganje ne pa koristi.

ZAKLJUČEK

Pulmološka obravnava je pričetek multidisciplinarne obravnave bolnika s pljučnim rakom. Njen bistven del je oceniti stadij bolezni, izvesti histološko ali citološko diagnostiko in oceniti sposobnost bolnika za zdravljenje.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–40.
3. Ost DE, Yeung S-CJ, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e121S–41S.



NUJNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU

Jasna But-Hadžić

POVZETEK

Bolniki s pljučnim rakom zelo pogosto obiščejo urgentno ambulanto zaradi nenadno nastalih ali hitro napredujočih težav, ki so lahko neposredno ali posredno povezani z maligno boleznijo. Hudi simptomi so lahko znak življenjsko ogrožajočih stanj in zahtevajo takojšnje nujno ukrepanje (emergency) ali pa kažejo na t. im. neodložljiva stanja (urgency), ki jih lahko obravnavamo hitro, včasih tudi v domačem okolju, ambulantno ali na sekundarnem nivoju. Pravih nujnih stanj, ki potrebujejo takojšnje ukrepanje, je malo, < 5 odstotkov vseh obiskov v urgentni ambulanti.

Preglednica 1: Onkološka nujna stanja.

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

RESPIRATORNA NUJNA STANJA

Dispneja

Subjektivni simptom težkega dihanja (dispneja) je najpogostejši simptom raka pljuč in najpogostejši vzrok nujne obravnave bolnikov. V anamnezi je pomemben podatek o hitrosti nastanka težke sape in morebitnih zunanjih vplivih na simptom. Tako je lahko dihanje odvisno od napora, temperature zraka ali lege telesa. Bolnik lahko opaža otekanje, povišano temperaturo, kašelj ... Pri statusu pljuč smo pozorni na morebitne zamolkline, piske, podaljšan ekspirij, stridor ... opazujemo morebitne polne vratne vene in otekline. Že z

usmerjeno anamnezo in statusom lahko pomislimo na morebitno okužbo, izliv, obstrukcijo, pljučno trombembolijo, sindrom zgornje vene kave (SVCS), perikardialni izliv ... Sledijo osnovne preiskave: laboratorij, saturacija O₂, EKG in RTG PC. Če diagnoze nismo uspeli potrditi, opravimo CT prsnega koša, ob sumu na trombembolijo pa CT angiografijo. Izključiti moramo tudi morebitne nemaligne vzroke, kot so npr. srčno popuščanje in poslabšanje KOPB. Dispnejo zdravimo vzročno in simptomatsko. Pri malignem izlivu je potrebna plevralna punkcija, če se izliv ponavlja, pa vstavitev Plevrix katetra ali plevrodeza. Pri pljučni trombemboliji je potrebno uvesti terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina. Obstrukcijo zdravimo glede na vzrok (npr. bronhoskopska rekanalizacija, vstavitev stenta, obsevanje, sistemsko zdravljenje). Podporna terapija vključuje O₂, lahko tudi pri normalni saturaciji. Kortikosteroidi hitro olajšajo dihanje pri limfangiokarcinomatozi, maligni obstrukciji in pneumonitisu. Pri bronhospazmu so učinkoviti bronhodilatatorji, z opioidi pa zmanjšamo subjektivni občutek težke sape.

Hemoptize

Izkašljevanje krvi je pogost znak pljučnega raka. Običajno so hemoptize blage in je krvi v izmečku malo, lahko tudi samo v obliki krvavih nitk. Najprej moramo preveriti jemanje morebitnih antikoagulantnih in antitrombotičnih zdravil in po posvetu z internistom ter oceno tveganja za krvavitve le-te ukiniti. V primeru srednje hudih in hudih hemoptiz bolnikom predpišemo antifibrinolitik (traneksaminska kislina) in bolnike urgentno obsevamo. Hemostazo dosežemo pri > 90 odstotkih bolnikov v 72 urah. Masivna krvavitev iz dihal (> 500 ml krvi v 24 urah) ima visoko smrtnost in je za bolnika izredno težko stanje. Zelo pomembno je, da bolnika čimprej blago sediramo, damo v polsedeč položaj, dodamo kisik in hemodinamsko stabiliziramo. Posvetujemo se s pulmologi in torakalnimi kirurgi. Možni terapevtski ukrepi so takojšnja bronhoskopija in terapija lokalnega mesta krvavitve (adrenalin, koagulacija z elektrokauterjem, laserjem ali argonsko plazmo), embolizacija ali redkeje operacija. Stabilnega bolnika urgentno obsevamo.

SRČNO-ŽILNA NUJNA STANJA

Pljučna trombembolija

Pljučni rak povzroča pro-trombogeno in hiperkoagulabilno stanje pri bolnikih, ki so zaradi tega visoko ogroženi za globoko vensko trombozo. Le-ta se kaže z oteklino okončine, strdek pa dokažemo z UZ dopplersko preiskavo. Na pljučno trombembolijo moramo pomisliti pri vseh bolnikih s pljučnim rakom, pri katerih pride do nenadoma nastale dispneje, bolečine, suhega kašlja in znakov desnostranskega popuščanja srca. Preiskava izbora je CT angiografija, zdravimo pa s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina. Ob veliki nevarnosti krvavitve pa se odločimo za vstavitev vena kava filtra.

Sindrom zgornje vene kave

Sindrom zgornje vene kave (SVCS) je posledica obstrukcije zgornje votle vene in posledično motenega venskega priliva v srce in zmanjšanega utripnega volumna srca. Ker je SVCS lahko



prvi znak maligne bolezni, moramo pri diagnostiki in zdravljenju upoštevati, da se SVCS zelo pogosto pojavi pri bolnikih s pljučnim rakom, lahko pa tudi pri zasevkih v mediastinalnih bezgavkah drugih solidnih rakov ali pri limfomih. Simptomatika je odvisna od hitrosti nastanka in prisotnosti morebitnih kolateral, ki omogočijo hemodinamsko stabilnost. Bolniki so lahko asimptomatski (<10 %), v večini primerov pa je oblika blaga, zmerna ali huda. Pojavi se oteklina obraza, rok in zgornjega dela trupa, lahko je prisotna disfagija, težave z dihanjem ob edemu grla, hripavost, glavobol zaradi blagega možganskega edema in sinkopa ob sklanjanju. Življenjsko ogrožajoč SVCS je redek (5 %), označujeta pa ga zvišan intrakranialni tlak z zmedenostjo in hemodinamska nestabilnost. Za postavitev diagnoze potrebujemo CT prsnega koša in cito/histološko potrjeno bolezen (običajno z bronhoskopijo). Zdravljenje je vzročno in simptomatsko. Vzročno solidne rake zdravimo z urgentnim obsevanjem, pri čemer dosežemo zmanjšanje simptomov v 72 urah. Bolnike z drobnoceličnim rakom pljuč, limfomi ali germinalnimi tumorji pa zdravimo s kemoterapijo, ki učinkuje pri večini bolnikov v enem tednu. Pri hudi obliki SVCS je nujna vstavev endoluminalnega stenta. Za uveljavljeno simptomatsko zdravljenje v literaturi ni jasnih dokazov dobrobiti, se pa svetuje diuretik in kortikosteroid ter v primeru tromboze v veni kavi nizkomolekularni heparin.

Tamponada srca

Perikardialni izliv je pogosta najdba pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom, ki pa je v večini primerov hemodinamsko nepomembna. Večja količina perikardialnega izliva ovira diastolično polnjenje srca in povzroči padec utripnega volumna. Bolnik navaja nespecifične simptome kot so utrujenost, dispneja, ortostatska hipotenzija in palpitanje. Prisotni so znaki polnih vratnih ven, tihi srčni toni in paradokсни pulz. Pri hitro nastalem perikardialnem izlivu se razvije tamponada srca s hipotenzijo in šokom. Preiskava prvega izbora je UZ srca, perikardiocenteza pa omogoči hipno olajšanje simptomov in znakov.

NEVROLOŠKA NUJNA STANJA

Maligna kompresija hrbtenjače

Maligna kompresija hrbtenjače je pogost zaplet pri bolnikih s pljučnim rakom in ima pomemben vpliv na kakovost življenja. Ob pritisku zasevka na hrbtenjačo je eden vodilnih simptomov običajno bolečina, ki je lahko prisotna več tednov pred pojavom nevroloških izpadov. Ko ugotovimo senzitivne in motorične poškodbe hrbtenjače, je napredovanje v parezo in nato plegijo zelo hitro. Poškodba živcev je že po nekaj dneh ireverzibilna, zato je maligna kompresija hrbtenjače pravo urgentno stanje in so potrebni takojšnji ukrepi. Že ob sumu na to stanje bolniku predpišemo kortikosteroid – deksametazon 8mg/12 ur. Bolnik potrebuje takojšen pregled nevrologa in MRI celotne hrbtenice. V kolikor bolnikovo stanje in prognoza omogočata kirurški poseg, je indicirana operacija in pooperativno obsevanje. Pri večji prizadetosti skeleta, slabi prognozi in slabem splošnem stanju pa je indicirano urgentno obsevanje. Intervencija mora biti izvedena v 24 urah od pojava nevroloških izpadov, saj je od hitrosti ukrepanja odvisno izboljšanje in povrnitev zmožnosti hoje.

Zapleti možganskih zasevkov

Možganski zasevki z direktnim draženjem možganskih centrov in višanjem intrakranialnega tlaka povzročajo hude znake in simptome draženja centralnega živčevja, ki pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Zdravljenje je usmerjeno v hitro odkrivanje in terapijo (operacija, obsevanje, tarčna zdravila ...) ev. še pred pojavom hudih simptomov. Nujno življenjsko ogrožajoče stanje, ki ga povzročajo možganski zasevki, je hiter dvig intrakranialnega tlaka s herniacijo. Takrat moramo ukrepati takoj, za znižanje tlaka uvedemo i. v. deksametazon v kombinaciji z ozmotskimi zdravili (manitol). Če je vzrok herniacije efekt mase zaradi večjega zasevka, je indicirana operacija, v primeru hidrocefalusa ob karcinozi mening pa vstavitve ventrikularne drenaže. Stabilne bolnike nato obsevamo. Drugo nujno stanje pri direktnem draženju centrov zaradi možganskega zasevka pa je status epilepticus. Bolniki že na terenu prejmejo diazepam in midazolam, nato pa potrebujejo redno terapijo z antiepileptiki. Masivna krvavitev v možgansko metastazo je redek smrtno nevaren zaplet, ki ga rešujemo z nevrokirurško intervencijo in antiedematozno terapijo.

METABOLNA IN HEMATOLOŠKA NUJNA STANJA

Febrilna nevtropenija

Febrilna nevtropenija je življenjsko ogrožajoče stanje, pri katerem po zdravljenju s citostatiki število nevtrofilcev pade pod $0,5 \times 10^9/l$ in izmerimo povišano telesno temperaturo nad 38,5 stopinj Celzija ali vsaj dvakrat zapored v 12 urah nad 38 stopinj Celzija. Pri večini bolnikov so kužnine negativne, izvor pa je običajno iz kože, prebavil ali dihal. Bolnike informiramo o varovalnih ukrepih (izogibanje gneči ljudi, varovalna nevtropenična dieta) in jim predpišemo dvotirno antibiotično terapijo. Bolnike z visokim tveganjem za zaplete hospitaliziramo in zdravimo z i. v. antibiotiki in antimikotiki glede na izvor okužbe, v kolikor je potrjen. Zaplet lahko preprečimo s podpornim zdravljenjem z rastnimi dejavniki ob prejemanju citostatikov.

Hiponatriemija

Hiponatriemija je eno bolj pogostih stanj in se pojavlja pri 30 % hospitaliziranih bolnikov. Vzroki so lahko pridružena stanja (bruhanje, srčno popuščanje), neposredno maligna bolezen ali se pojavi v skopu paraneoplastičnega sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), pogosteje pri drobnoceličnem raku pljuč. Simptomi so nespecifični – utrujenost, slabost, anoreksija, splošna oslabeledost. V težji obliki lahko pride do zvišanega intrakranialnega tlaka – zmedenost, krči, epileptični napadi, somnolenca, koma. Tako stanje zahteva nujno ukrepanje. Omejiti moramo tekočine, i. v. nadomeščati natrij in druge elektrolite. Odpraviti moramo nemaligni vzrok, oz. onkološko zdraviti maligno bolezen pri paraneoplastičnem sindromu (obsevanje, kemoterapija).

Sindrom hitrega razpada tumorja

Sindrom hitrega razpada tumorja je pri pljučnem raku redko nujno stanje z visoko smrtnostjo, ki se pojavi 1–5 dni po aplikaciji kemoterapije. Ob razpadu tumorskih celic se v telo sprostijo



beljakovine in metaboliti, zvišajo se serumski urat, fosfat in kalij, zniža pa se serumska vrednost kalcija. Poleg nespecifičnih simptomov metabolnih motenj (utrujenost, slabost, splošna oslabeledost, anoreksija) se pojavi še oligurija in bruhanje. Bolniki potrebujejo obilno i. v. hidracijo, nadomeščanje elektrolitov, diuretik in alopurinol.

ZAKLJUČEK

Skoraj 20 % bolnikov, obravnavanih v urgentnih ambulantah, predstavljajo bolniki s pljučnim rakom. Neredko je urgentno stanje prvi simptom/znak še ne diagnosticiranega raka pljuč, lahko gre za zaplete zdravljenja ali sočasnih bolezenskih stanj. Večino zapletov predstavljajo stanja, ki potrebujejo hitre ukrepe (urgency) in jih lahko zdravimo na primarnem ali sekundarnem nivoju. Manjši delež bolnikov pa obravnavamo zaradi nujnih stanj (emergency), ki potrebujejo takojšnje ukrepanje, pogosto v sekundarni in terciarni bolnišnici. Poleg razlikovanja nujnosti stanj moramo ukrepe prilagoditi tudi splošnemu stanju in prognozi bolnika. Pri paliativnih bolnikih so običajno na mestu simptomatski ukrepi.

LITERATURA

1. Gurbuz S, Gokhan Turtay M, Oguzturk H et al. Clinical analysis of the cancer patients who admitted to the emergency room. *Biomed Res.* 2016; 27 (3): 641–644.
2. Pieters RS, Rosenfeld J, Chen A, et al. *Cancer Concepts: A Guidebook for the Non-Oncologist.* Worcester; 2015.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366:643–648.
4. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG, et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2017; 9:711–719.
5. Erridge SC, Gaze MN, Price A, et al. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin. Oncol.* 2005; 17:61–67.
6. Pulla MP. *ESMO Handbook Series 2ND EDITION ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES; ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES.*
7. Krishnan MS, Racska M, Yu H-HM, et al. Chapter 14 – Site-Specific Symptom Management: Palliative Radiotherapy for Advanced and Metastatic Lung Cancer. In: *Handbook of Supportive and Palliative Radiation Oncology.*; 2017: 211–230.
8. Park WD, Koo GW, Park TS, et al. P1.01-032 Emergency Department Visits by Lung Cancer Patients in Korea. *JTO* 2017; 12:S468.
9. Niranjana N, Sriram KB. New lung cancer diagnosis after emergency department presentation in a tertiary hospital: patient characteristics and outcomes. *Clin. Feat.* 2022; 356–360.

BOLNIK S PLJUČNIM RAKOM V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

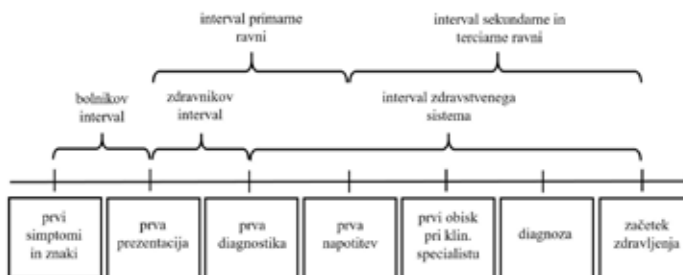
Nena Kopčavar Guček

POVZETEK

Rak pljuč je zaradi svoje pogostnosti in hitrega poteka velik izziv za vse zdravstvene sisteme po svetu. Na klinični poti bolnika ima pomembno vlogo zdravnik družinske medicine, ki zaradi kontinuitete stikov in poznavanja svojega bolnika, znake in simptome lahko zazna prvi in ustrezno ukrepa. V primeru sumljivih izidov slikovnih preiskav svojega pacienta napoti na sekundarni in terciarni nivo in svojega bolnika na tej poti tudi aktivno spremlja. Sodeluje s specialisti različnih strok in z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki, komunicira z bolnikom in njegovo družino, z delodajalcem, z zdravstveno zavarovalnico, s centrom za socialno delo, s paliativnim timom. Glede na svoje kompetence se aktivno vključuje tudi v dejavnosti preventive na polju raka pljuč, saj praviloma živi v istem okolju s svojim bolnikom in lahko s svojim angažiranjem odločilno vpliva na zavedanje pomembnosti zdravega okolja in optimalnega življenjskega sloga pri raku pljuč.

UVOD

Bolniki, ki vstopajo v zdravstveni sistem skozi ambulanto zdravnika družinske medicine, imajo pogosto neopredeljene in slabo diferencirane bolezenske znake. Poleg visoke frekvence bolnikov z najrazličnejšimi nespecifičnimi znaki in simptomi je predvsem diagnostična negotovost tista, ki povzroča nihanja med čezmernim obremenjevanjem bolnika z nepotrebni diagnostičnimi preiskavami in med nepomembnimi in samo omejitvenimi zdravstvenimi težavami. Pogosta razmišljanja o zamujenem času diagnostike in zamujenih priložnostih pravočasnega zdravljenja so odvisna od številnih dejavnikov, kot kaže Slika 1. Časovni interval, ki predstavlja intervencijo zdravnika družinske medicine (ZDM), je praviloma relativno kratek v primerjavo s časom, ki preteče od prvega pojava simptomov in znakov pri bolniku do začetka zdravljenja.



Slika 1: Shema mejnikov in časovnih intervalov v diagnostiki raka. (klin.– klinični) Povzeto po Kokalj Kokot, 2022



RAK PLJUČ

Hiter in pogosto usoden potek bolezni, ki ob postavitvi diagnoze izkazuje napredovali stadij, je značilen za raka pljuč. Zato je prepoznavanje zgodnjih znakov toliko bolj odločilno za potek in prognozo bolezni.

Prikaz primera

62-letni pacient se je oglasil pri svojem izbranem zdravniku zaradi nenamerne izgube težje 4 kg v 3 mesecih, poročal je o hemoptizi in o dispneji pri naporu. Nikoli ni imel vročine. Kadi od svojega 20. leta 20 do 30 cigaret na dan. Pred enim letom je prenehal kaditi zaradi zdravstvenih težav. Rentgenski posnetek prsnega koša in računalniška tomografija (CT) sta pokazala spremembe, ki ustrezajo pljučnemu raku z metastazami, diagnoza pa je bila takoj potrjena. Kljub kemoterapiji in zdravljenju z biološkimi zdravili je bolnik umrl v 4 mesecih. Diagnoza: drobnocelični rak, odkrit v stadiju IVb.

Pljučni rak je tretji najpogostejši rak na svetu, po umrljivosti pa zaseda prvo mesto. V Sloveniji je po pogostnosti na četrtem mestu, za rakom dojke, prostate in rakom debelega črevesa in danke. Po podatkih Registra raka na leto pri nas za rakom pljuč zbolijo približno 1200 ljudi. Čeprav ostaja eden najtežje ozdravljivih rakov, je 9 od 10-ih primerov pljučnega raka možno preprečiti. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 8 % pri ženskah. Pri moških je pljučni rak za rakom prostate in nemelanomskim kožnim rakom tretji najpogostejši rak. Pri ženskah prav tako zaseda tretje mesto. Se pa v nasprotju z moškimi pri ženskah število zbolelih še vedno hitro povečuje – vsako leto zbolijo skoraj 6 % več žensk.

Leta 2019 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1605 ljudi, 1002 moška in 603 ženske. Tako naj bi vsak družinski zdravnik v Sloveniji prepoznal povprečno nekoliko manj kot 2 osebi z rakom pljuč. Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 784 moških in 437 žensk. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov s pljučnim rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic s pljučnim rakom povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med letoma 2010 in 2014, je bilo 14,8 %; najboljše preživetje so imeli bolniki iz Švice in z Islandije, kjer je petletno čisto preživetje že preseglo 20 %.

VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE-KAJ LAHKO ŠE IZBOLJŠAMO?

Pri **prepoznavanju raka pljuč** ima poleg bolnika najbolj odločilno vlogo ZDM. ZDM ima izjemno priložnost zgodnjega prepoznavanja znakov pljučnega raka pri svojih bolnikih. Z njimi ima praviloma več stikov letno, svojega bolnika odločilno pozna v njegovem bio-psiho-socialnem okolju in jih obravnava celostno.

Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega že blizu 60-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih z razširjeno ali razsejano boleznijo, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 20 %.

Dejavniki tveganja za raka pljuč so prepoznani in terjajo pozornost ZDM: starost nad 50 let, kadilski indeks vsaj 20, aktivni kadilci ali tisti, ki so prenehali pred manj kot 15 leti.

V zadnjih letih incidenca tega raka pri moških rahlo narašča, medtem ko pri ženskah močno narašča. To razliko si razlagamo z epidemijo kajenja pri ženskah, ki se je začela nekaj desetletij pozneje kot epidemija kajenja pri moških, pri slednjih se pojavnost kajenja zmanjšuje.

Tveganje se poveča pri vsaj enem dodatnem dejavniku tveganja: anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibroze, izpostavljenost azbestu, radonu, sevanju ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu.

Znaki in simptomi, na katere mora biti pri bolnikih z naštetimi dejavniki tveganja zdravnik družinske medicine še posebej pozoren, so hemoptiza in več kot tri tedne trajajoči simptomi, ki jih ne moremo zadovoljivo pojasniti:

- kašelj;
- bolečina v prsnem košu ali ramenu;
- dispneja;
- nepojasnjeno hujšanje;
- patološki znaki ob kliničnem pregledu prsnega koša;
- hripavost;
- betičasti prsti;
- znaki, sumljivi za zasevke (nevrolški simptomi, lokalizirane bolečine v kosteh, ki se sčasoma stopnjujejo, bolečine pod desnim rebrnim lokom, sumljive spremembe v podkožju);
- povečane vratne ali supraklavikularne bezgavke;
- znaki paraneoplastičnih sindromov (npr. sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, Hornerjev sindrom, hiperkalcemija, polimiozitis/dermatomiozitis).

Slikovna diagnostika, ki je ZDM praviloma dosegljiva v vseh okoljih, je RTG pljuč, praviloma v anteroposteriorni in stranski projekciji, včasih so potrebne še dodatne projekcije, označevanje mamil, primerjava RTG slike s starejšim oz. predhodnimi posnetki, ki jih ima ZDM praviloma shranjene v dokumentaciji bolnika. Znaki možne maligne spremembe so novonastala lezija ali lezija, ki ob primerjavi zaporednih posnetkov kaže dinamiko rasti, enostranski pleuralni izliv, povečane hilarne/mediastinalne bezgavke, segmentna ali reženjska atelektaza, postobstruktivna pnevmonija.



SODELOVANJE S SPECIALISTI DRUGIH STROK

V primeru suma na raka pljuč je potrebna čimprejšnja napotitev na sekundarni ali na terciarni nivo k specialistu pulmologu, v nekaterih okoljih tudi neposredno k specialistu onkologu. Možnosti e-posveta omogočajo tudi hitro komunikacijo s kliničnim specialistom in konzultacijo v dvomljivih primerih.

Med zdravljenjem je treba vključiti tudi druge zdravstvene strokovnjake: dietetika, fizioterapevta, psihologa, psihiatra, profesorje zdravstvene vzgoje. Interdisciplinarno sodelovanje naj bi se nadaljevalo tudi med potekom zdravljenja.

Komuniciranje z bolnikom in njegovimi svojci je v vseh fazah obravnave raka pljuč izjemno pomembno. Bolnik in njegov ZDM sta in ostajata partnerja pri zdravljenju in njun odnos sloni na dolgoletnem medsebojnem zaupanju.

Na poti zdravljenja ZDM bolnika podpira in motivira. V obravnavo bolnika vključuje ves svoj tim, vključno s kliničnim farmacevtom, patronažno sestro, diplomirano in srednjo medicinsko sestro.

Pogosto je koristno orodje sklic družinskega sestanka oz. družinske konference z namenom seznanjanja družinskih članov z boleznijo, njeno prognozo, optimiziranjem oskrbe bolnika oz. vzpostavljanjem terapevtsko socialne mreže.

ZDM je večkrat tisti, ki mora bolniku in/ali njegovim svojcem prvi sporočiti slabo novico, kar opravi skladno z vsemi svojimi kompetencami in pravili. Bolniku in njegovim pomaga in jih podpira pri prehajanju skozi faze zanikanja, jeze, obtoževanja, pogajanja, resignacije in sprejemanja situacije.

Urejanje formalnosti v zvezi z delazmožnostjo, bolniškim staležem, invalidsko komisijo, delodajalcem in specialistom medicine dela so področja, ki sodijo med kompetence ZDM.

V primerih neuspešnega izida zdravljenja sodeluje tudi pri organizaciji paliativne oskrbe.

Preventiva raka pljuč ZDM nudi veliko možnosti, saj praviloma živi v istem okolju s svojimi bolniki, kar mu nudi in ga zavezuje k dejavnosti v skupnosti. Spodbujanje ne-kajenja že pri mlajši populaciji ter pri ženskah, zlasti pri nosečnicah, je ključno. Prizadevanje za bolj zdravo delovno in življenjsko okolje je v Sloveniji že zarisala ZDM Nevenka Mlinar, ki je v Soški dolini preprečila nadaljnje onesnaževanje pitne vode z azbestom. Zdravnikovo delo v skupnosti vključuje ozaveščanje laične in strokovne javnosti o dejavnikih tveganja in zgodnjem prepoznavanju raka pljuč.

V dvomljivih primerih je potrebno slikanje s CT, nativno ali s kontrastom. CT posnetkov praviloma ZDM ne odčitavamo sami.

ZAKLJUČEK

Zdravnik družinske medicine ima pri raku pljuč pomembno vlogo pri prepoznavanju, diagnosticiranju in usmerjanju bolnika skozi zdravstveni sistem. Jasne klinične poti in smernice so mu pri tem v izjemno pomoč. Zavedanje stopnje ogroženosti svojih bolnikov in natančno zaznavanje sumljivih znakov in simptomov lahko vodi k boljšim izidom zdravljenja, pri katerem ZDM sodeluje kot član interdisciplinarnega tima. Kompetence družinske medicine ga zavezujejo tudi k preventivnim dejavnostim v smislu preprečevanja raka pljuč.

LITERATURA

1. Kokalj-Kokot, Mateja, 2022, Obravnava bolnika s sumom na rakavo bolezen v ambulanti družinskega zdravnika. V : Izbrane teme iz internistične onkologije za zdravnike družinske medicine, Ljubljana, junij 2022 [na spletu]. Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci. Ljubljana : Onkološki inštitut . 2022. p. 10–16. [Dostopano 23 marec 2023].
2. Doubeni CA, Wilkinson JM, Karsen N, Midthun DE. Lung Cancer Screening Guidelines Implementation in Primary Care: A Call to Action. *Ann Fam Med*. 2020 May;18(3):196–201. doi: 10.1370/afm.2541. Erratum in: *Ann Fam Med*. 2020 Sep;18(5):389.
3. Vrankar M s sod. Priporočila za obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Onkološki inštitut: Ljubljana, 2022. dostopno 23. marec 2023 na https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_pljucnim_rakom_2022.pdf.
4. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.
5. Evropska definicija družinske medicine. Dosegljivo 19.03.2023 na https://www.woncaeurope.org/file/3417787c-d00e-4a89-8ce0-4b4c82089d83/Evropska_definicija_druzinske_medicine.pdf



ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V ZGODNJEM STADIJU BOLEZNI - KIRURGIJA

Bogdan Vidmar

POVZETEK

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč. Vodilo kirurškega zdravljenja je dolgoročno preživetje operirancev in dobra kvaliteta življenja, ki jo omogoča predvsem čim boljša ohranitev pljučnega parenhima in telesne zmogljivosti. Standardne pljučne resekcije so lobektomija, bilobektomija, segmentektomija, rokavasta lobektomija in pnevmonektomija. Pri predoperativni pripravi zaradi tveganja za zaplete pri vseh bolnikih opravimo meritev pljučne funkcije, ocenimo delovanje srca in pri bolnikih z visokim tveganjem opravimo tudi obremenitveno testiranje. Minimalno-invazivni kirurški pristopi omogočajo hitrejše okrevanje, prispevajo k lažji kontroli bolečine in celo vplivajo na boljše preživetje operirancev. Nadzor bolečine, respiratorna fizioterapija in zgodnja vrnitev v domače okolje je najboljši način za uspešno rehabilitacijo.

NAMEN

Cilj kirurškega zdravljenja je popolna odstranitev lokalno omejenega tumorja kot dokončno zdravljenje pri bolnikih v stadiju I in II ter kirurška odstranitev pljučnega tumorja v sklopu multimodalnega zdravljenja pri izbranih bolnikih v stadiju III. Bolniki z razsejano boleznijo (stadij IV) niso kandidati za radikalno kirurško zdravljenje.

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč. Petletno preživetje po radikalni odstranitvi (R0) je odvisno od patološkega stadija (pTNM) (Slika 1). Obsežne klinične raziskave so dokazale, da 60-70 % bolnikov s pljučnim rakom stadija pT1N0 preživi 5-letno pooperativno obdobje, približno 80 % operirancev pa to obdobje preživi brez klinično dokazanega recidiva. Med 15 % in 20 % operirancev 5-letnega obdobja po operaciji ne preživi zaradi razlogov, ki niso povezani z napredovanjem zdravljenega NDPR. Zaradi visokega odstotka preživetja je sprva vsak bolnik obravnavan kot kirurški kandidat.

Pri operacijah raka pljuč je potrebno sistemsko upoštevati temeljne onkološke principe:

- Tumorja ne smemo prerezati ali poškodovati - s tem se izognemo izlitju ter zasejanju malignih tumorskih celic. Cilj resekcije je »en-bloc« resekcija priležnih ali infiltriranih struktur, izogibati se je potrebno diskontinuitetni resekciji.
- Ključnega pomena je popolna odstranitev tumorja in priležnega limfatičnega sistema (R0). Na mestih, kjer je tumor v bližini resekcijskega roba, je R0 resekcijo potrebno

potrditi z »ad-hoc« histološkim pregledom (zmrzli rez).

- Odstranjeni preparat je potrebno ustrezno opisati, označiti in orientirati ter s tem omogočiti kvaliteten patohistološki pregled.
- Odstranitev ali vzorčenje vseh dosegljivih oz. najmanj treh mediastinalnih bezgavčnih regij omogočata pravilno določitev patološkega TNM stadija.

Stadij bolezni	Naruke*		Mountain ¹		Rami-Porta ²	
	št. bolnikov	5-letno preživetje (%)	št. bolnikov	5-letno preživetje (%)	št. bolnikov	5-letno preživetje (%)
Stadij I						
T1 N0 (IA)	245	75	511	67	235	58
T2 N0 (IB)	291	57	549	57	817	50
Stadij II						
T1 N1 (IIA)	66	52	78	55	31	66
T2 N1 (IIB)	153	38	288	39	290	42
T3 N0 (IIE)	106	33	87	38	—	—
Stadij III						
T3 N1 (IIIA)	85	39	55	38	389	25
T1-3 N2 (IIIA)	368	15	344	23	—	—
T1-3 N3 (IIIB)	55	0	572	3	138	28
T4 Any N (IIIE)	104	8	458	6	—	—
Stadij IV						
Vel T, M1	293	7	1427	1	27	25

*Naruke T, et al: Prognosis and survival in resected lung cancer based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 96:440, 1988.
¹Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997.
²Rami-Porta R: The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group, Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Lung Cancer 29(Suppl 1):133, 2000.

Slika 1: Preživetje bolnikov po operaciji NDPR glede na patološki stadij je glede na objavljene podatke iz treh različnih obširnih kliničnih raziskav. Ker so bili podatki objavljeni pred letom 2000, je uporabljena predhodna – 7. TNM klasifikacija.

IZBOR BOLNIKOV

Tudi v zdravstvenih centrih, kjer je predoperativna diagnostika in priprava bolnikov na operativni poseg ustrezno organizirana, je zgolj 35 % bolnikov z diagnozo NDPR pripravljenih na kirurški poseg. Poleg stadija raka pljuč je za odločitev za operativni poseg ključnega pomena tudi splošna telesna zmogljivost. Pridružene bolezni ali telesna oslabeleost lahko vplivajo na odločitev ali je tveganje za perioperativne oz. pooperativne zaplete prevelika.

Ocena srčne funkcije pred operativnim posegom

Visok odstotek bolnikov, pri katerih je predvidena pljučna resekcija, ima zaradi številnih škodljivih dejavnikov visoko tveganje za srčnožilne bolezni. V največji meri k temu prispeva dolgoletno kajenje. Retrospektivne analize poročajo, da se s srcem povezani perioperativni zapleti pojavljajo v približno 3 %.

Najpogosteje uporabljeno orodje za oceno tveganja pred pljučno resekcijo, ki ga priporočajo tudi smernice Evropskega združenja za torakalno kirurgijo in Evropsko združenje za



respiratorno medicino (ESTS/ERS), je indeks srčnega tveganja (angl. Revised Cardiac Risk Index, RCRI). RCRI je enostaven, večkrat preverjen in se uporablja pri ocenjevanju tveganja za perioperativne zaplete srčnega izvora: akutni miokardni infarkt, pljučni edem, ventrikularno fibrilacijo oz. primarni srčni zastoj in popolni srčni blok prevajanja.

Test pljučne funkcije in obremenitveni testi pred operativnim posegom

Volumen izdihanega zraka v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in 1 second, FEV1*) je bistveni parameter, ki ga uporabljamo za ovrednotenje tveganja za respiratorne zaplete pri pljučnih resekcijah. Z njim lahko ovrednotimo, koliko predihanega pljučnega parenhima z odprtimi in prehodnimi bronhi je pri bolniku na voljo za izmenjavo plinov. Če ga uporabimo v razmerju s forsirano vitalno kapaciteto ($FEV1/FVC$ – razmerje Tiffeneau), lahko ugotovimo, kolikšen je ta odstotek v primerjavi s celotno forsirano kapaciteto pljuč (FVC). Uporablja se pri odločitvah o potrebi po dodatnem testiranju ali celo pri izločitvi bolnikov, ki za operativni poseg niso primerni. Pri vrednosti nad 80 % pomislekov o operaciji večinoma nimamo.

Difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (angl. *the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, $D_{L,CO}$*) je parameter, ki predstavlja približek alveolarne izmenjave kisika in ima tako kot FEV1 ključno vlogo pri oceni pljučne funkcije pred pljučno resekcijo. Že po letu 1980 so s kliničnimi raziskavami dokazali, da je predoperativna vrednost $D_{L,CO}$ dober neodvisni napovednik perioperativne smrtnosti. Ugotovili so statistično povezavo med nizko vrednostjo predoperativno izmerjene $D_{L,CO}$ in pogostejšimi ponovnimi sprejemi v bolnišnico, slabšo kvaliteto življenja in večjo perioperativno umrljivostjo.

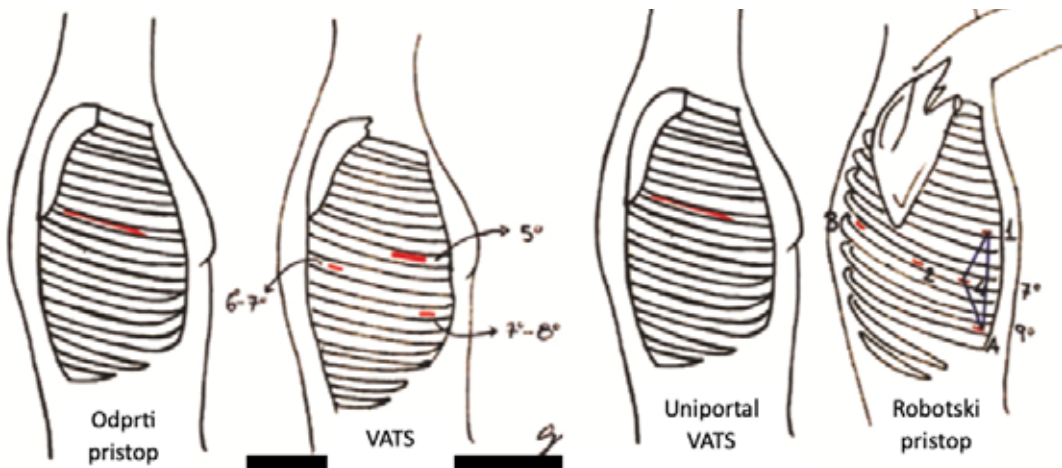
Predvidena pooperativna vrednost (ppo-) vključuje tudi oceno obsega pljučne resekcije, ki je predvidena:

- bolniki s $ppoFEV1$ in $ppoD_{L,CO} > 40\%$ imajo nizko tveganje za hude zaplete;
- bolniki z enim izmed $ppoFEV1$ in $ppoD_{L,CO}$ med 30 in 40 % imajo zmerno tveganje za hude zaplete;
- bolniki s $ppoFEV1$ ali $ppoD_{L,CO} < 30\%$ imajo veliko tveganje za hude zaplete, zato operacija ni smiselna.

Obremenitveni testi predstavljajo odlično orodje za oceno fizične zmogljivosti pri operiranih. Z njimi lahko ocenimo delovanje celotnega kardio-respiratorno-vaskularnega sistema. Med vadbo se v pljučih poveča ventilacija, privzem kisika, izločanje CO₂ in pretok krvi na primerljiv način kot v zgodnjem pooperativnem obdobju po pljučni resekciji, zato lahko že samo z obremenitvenim testiranjem predvidimo, v katerih primerih je verjetnost za zgodnje in pozne pooperativne zaplete višja:

- bolniki z VO_2 maks. $> 75\%$ predvidene vrednosti imajo manj kot 10 % zapletov;
- bolniki z VO_2 maks. $< 40\%$ imajo kar 90 % možnosti za perioperativne zaplete;
- smrtnost bolnikov s $ppoVO_2$ maks. < 10 mL/kg/min je nesprijemljivo visoka;
- varnostni prag za večje pljučne resekcije (vključno s pnevmonektomijo) predstavlja 20 mL/kg/min.

KIRURŠKI PRISTOP



Slika 2: Kirurški pristopi v prsni koš

Kirurški pristopi v prsi koš se lahko razlikujejo med medicinskimi centri. Odvisni so od tehnične opremljenosti in pogosto tudi kirurga operaterja. Dostopi so se v preteklosti dinamično spreminjali, saj je razvoj medicinskih pripomočkov omogočil pljučne resekcije s postopoma vse manjšim rezom. Sprva so se pojavljali dvomi o dolžini operacij, varnosti in onkološki učinkovitosti, vendar so v preteklem desetletju dvome razblinile primerjalne klinične raziskave. Pri lokalno omejeni bolezni lahko dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način z videotorakoskopsko (angl. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*, VATS) ali robotsko operacijo (angl. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*, RATS). Minimalno invazivni posegi povzročijo manjšo pooperativno bolečino, manj perioperativnih zapletov, skrajšajo čas hospitalizacije in rehabilitacije.

Primerljiv rezultat lahko dosežemo tudi skozi anterolateralno torakotomijo (odprti pristop), pri tem pa se lahko izognemo poškodovanju mišice latissimus dorsi, ki povzroča dodatne bolečine in omejitve pri gibljivosti zgornje okončine. Večje reze ali pristope, ki vključujejo sternotomijo, uporabimo pri večjih omejenih tumorjih, kadar zajemajo tudi priležne strukture, kot so prsna stena, centralni bronhi, sprednji mediastinum ali apikalni del prsnega koša (npr. Pancoast tumorji).

PLJUČNA RESEKCIJA

Lobektomija je primerna operacija za odstranitev NDPR, ki je omejen na en pljučni reženj. Bolniki lobektomijo večinoma dobro prenesejo, ob tem pa v prsnem košu ostane dovolj pljučnega parenhima, da v celoti izpolni izpraznjen prostor. Poleg režnja odstranimo tudi hilusni bezgavčni sistem in bezgavke v mediastinumu. Pri tumorjih s premerom ≤ 2 cm (stadija T1aN0 in T1bN0) lahko dosežemo enako dobro ali celo boljše preživetje, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo le prizadeti segment pljuč – anatomsko segmentna resekcija pljuč. Pri tem moramo zagotoviti varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Anatomsko



segmentna resekcija pljuč je metoda izbora tudi pri lezijah gostote mlečnega stekla (angl. *Ground Glass Opacity, GGO*), minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih in situ. V nekaterih primerih pri bolnikih z izrazito emfizematsko spremenjenim pljučnim parenhimom apikalno in tumorjem v zgornjih pljučnih režnjih lahko lobektomija prispeva k minimalnemu zmanjšanju pooperativne pljučne funkcije ali celo izboljšanju – podobno kot pri operacijah za zmanjšanje volumna pljuč (angl. *lung volume reduction surgery, LVRS*).

Težava nastane pri omejenih NDPR tumorjih, ki so centralno locirani (lokacija v bližini pljučnega hilusa), saj je v takšnih primerih resekcija tehnično težje izvedljiva. Z rokavasto lobektomijo lahko odstranimo tudi tumorje, ki vraščajo v centralne bronhe in pljučne arterije, za ohranitev funkcionalnega pljučnega tkiva pa je potrebno napraviti bronhialno ali arterijsko anastomozo. Če dosežemo R0 resekcijo, rokavaste resekcije dokazano niso onkološko inferiorne odstranitvam celotnega pljučnega krila, omogočajo pa višjo kvaliteto življenja v pooperativnem obdobju. Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pnevmonektomija ima tudi nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč. Bolniki po pnevmonektomiji čutijo trajne posledice, zato je priporočljiva le v izjemnih primerih.

ZAPLETI

Pooperativni zapleti so nezaželeni, vendar pa neizogibni sestavni del vseh kirurških posegov. Povezani so z daljšo hospitalizacijo, slabšo ohranitvijo pljučne funkcije in višjim odstotkom smrtnosti. Pojavijo se v zgodnjem (do 30 dni po operaciji oz. obdobje hospitalizacije) ali v poznem pooperativnem obdobju (Tabela 1). Večino zapletov lahko obravnavamo z nekirurškimi oz. interventno-radiološkimi ukrepi. Ključnega pomena je dobra kirurška praksa, k boljšemu izhodu pa bistveno prispeva zgodnja prepoznavna in pravočasno ukrepanje.

Tabela 1: Pooperativni zapleti

Zgodnji pooperativni zapleti	Pozni pooperativni zapleti
<ul style="list-style-type: none">– Krvavitev in hemoptize– Kardiološki zapleti (aritmije, ishemije miokarda, tamponada srca)– Bronho-plevralna fistula– Pljučni zapleti (retenca izmečka, pljučnica, atelektaza)– Ishemija pljučnega parenhima– Zapleti v plevralnem prostoru (empiem, hilotoraks)– Nevrološki zapleti (poškodba freničnega živca, poškodba živca n. recurens)– Okužbe v rani	<ul style="list-style-type: none">– Zapleti v torakalni steni (torakalna kila, kronična bolečina)– Bronho-plevralna fistula– Fibrotoraks– Nerazpetost pljuč in omejena kapaciteta pljuč– Glivična okužba parenhima ali praznega prostora– Torzijski sindrom pljučnega režnja, gangrena, hemoptize– Kronična bolečina, parestezije, hipoestezija– Omejena gibljivost zgornje okončine

OKREVANJE IN ANALGEZIJA

Po-torakotomijska bolečina brez ustrezne oskrbe za bolnika predstavlja hudo obremenitev. Bolečina, ki je povezana s kirurško rano, se z dihanjem večja – intenzivni vdih obremenijo poškodovana tkiva in povzročijo refleksno krčenje ekspiratornih mišic. Izdihi, ki so v normalnih okoliščinah pasivni gibi, hitro postanejo aktivni. Vrednost funkcionalne rezidualne kapacitete se zaradi bolečin zniža, to pa lahko poslabša obstrukcijo malih dihalnih poti, še bolj izrazito pri bolnikih z obstruktivno pljučno motnjo. Boleča toaleta dihalnih poti vodi v pljučne atelektaze, okužbe, neujemanje alveolne ventilacije s perfuzijo ter posledično hipoksijo. Optimalno zdravljenje v prvih dneh je kombinacija intravenske analgetične in področne – večinoma epiduralne in lokalne analgezije. V veliko pomoč nam je tudi apliciranje opiatov s pomočjo odmernih naprav, ki jih delno upravljajo pacienti (angl. *patient controlled analgesia*). Vsak bolnik mora biti vključen v program respiratorne pooperativne fizioterapije. Krajša hospitalizacija v sklopu zgodnje reaktivacije bolnikov (angl. *enhanced recovery after surgery, ERAS*) je sestavljena iz optimalne priprave bolnikov s svetovanjem in ukinitvijo nezdravih razvad (prehabilitacija), ustrezno prehrano, uporabo minimalno invazivnih kirurških tehnik, izogibanju sedativom, tromboprolifakso, optimizacijo analgetičnega zdravljenja, zgodnjo mobilizacijo in ustrezno rehabilitacijo. Sorodnih principov se držimo tudi pri večjih resekcijah.

ZAKLJUČEK

Cilj kirurškega zdravljenja je odstranitev maligne bolezni in ohranitev funkcij, ki omogočajo visoko kvaliteto življenja po operaciji. Za dober rezultat je ključen posamezniku prilagojen interdisciplinarni pristop, strokovnost kirurgov in usklajenost ekip, ki sodelujejo pri pred-, med- in pooperativni zdravniški oskrbi.

LIRTERATURA

1. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1850–5.
2. Vrankar M, Boc N, Kern I, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2022. p. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (118)). Available from: <https://www.onko-i.si/priporocila>
3. Kozower BD, Alexander PG. Surgical management of non-small cell lung cancer. In: Pearson FG, Patterson GA, editors. *Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery.* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. p. 765–80.
4. Bousamra M, Presberg KW, Chammas JH, et al. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(4):965–8.
5. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative Exercise Vo2 Measurement for Lung Resection Candidates: Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):619–25.



6. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):244–9.
7. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):633–9.
8. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9687):379–86.
9. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jan 1;55(1):91–115.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V ZGODNJEM STADIJU BOLEZNI – STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Karmen Stanič

POVZETEK

Stereotaktično obsevanje je natančno obsevanje, pri katerem je doza vsakega posameznega obsevanja in skupna doza zelo visoka, skupno število pa ne presega osem obsevanj. Doza in število frakcij sta odvisna od lege in velikosti tumorja. Na ta način obsevamo inoperabilne bolnike z zgodnjim pljučnim rakom ali tiste, ki operacijo odklonijo. SBRT tehnika omogoča le obsevanje tumorjev, ki so med obsevanjem vidni, ne obsevamo pa ultra-centralno ležečih tumorjev in tistih, ki vraščajo v mediastinalne strukture. V Sloveniji obsevamo s SBRT tehniko od leta 2016. Raziskave kažejo, da lokalne kontrole po 5 letih znašajo preko 90 %, celokupna preživetja pa so po petih letih nekoliko slabša kot za bolnike, ki so operabilni.

UVOD

Lokalno omejeno obliko pljučnega raka odkrijemo pri približno petini bolnikov. V Sloveniji je bil po podatkih Registra raka v letu 2019 v lokalnem stadiju pljučni rak odkrit pri 292 (18 %) bolnikih. V to skupino sodijo tumorji stadija I in II, veliki do 7 cm (T1-T3) in s tumorsko spremenjenimi istostranskimi bezgavkami v intrapulmonalnih, interlobarnih ali hilusnih bezgavkah (N0-N1). Zgodnja oblika pljučnega raka zajema tumorje T1-T3 brez tumorsko spremenjenih bezgavk (N0). Delež teh bolnikov je do 15 %. V tujini se delež bolnikov, odkrit v zgodnjem stadiju, zvišuje v državah, ki so uvedle presejanje pljučnega raka.

Zgodnje oblike pljučnega raka večinoma ne povzročajo simptomov, ki bi bolnika privedli do zdravnika, zato jih pogosto odkrijemo naključno ob predoperativnih pripravah na nek drug kirurški poseg. Primarno zdravljenje teh bolnikov je kirurška resekcija, vendar pa ta zaradi slabe pljučne funkcije, starosti ali pridruženih bolezni pogosto ni možna. V teh primerih ali pa če bolnik operacijo odkloni bolnika lahko obsevamo. Radikalno obsevanje je lahko standardno frakcionirano (30-33 frakcij in doza 60-66 Gy), hipofrakcionirano (višja doza na posamezno frakcijo obsevanja in krajši skupni čas obsevanja) ali stereotaktično obsevanje, ki je za bolnika najbolj ugodno, saj bolnik zaključi zdravljenje v tednu ali dveh.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Za stereotaktično obsevanje pogosto uporabljamo angleško kratico SBRT (stereotactic body radiotherapy), v tujini tudi SABR (stereotactic ablative body radiotherapy).



Stereotaktično obsevanje je natančno obsevanje, pri katerem je doza vsakega posameznega obsevanja in skupna doza zelo visoka. Za obsevanje je potrebna imobilizacija bolnika s posebnimi pripomočki, ki omogočajo čim bolj udobno namestitvev in s tem čim manj premikov med pripravami in samim obsevanjem. Zaradi premikanja pljuč in z njimi tumorja med dihanjem za pripravo na obsevanje posnamemo 4-D CT prsnega koša, pri katerem lahko vidimo premike tumorja v različnih fazah dihanja, kar upoštevamo pri vrisovanju in planiranju. Ob vsakem posameznem obsevanju s posebno tehniko slikanja preverimo ujemanje lege tumorja in načrtovanega obsevalnega polja. Zaradi zahtevnosti postopka priprave in obsevanja je SBRT tehnika primerna za bolnike, ki so zmožni sodelovanja in so v relativno dobrem stanju zmogljivosti. Ker je število obsevanj manjše in je skupen čas zdravljenja skrajšan na do osem dni, je zdravljenje za bolnika bolj prijazno in manj obremenjujoče kot pri standardnem zdravljenju s tridesetimi obsevanji. O dozi na posamezno frakcijo, skupni dozi in številu frakcij se odločamo glede na velikost, lego tumorja in odnos do sosednjih struktur. O zdravljenju vseh bolnikov odločamo na multidisciplinarnem konziliju. Konzilij se lahko odloči, da obsevamo tudi bolnike, pri katerih slaba pljučna funkcija onemogoča diagnostiko in verifikacijo tumorja. Takšne tumorje obsevamo, če izkušen radiolog spremembo na pljučih opredeli po radioloških kriterijih kot maligno, PET/CT preiskava ali dva zaporedna CT pa kažeta na rast tumorja. Obsevamo lahko tudi bolnike, ki operacije ne želijo. Ta tehnika obsevanja pa ni primerna za vse bolnike. Ne moremo obsevati bolnikov, pri katerih se tumorji ne vidijo (so npr. obdani z atelektazo) in ultra-centralno ležečih tumorjev oz. tumorjev, ki vraščajo v mediastinalne strukture. Relativna kontraindikacija je tudi pljučna fibroza, saj je zapletov pri teh bolnikih precej več.

Raziskave so pokazale, da je učinkovitost SBRT obsevanja primerljiva z operacijo, vendar zaenkrat nimamo na razpolago rezultatov študij faze III, ki bi primerjale oba načina zdravljenja. Združeni podatki dveh študij, ki sta se predčasno končali (ROSEL in STARS), kažeta da sta lokalna kontrola in preživetje podobna, vendar je treba upoštevati omejitve tovrstne analize. SBRT lahko primerjamo tudi s standardnim obsevanjem, rezultati raziskav pa so si nasprotujoči. Rezultati randomizirane faze II (SPACE) niso pokazali razlik v času do napredovanja bolezni in preživetju, v randomizirani raziskavi faze III CHISEL pa sta bila lokalna kontrola in preživetje boljše za SBRT.

Rezultati različnih retrospektivnih študij stereotaktičnega obsevanja kažejo na enoletno in dvoletno lokalno kontrolo nad 90 % in celokupno preživetje po enem oziroma dveh letih okrog 80 %. Po 5 letih je možnost lokalnih ponovitev približno 10 %, regionalnih 15 %, 20 % pa je oddaljenih zasevkov. Petletna preživetja kažejo nekoliko slabše rezultate preživetja kot za kirurško zdravljenje in znašajo 40–60 %. Ob upoštevanju, da gre za polimorbidne, inoperabilne bolnike, so rezultati pričakovani.

V Sloveniji s SBRT obsevanjem zdravimo bolnike od aprila 2016. Nedavna analiza obsevanja pri naših bolnikih kaže, da je naša lokalna kontrola odlična, 1-letna 98 %, 2-letna 96 % in 5-letna 96 %.

Tudi stereotaktično obsevanje ima lahko neželene učinke. Pri zdravljenju perifernih tumorjev lahko del prsne stene prejme visoko dozo, kar povzroči poškodbe kože, mehkih tkiv, kosti ali živčevja. Akutne kožne spremembe se običajno pokažejo 3 do 6 tednov po obsevanju in se kažejo kot akutna rdečina, pozneje pa kot hiperpigmentacija in fibroza. Možna je tudi bolečina prsne stene v področju obsevanja, pri visoki dozi na prsno steno pa so možni zlomi reber, ki so običajno asimptomatski, le pri eni tretjini bolnikov je potrebno zdravljenje z analgetiki. Tako kot pri standardnem obsevanju je tudi pri SBRT možen pnevmonitis, še posebej pri bolnikih z okrnjeno pljučno rezervo, vendar je običajno redkejši in blažji.

ZAKLJUČEK

Bolnike z zgodnjim rakom pljuč, pri katerih operativno zdravljenje ni možno ali ga ne želijo, najpogosteje zdravimo s SBRT obsevanjem, pri katerem z enim do osmimi obsevanji bolnik zaključí radikalno zdravljenje. Neželeni učinki so običajno blagi in obvladljivi.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
3. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):807-821.
4. Chang JY, Senan S, Paul M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630-637.
5. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 494-503.
6. Badra EV, Baumgartl M, Fabiano S, et al. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: current standards and ongoing research. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 1930-1949. |



ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Eva Ćirić

POVZETEK

V skupino bolnikov z lokoregionalno napreduvalim rakom pljuč (LRNRP) uvrščamo bolnike brez oddaljenih hematogenih zasevkov in s prisotnimi zasevki v regionalnih bezgavkah ter tiste z bodisi velikimi primarnimi tumorji ali pa takšnimi, ki vraščajo v pomembne torakalne organe. Pred pričetkom zdravljenja je zelo pomembna dobro opravljena diagnostika, ki zanesljivo opredeli TNM stadij bolezni. LRNRP je pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez komorbiditet, ki pomembneje okvarjajo organe, potencialno ozdravljiva bolezen, če le obseg bolezni ni prevelik. Pri takih bolnikih se tako odločamo za radikalno zdravljenje, ki lahko vključuje kirurgijo, obsevanje in različne vrste sistemskega zdravljenja, kot so kemoterapija, imunoterapija ter tarčna zdravila. Pri bolnikih, pri katerih radikalno zdravljenje ni možno, prihaja v poštev sistemskega zdravljenja kot pri metastatskih bolnikih in/ali paliativno obsevanje. Zdravljenje bolnikov z drobnoceličnim LRNRP se razlikuje od zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim LRNRP predvsem v tem, da nikoli ne vključuje kirurgije, da od sistemskega zdravljenja v poštev prihaja le kemoterapija ter v tem, da se po uspešno zaključenem zdravljenju s kemoradioterapijo odločamo še o profilaktičnem obsevanju celotnih možganov, saj drobnocelični rak pljuč zelo pogosto zaseva v možgane.

UVOD

Bolniki z lokoregionalno napreduvalim rakom pljuč predstavljajo heterogeno skupino bolnikov, pri katerih se je bolezen že razširila v bližnjo okolico, vendar ostaja omejena na prsni koš in so brez znanih hematogenih zasevkov v oddaljene organe (M0 po TNM klasifikaciji). Mednje sodijo vsi bolniki z zasevki v regionalnih bezgavkah (intrapulmonalnih, lobarnih, hilusnih, mediastinalnih in supraklavikularnih) ne glede na obseg primarnega tumorja (T stadij po TNM klasifikaciji) in bolniki s primarnim tumorjem v stadiju T4 po 8. TNM klasifikaciji (velikost nad 7 cm, vraščanje v mediastinalne organe, prepono ali vretenca, oz. s satelitsko lezijo v sosednjem režnju istega krila pljuč) ne glede na prizadetost regionalnih bezgavk (N stadij po TNM klasifikaciji).

Kadar je bolnik z LRNRP v dobrem stanju zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča, pristopimo k zdravljenju radikalno, to pomeni s ciljem ozdravitve. Zdravljenje je največkrat multimodalno, kar pomeni, da vključuje eno od kombinacij obsevanja, kirurgije in sistemske terapije, občasno pa tudi vse troje. Pred odločitvijo o zdravljenju je pomembna dobro opravljena diagnostika, ki poleg natančne funkcionalne ocene bolnika in CT preiskav vključuje tudi

PET/CT preiskavo ter dobro zamejitev bolezni v mediastinumu, za kar je pogosto potrebna uporaba endobronhialnega ultrazvoka (EBUZ), ki omogoča punkcijo bezgavk, ali pa celo kirurška mediastinoskopija. Po opravljeni diagnostiki odločitev o zdravljenju sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, kjer poleg diagnostikov sodelujejo še torakalni kirurg, onkolog radioterapevt in onkolog internist.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Kirurško zdravljenje

Pri odločitvi za kirurško zdravljenje je prvi pogoj vedno zadostna kardiopulmonalna rezerva bolnika. Kadar je temu zadoščeno, kirurško zdravljenje predlagamo bolnikom z operabilnimi tumorji in zasevki v prvih redih regionalnih bezgavk (N1 regije po 8. TNM klasifikaciji). Med N1 bezgavke uvrščamo intrapulmonalne, lobarne in hilusne bezgavke. Operacijo predlagamo tudi nekaterim bolnikom z zasevki v N2 bezgavčnih regijah. Med N2 bezgavke uvrščamo vse ipsilateralne mediastinalne bezgavke in subkarinalne bezgavke. Ni še povsem jasno, pri katerih bolnikih z N2 boleznijo ponuja kirurško zdravljenje boljše možnosti za dober izhod kot zdravljenje s kemoradioterapijo, saj raziskav, ki bi docela naslovile to vprašanje, zaenkrat še ni. Največkrat se za kirurško zdravljenje odločamo pri bolnikih z manjšimi zasevki v le eni regiji mediastinalnih bezgavk, predvsem kadar je možno v celoti odstraniti tumor s posegom do obsega lobektomije. Pri bolnikih z zasevki v N3 bezgavčnih regijah se za operacijo ne odločamo. Med N3 bezgavke uvrščamo kontralateralne hilusne in mediastinalne bezgavke ter vse supraklavikularne bezgavke.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje po operaciji ali pred njo

Po operaciji vsem bolnikom z zasevki v bezgavkah in/ali tumorjem večjim od 4 cm, ki so za to sposobni, predlagamo še dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, ki podaljša 5-letno preživetje za 4 do 5 %. Redkeje se pri operabilnih bolnikih odločimo za predoperativno kemoterapijo, ki sicer prav tako zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in to v podobnem obsegu kot pooperativna kemoterapija.

V zadnjih letih je v teku več študij z dopolnilnim zdravljenjem pred in po operaciji z novejšimi zdravili iz skupine imunoterapije in tarčnih zdravil. Zaenkrat lahko nekaterim bolnikom z mutacijami v genu EGFR po operaciji priporočamo dopolnilno zdravljenje s tirozin-kinaznim inhibitorjem osimertinibom in nekaterim bolnikom brez mutacij v genih za EGFR in ALK po operaciji in dopolnilni kemoterapiji še zaviralec imunskih kontrolnih točk atezolizumab. Obe zdravili pomembno zmanjšata tveganje za ponovitev bolezni.

Pooperativno in predoperativno obsevanje

Pooperativno obsevanje (PORT) predlagamo bolnikom z nepopolno mikroskopsko ali makroskopsko kirurško resekcijo (R1, R2). Če je bolnik sposoben, prejme pred ali sočasno s PORT tudi kemoterapijo.



Za predoperativno KT/RT se praviloma vedno odločimo pri bolnikih s Pancoastovimi tumorji (tisti, ki zajemajo 1. rebro in rastejo preko zgornje aperture prsnega koša v okolna tkiva), saj precej povečuje možnost popolne resekcije tumorja in izboljšuje preživetje teh bolnikov. Za predoperativno KT/RT se občasno odločimo tudi pri bolnikih z N2 boleznijo in/ali večjimi primarnimi tumorji, ki so mejno operabilni.

Zdravljenje z radikalno kemoradioterapijo

Radikalna KT/RT na osnovi platine predstavlja najoptimalnejše zdravljenje za bolnike z nedrobnoceličnim LRNPR, ki niso kandidati za operacijo. Kemoterapijo lahko bolniki prejmejo pred ali sočasno z obsevanjem. Boljši izhod zdravljenja omogoča sočasna kemoterapija (4,5 % boljše 5-letno preživetje), ki pa je bolj toksična in tako primerna za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti. Bolniki s kontraindikacijami za kemoterapijo in večina starostnikov prejme le radikalno obsevanje, kadar seveda obseg bolezni in njihovo stanje zmogljivosti to dopušča.

Radikalno obsevanje LRNPR poteka s konvencionalno frakcionacijo. To pomeni, da je za doseganje radikalne doze potrebnih okrog 30 frakcij oz. okrog 6 tednov obsevanja. Neželeni učinki KT/RT obsegajo tipične neželene učinke zdravljenja s citostatiki (penije, slabost, utrujenost, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, alopecija ipd.) in pa neželene učinke, ki so posledica obsevanja prsnega koša. Od teh je najpogostejši radioezofagitis, ki lahko ovira hranjenje, ter radiodermatitis, ki je običajno blag in razen vlažilnega mazila ne zahteva drugih ukrepov. Obe težavi običajno v nekaj tednih po zaključenem obsevanju v večji meri izzvenita. Redkejši neželeni učinek obsevanja prsnega koša je radiopnevmonitis, ki lahko nastopi že ob zaključku ali pa celo nekaj tednov in celo mesecev po zaključenem obsevanju. Kaže se s suhim kašljem, zadihanostjo, lahko s subfebrilnimi temperaturami in kadar doseže višjo stopnjo, lahko ogroža bolnikovo življenje. V teh primerih je indicirano nekajtedensko zdravljenje s kortikosteroidi. Kljub temu pnevmonitis včasih napreduje v postobsevalno pljučno fibrozo, ki lahko pomembno okrni bolnikovo kvaliteto življenja.

Bolnikom z nedrobnoceličnim LRNRP brez nekaterih mutacij (EGFR, ALK itd.) in brez progressa bolezni po zaključeni radikalni KT/RT ter z izraženostjo PD-L1 molekularnega označevalca več kot 1 % priporočamo enoletno dopolnilno zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk durvalumabom. Raziskava, ki je preverjala tovrstno zdravljenje, je pokazala kar 10 % izboljšanje 5-letnega preživetja s tem pristopom. Tarčna zdravila zaenkrat nimajo vloge v zdravljenju v kombinaciji s KT/RT, so pa tudi na tem področju v teku raziskave, ki bodo morda v prihodnosti to prakso spremenile.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DROBNOCELIČNIM LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Drobnocelični rak pljuč je visokomaligna neoplazma, ki jo le redko odkrijemo v stadiju, ko še ni zasevkov v regionalnih bezgavkah. Tako je velika večina omejenih oblik te bolezni (brez oddaljenih zasevkov – M0) odkrita v lokoregionalno napredovalnem stadiju.

Podobno kot pri nedrobnoceličnem LRNRP se tudi tukaj odločamo za radikalno zdravljenje z namenom ozdravitve pri vseh bolnikih, ki so v zadovoljivem stanju zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča. Kirurgija pri teh bolnikih nima vloge. Osnovo radikalnega zdravljenja predstavlja kemoterapija v sestavi etopozid/platina v kombinaciji s sočasnim radikalnim obsevanjem, ki poteka podobno kot pri nedrobnoceličnem LRNRP. Drobnocelični rak je praviloma močno kemo- in radio-senzitivna bolezen, zato se simptomi pogosto kmalu po pričetku zdravljenja izboljšajo. Kadar bolnik kemoterapije ne more prejeti, pa radikalno zdravljenje ni možno, saj zaradi agresivne biologije teh tumorjev vedno prej ali slej pride do oddaljenih zasevkov. V teh primerih se največkrat odločimo za paliativno obsevanje z namenom lajšanja ali odložitve simptomov.

Profilaktično obsevanje celotnih možganov

Drobnocelični rak pljuč pogosto zaseva v možgane, zato pri vseh bolnikih po zaključeni radikalni KT/RT opravimo še MR glave. Kadar zasevkov ne najdemo, bolnikom priporočamo profilaktično obsevanje celotnih možganov, ki dokazano zmanjša pojavnost možganskih zasevkov in izboljša preživetje. Tovrstno zdravljenje lahko povzroča kronično nevrotoksičnost (tudi v smislu kognitivnega upada), zato odločitev o zdravljenju skrbno pretehtamo z bolnikom, ki ga pred tem podrobno seznanimo s pričakovano dobrobitjo in tveganji.

Paliativno zdravljenje bolnikov z lokoregionalno napredovalim rakom pljuč

Kadar zaradi obsega bolezni v prsnem košu radikalno lokalno zdravljenje ni možno, se bolnike zdravi po principih za metastatsko bolezen. Če bolnik za sistemsko zdravljenje ni sposoben, se pogosto odločimo za paliativno obsevanje. To še posebej prihaja v poštev, kadar bolezen povzroča simptome (utesnitev bronha, hrbtenjače, sindrom zgornje vene kave, bolečina, pritisk na požiralnik, hemoptize ipd.). Pri paliativnem obsevanju uporabljamo nižjo obsevalno dozo in manjše število frakcij. Neželenih učinkov je tako bistveno manj.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje LRNRP je pogosto zahtevno in vključuje agresivne lokalne pristope, kot je kirurgija in radikalno obsevanje, različne vrste sistemskega zdravljenja, pri drobnoceličnem raku pa še profilaktično obsevanje možganov. Če je le možno, je namen zdravljenja ozdravitev, zato je v prvi vrsti pomembna dobra diagnostika z natančno opredelitvijo TNM stadija, nato pa skrbno pretehtana odločitev o najbolj primernem zdravljenju, ki jo sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

LITERATURA

1. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Oktober 2022, dostop na: www.onko-i.si/priporocila



2. Remon J, Soria JC, Peters S; Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1637-1642.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NSCLC v2.2023, dostop na: www.nccn.org

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – KEMOTERAPIJA

Mojca Unk

POVZETEK

Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka zbolelo okoli 1600 in umrlo preko 1200 ljudi, kar uvršča pljučni rak v enega izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletna preživetja so slaba (okoli 20 %), preživetje pa je odvisno od razširjenosti obolenja. Polovico bolnikov odkrijemo v obdobju, ko je bolezen že razsejana in s tem neozdravljiva. Eno od možnosti zdravljenja pljučnega raka predstavlja sistemsko zdravljenje in enega od treh stebrov predstavlja kemoterapija (preostala dva sta tarčna terapija in zaviralci imunskih nadzornih točk). Kemoterapija podaljša preživetje bolnikov tako pri omejeni bolezni, kjer se uporablja perioperativno, kot pri lokalno napredovali bolezni, kjer se uporablja sočasno z obsevanjem in seveda tudi pri razsejani bolezni, kjer še vedno predstavlja pomembno modaliteto zdravljenja. Kemoterapijo uporabljamo kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z zaviralci nadzornih točk.

KEMOTERAPIJA

Pred ero kemoterapije je bilo povprečno celokupno preživetje (OS) razsejanega pljučnega raka ob najboljši podporni oskrbi le 2 do 4 mesece. Čeprav so se v 70. letih prejšnjega stoletja za zdravljenje pljučnega raka uporabljale prve generacije kemoterapevtikov, vključno z metotreksatom in doksorubicinom, je bila klinična korist zelo skromna. Bistvena dobrobit kemoterapije za preživetje bolnikov s pljučnim rakom se je pokazala šele po razvoju in uvedbi platine in citostatikov nove generacije, vključno s taksani, vinorelbinom in gemcitabinom v 80-ih in 90-ih letih prejšnjega stoletja. Prelomna metaanaliza kliničnih raziskav, ki jo je leta 1995 izvedla skupina za sodelovanje pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka, je pokazala, da je kemoterapija na osnovi platine bistveno izboljšala OS v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (delež 1-letnega preživetja 15 % proti 5 %). Poleg tega je kemoterapija na osnovi platine pokazala boljšo učinkovitost v primerjavi s shemami brez platine ali z monoterapijo. Klinična raziskava, ki je primerjala štiri različne kombinacije na osnovi platine in citostatikov nove generacije (dvojčki s platino) pri napredovalem nedrobnoceličnem raku pljuč, je pokazala, da se preživetje med različnimi shemami ni razlikovalo, mediano OS je bilo 7,9 meseca; dobro stanje zmogljivosti (ECOG 0 ali 1) pa je bilo pomembno povezano z boljšim preživetjem. Glede na to raziskavo so bile kombinacije platine in navedenih citostatikov nove generacije priporočene kot prvi izbor zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč ne glede na histologijo tumorja.



V začetku leta 2000 je bil uveden pemetreksed kot še en citostatik nove generacije z dokazano učinkovitostjo pri pljučnem raku. Pokazal je izrazito klinično dobrobit pri neploščatoceličnem podtipu, s čimer je potrdil, da je tudi histologija pomembna pri odločitvi glede sistemskega zdravljenja pljučnega raka.

Nove oblike zdravil, ki omogočajo učinkovitejši transport citostatikov po telesu, kot na albumin vezani nanodelci paklitaksela (nab-paklitaksel), so po letu 2010 prav tako pokazali dodatne klinične koristi v smislu učinkovitosti in prenašanja ter bili odobreni kot nove možnosti zdravljenja pljučnega raka.

V zadnjih letih so kombinirani pristopi, ki temeljijo na kombinaciji kemoterapije in zaviralcev imunskih nadzornih točk, pokazali še dodatno izboljšanje OS v primerjavi s samo kemoterapijo.

SOPOJAVI KEMOTERAPIJE

Neželeni učinki, ki lahko spremljajo kemoterapijo, so različni. Odvisni so od vrste citostatika in so posledica mehanizma delovanja citostatika (celični strupi). Ni nujno, da so neželeni učinki sploh izraženi. Jih pa pričakujemo in poskušamo že vnaprej preprečiti oziroma vsaj omiliti z dobrim podpornim zdravljenjem. Neželeni učinki so lahko splošni (splošna oslabeledost) ali pa lahko prizadenejo katerikoli organski sistem: prebavila (slabost, bruhanje, izguba apetita, sprememba zaznave okusa in vonja, zaprtje, driska), kožo in sluznice (vnetje sluznic, kožne spremembe, izguba las, spremembe nohtov), kostni mozeg (in s tem povečano dovzetnost za okužbe, slabokrvnost, nagnjenje h krvavitvam), mišice in sklepe (bolečine). Citostatiki lahko prizadenejo tudi delovanje jeter, pljuč in ledvic. Neredke so tudi psihične težave, kot so strah, depresija, motnje spomina in koncentracije. Večina neželenih učinkov po prekinitvi uporabe citostatika, z ali brez podpornega zdravljenja, s časom izzveni.

ZAKLJUČEK

Bolniki z rakom pljuč so lahko med svojo boleznijo zdravljeni tudi s kemoterapijo. Pred odkritjem zaviralcev imunskih nadzornih točk in tarčne terapije je bila kemoterapija edina možnost sistemskega zdravljenja, ki je podaljšala preživetje bolnikov ne glede na stadij. Danes ima vlogo predvsem v kombiniranemu zdravljenju z zaviralci nadzornih točk pri razsejani bolezni, kot samostojno zdravljenje pa je v uporabi še pri zgodnjem in lokalno napredovalem raku pljuč.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.

3. Karnofsky DA. Chemotherapy of neoplastic disease; agents of clinical value. *N Engl J Med.* 1948;19;239(8):299-305.
4. Rockswold GL, Ramsey HE, Buker GD. The results of treatment of lung cancer by surgery, radiation and chemotherapy at a USPHS hospital. *Mil Med.* 1970;135(5):362-8.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311(7010):899-909.
6. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2926-36.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092.
10. Šeruga B. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka: kaj morate vedeti? 4. ponatis 2. izd. iz leta 2014. - Ljubljana: Onkološki inštitut, 2021.



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Nina Turnšek

POVZETEK

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) predstavljajo pravo revolucijo v sistemskem zdravljenju raka pljuč in so v zadnjem desetletju korenito spremenili standardno zdravljenje teh bolnikov. Prepričljivo dobrobit s podaljšanjem preživetja so sprva izkazali kot samostojno zdravljenje pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki je napredoval po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine. Kmalu zatem je sledil njihov premik v prvi red zdravljenja razsejane bolezni najprej kot samostojno zdravljenje, nato pa še v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in tudi kot kombinirana imunoterapija dveh ZINT. Korenito so spremenili tudi obravnavo bolnikov z NDRP v zgodnejših stadijih bolezni, predvsem lokalno napredovale oblike, še posebej veliko obetajo v perioperativnem obdobju. Imunoterapija z ZINT se pri raku pljuč uporablja kot monoterapija, kot kombinacija s kemoterapijo z ali brez zaviralca angiogeneze oziroma kombinacija dveh različnih ZINT.

ZINT V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Pred ero imunoterapije z ZINT je bilo povprečno celokupno preživetje bolnikov z razsejanim rakom pljuč brez molekularnih označevalcev, torej zdravljenih le s kemoterapijo na osnovi platine, skromno, okrog 12-14 mesecev. Leta 2015 je nivolumab prvi izkazal statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom pri bolnikih z razsejanim NDRP za okrog 3 mesece, tako neploščatoceličnim kot tudi ploščatoceličnim, ki so napredovali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo s platino. Zelo podobno učinkovitost sta zatem izkazala še pembrolizumab pri bolnikih z NDRP PD-L1 ≥ 1 % in atezolizumab pri bolnikih z NDRP ne glede na PD-L1 status. Vsi trije ZINT so bili hitro odobreni in so ključno spremenili obravnavo bolnikov v drugem redu systemskega zdravljenja. Učinkovitost ZINT v drugem redu zdravljenja potrjujejo tudi podatki petletnih preživetij, kjer pembrolizumab potroji 5-letno preživetje v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom (iz 8,2 na 25 %) pri bolnikih z visoko izraženo PD-L1. Podobno izvrstni so tudi 5-letni podatki za nivolumab, ki v primerjavi z docetakselom petkrat podaljša celokupna preživetja (iz 2,6 % na 13,4 %).

Hitro po prihodu v drugi red zdravljenja se je pembrolizumab izkazal za bolj učinkovitega in bolj varnega v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine v prvem redu zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP in visoko izraženo PD-L1 ≥ 50 %. S podaljšanjem celokupnega preživetja teh bolnikov za več kot leto dni (iz 13,6 na 26,3 mesece) je po dolgih desetletjih

postal nov standard zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP z visoko izraženostjo PD-L1 nad 50 %. Kombinacija kemoterapije na osnovi platine in imunoterapije s pembrolizumabom je prinesla dodatno izboljšanje preživetja v primerjavi s samo kemoterapijo pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim kot tudi ploščatoceličnim rakom pljuč. Dobrobit kombinacije v povprečju podaljša srednje celokupno preživetje za leto dni v primerjavi s samo kemoterapijo in predstavlja nov standard zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP v prvem redu zdravljenja. Dodatno možnost za bolnike v izjemno dobrem stanju splošne zmogljivosti predstavljata kombinacija kemoterapije s platino in dveh ZINT nivolumaba in ipilimumaba ter kombinacija atezolizumaba s kemoterapijo s platino ter antiangiogenim zdravilom bevacizumab.

Dodatek imunoterapije z ZINT atezolizumabom in durvalumabom h kemoterapiji s platino in etopozidom je značilno dobrobit v podaljšanju celokupnega preživetja okrog 2 mesecev prinesel tudi bolnikom z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč in tako po treh desetletjih spremenil standard obravnave tudi pri tej podvrsti raka pljuč.

Priključitev durvalumaba v trajanju enega leta po zaključenem radikalnem zdravljenju lokalno napredovalega NDRP s sočasno kemoterapijo in radioterapijo je drastično izboljšal celokupno preživetje teh bolnikov v povprečju za 12 mesecev in prav tako postal nov standard za bolnike z lokalno napredovalim NDRP s PD-L1 ≥ 1 %.

Zaviralci imunskih nadzornih točk so prinesli spremembo tudi v standardnem dopolnilnem zdravljenju po predhodnem radikalnem kirurškem zdravljenju in dopolnilni kemoterapiji pri bolnikih z NDRP in visokim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na ≥ 50 % tumorskih celic in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Še večjo dobrobit pa dodatek ZINT h kemoterapiji na osnovi platine obeta v predoperativnem obdobju.

S strani mednarodnih regulatornih agencij so za zdravljenje raka pljuč trenutno odobrene tri skupine ZINT, in sicer zaviralci PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), zaviralci PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) in zaviralec CTLA-4 (ipilimumab). Vsi ZINT so v Sloveniji del standardne klinične obravnave bolnikov z rakom pljuč.

NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Pri zdravljenju z ZINT govorimo o tako imenovanih imunsko pogojenih neželenih učinkih (NU), ki so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema in v veliki meri posnemajo avtoimunska vnetja. Najpogosteje se pojavijo povprečno 10 tednov po začetku zdravljenja, vendar ta čas variira od pojava NU že po eni sami aplikaciji do tega, da se NU pojavijo še nekaj mesecev po zaključenem zdravljenju z ZINT. Prizadenejo lahko katerikoli organ ali tkivo v telesu. Med najpogostejše štejemo kožne spremembe, motnje v delovanju endokrinega sistema, gastrointestinalno toksičnost. Večinoma so neželeni učinki ZINT blage do zmerne stopnje, manj pogosto so resni imunsko pogojeni neželeni učinki, ki pa lahko vodijo tudi v smrtne izide (pulmološki NU, nevrološki NU, kardiološki NU). Kombinacija dveh ZINT



(nivolumab in ipilimumab) ima v povprečju večji delež resnih imunsko pogojenih NU, prav tako več prekinitev zdravljenja. Pri kombinaciji ZINT s kemoterapijo je možnost pojava NU prav tako večja, predvsem na račun NU kemoterapije.

ZAKLJUČEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk je v zadnjih osmih letih drastično izboljšala preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč in se vpleta v zdravljenje že praktično vseh stadijev raka pljuč. Njeno učinkovitost in varnost potrjujejo tudi dolgotrajni podatki, predvsem pa navdušuje možnost zelo dolgotrajnih zazdravitev pri približno petini bolnikov z razsejano obliko bolezni.

LITERATURA

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
6. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718-1732.
7. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723-733.
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al.; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.

11. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
12. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909-1924.
13. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al.; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229.
14. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-1939.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
16. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al.; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-1357.



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – TARČNO ZDRAVLJENJE

Rok Devjak

POVZETEK

Sistemsko zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) je odvisno od različnih biooznačevalcev. Za izbiro sistemskega zdravljenja NDRP, ki nima ploščatocelične patohistologije danes potrebujemo molekularnogenetsko analizo. Le-ta nam poda informacijo ali ima NDRP morebitno genetsko alteracijo, za katero že imamo razvito tarčno obliko zdravljenja. Poznamo naslednje prediktivne molekularne alteracije: mutacije v genih EGFR, MET, BRAF, KRAS ter preureditve v genih ALK, ROS1, RET, NTRK in še druge. Skupna lastnost tarčnih zdravil pri NDRP je, da so visoko učinkovita, v peroralni obliki in da nudijo dobre možnosti dolgotrajnih zazdravljenj napredovale bolezni, ob tem pa je tveganje za hude neželene učinke nizko, kar celokupno vodi v dobro kvaliteto življenja.

UVOD

V zadnjih 15 letih je zdravljenje razsejanega NDRP močno napredovalo, še posebej v skupini NDRP, ki imajo izraženo onkogeno alteracijo, katero lahko usmerjeno zdravimo s tarčnimi zdravili. Število alteracij za katere imamo na voljo tarčno zdravljenje (t. i. NDRP z izraženimi prediktivnimi molekularnimi označevalci), se iz leta v leto viša. Demografsko se tovrstne alteracije pojavijo pogosteje pri mlajših bolnikih in nekadilcih.

DOLOČANJE PREDIKTIVNIH MOLEKULARNIH OZNAČEVALCEV

Za določanje prediktivnih genskih alteracij uporabljamo različne metode, vključujoč: imunohistokemija (IHC), verižne reakcije s polimerazo (PCR), fluorescentna hibridizacija (FISH) in metoda sekvenciranja naslednje generacije (NGS). V Republiki Sloveniji se refleksno določajo prediktivne alteracije z metodo NGS pri vseh neploščatoceličnih NDRP, ne glede na stadij bolezni.

Vrste genskih alteracij, njihova pogostnost in tarčna zdravila

- Mutacije EGFR: 10 – 15 % neploščatoceličnih NDRP. Tirozin kinazni inhibitorji (TKI) proti EGFR: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib.
- Preureditve ALK: 4 - 7 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti ALK: krizotinib, ceritinib, brigatinib, alektinib, lorlatinib.
- Mutacije MET (ekson 14): 2 - 4,5% neploščatoceličnih NDRP. TKI proti MET: tepotinib.
- Mutacije BRAF (kodon V600E): 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti BRAF: dabrafenib/trametinib.

- Preureditve ROS1: 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti ROS1: krizotinib, entrektinib.
- Preureditve NTRK: 0,1% neploščatoceličnih NDRP. TKI proti NTRK: entrektinib, larotrektinib.
- Preureditve RET: 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti RET: pralsetinib, selperkatinib.
- Mutacije KRAS (kodon G12C): 10 – 15 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti KRAS: sotorasib.
- Mutacije (insercije) EGFR (ekson 20): 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. Monoklonsko protitelo amivantamab.

LASTNOSTI TARČNIH ZDRAVIL IN NJIHOVA UČINKOVITOST

Celokupno gre za zdravila, ki so visoko učinkovita tako glede celokupnega odgovora na zdravljenje kot tudi časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja. Zaradi svojega varnostnega profila in načina jemanja so možnost zdravljenja tudi za skupine bolnikov, ki ne bi bili primerni za druge oblike sistemskega zdravljenja.

Ključno je, da so pri bolniku z razsejanim neploščatoceličnim NDRP določeni prediktivni molekularni označevalci pred samim začetkom prvega sistemskega zdravljenja, saj je le tako lahko zdravljenje bolezni ustrezno personalizirano z namenom doseganja najboljših rezultatov zdravljenja.

LITERATURA

1. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, Ljubljana 2022 (elektronska izdaja)



PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Maja Ebert Moltara

POVZETEK

Pljučni rak je zelo pogosto odkrit šele v napredovali fazi in je zato velikokrat neozdravljiv. Bolniki s pljučnim rakom imajo sočasno tudi številna druga pridružena stanja in obolenja, ki jim znižujejo kvaliteto in dolžino življenja. Paliativna oskrba, katere namen je zagotavljati celostno in neprekinjeno podporo bolniku (in bližnjim) skozi vsa obdobja življenja z neozdravljivo boleznijo, je zato za njih ključnega pomena. Cilj je zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva. Izvajanje paliativne oskrbe v našem okolju je dvonivojsko – osnovna in specializirana paliativna oskrba. Izvajalci osnovne paliativne oskrbe so družinski zdravniki s svojimi timi in zdravniki v zdravstvenih institucijah z osnovnimi znanji iz paliativne oskrbe. Specializirano paliativno oskrbo zagotavljajo za to delo dodatno izobraženi timi. Za kakovostno izvajanje posamezniku prilagojene paliativne oskrbe je pomembno dobro povezovanje obstoječih struktur s področja zagotavljanja paliativne oskrbe v posamezni regiji. Pri tem ima pomembno povezovalno vlogo koordinator paliativne oskrbe, ki bolniku omogoča optimalno oskrbo v danem času in kraju glede na njegove trenutne potrebe.

UVOD

Pljučni rak je bolezen, ki je zaradi svoje narave zelo pogosto odkrita šele v napredovali fazi, ko ozdravitev ni več možna. Pogosta značilnost bolnikov s pljučnim rakom so tudi številna pridružena stanja in obolenja, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, slaba prehranjenost, kajenje ... Zaradi tega imajo bolniki s pljučnim rakom nekatere simptome pogosteje izražene, kot je to pri drugih bolnikih z rakom. Vse to vpliva na kakovost in dolžino življenja.

Paliativna oskrba je obravnava bolnikov z resnim bolezenskim stanjem. Temelji na oceni trenutnega stanja, oceni prognoze ter specifičnih potreb bolnika in njihovih bližnjih. Njen glavni namen je zmanjševanje trpljenja, izboljševanje kvalitete življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika. To lahko dosežemo z zgodnjim odkrivanjem, oceno in ustrezno obravnavo bolečine ter drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Simptomi, ki jih pogosto opazimo pri bolnikih s pljučnim rakom, so kašelj, občutek težkega dihanja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija ...

BOLNIK Z RAKOM PLJUČ

Vsak bolnik z novo odkritim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, kjer se skupina strokovnjakov opredeli glede najbolj optimalne obravnave posameznika. Kadar gre za neozdravljive rake, obravnava lahko predvideva različne kombinacije specifičnih terapij, sprva z/brez sočasne paliativne oskrbe ali pri zelo napredovali obliki ali slabemu splošnem stanju bolnika lahko samo paliativna oskrba. Potrebo po vključitvi paliativnega pristopa lahko opredeli zdravnik specialist, ki bolnika že zdravi s specifično onkološko terapijo ali zdravnik družinske medicine, ki bolnika spremlja v poteku bolezni. V državah s sodobno zdravstveno organizacijo ocenjujejo, da 80–90 % bolnikov potrebuje osnovno paliativno oskrbo, le v 10–20 % pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.

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

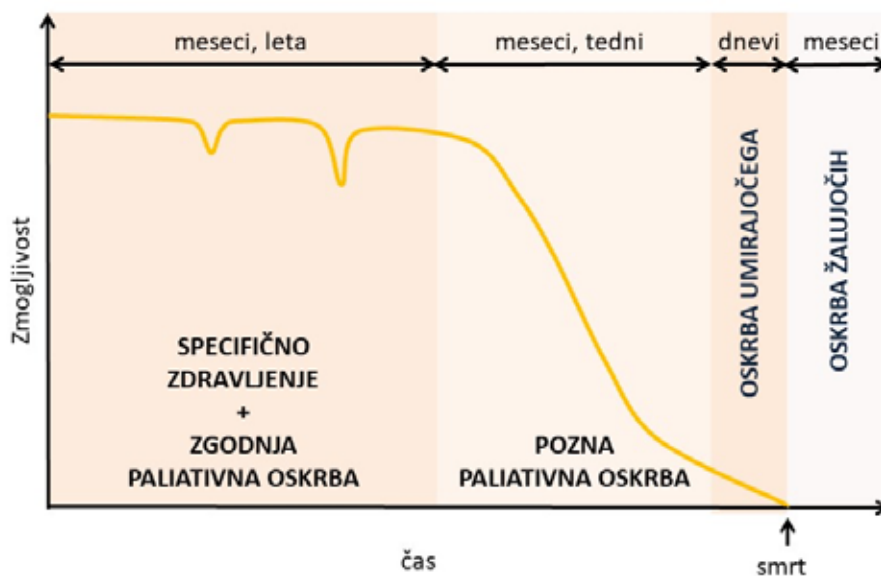
Specializirano paliativno oskrbo pa zagotavljajo timi z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in delujejo znotraj bolnišnic (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali izven njih v obliki mobilnih paliativnih timov.

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo, ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi (uporaba opiatov, anksiolitikov, kortikosteroidov ...) in ne-medikamentoznimi ukrepi (odprtje okna, rahel veter, položaj telesa ...). Primer reverzibilnega vzroka težkega dihanja je plevralni izliv, ki ga lahko razrešimo z izpraznilno punkcijo. Primer ireverzibilnega vzroka težkega dihanja pa so difuzne metastaze v pljučnem tkivu, kjer na simptom vzročno ne moremo vlivati, lahko pa ga lajšamo z medikamentoznimi in ne-medikamentoznimi ukrepi.

Priporočila za lajšanje najpogostejših simptomov v paliativni oskrbi pri bolnikih z rakom pljuč so izšla letos v okviru publikacije Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji – temeljni pojmi in usmeritve paliativne oskrbe in priporočila za obvladovanje simptomov, ki je prosto dosegljiva tudi na spletu.

OBDOBJA PALIATIVNE OSKRBE

Obdobje paliativne oskrbe je pri bolnikih različno dolgo in ga delimo v štiri obdobja: obdobje zgodnje paliativne oskrbe, obdobje pozne paliativne oskrbe, obdobje umiranja in obdobje žalovanja.



Slika 1. Obdobja paliativne oskrbe

Pri bolnikih s pljučnim rakom bi bilo prav, da se začne paliativna oskrba izvajati že takoj od diagnoze neozdravljive bolezni dalje. Sprva naj bi se aktivno prepletala s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba) in tako vplivala na čim boljše kakovost življenja in s tem tudi na dolžino življenja.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za posameznega bolnika, oziroma se z njo ne dosega več cilja izboljšanja bolnikovega splošnega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati. To je obdobje pozne paliativne oskrbe, ko predstavlja osrednji cilj zagotavljanje bolnikovih vrednot in dostojanstva. V luči tega se je treba vedno znova preiščati in strokovno odločiti o najprimernejših korakih obravnave ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja.

Sledi obdobje umiranja, ki običajno traja od nekaj dni do tednov, ko pride do končne odpovedi vitalnih organov, ki vodijo v smrt. To je obdobje, ko bolnik potrebuje prilagojeno obravnavo umirajočega, bližnji pa dodatno podporo in vodenje v razumevanju tega obdobja.

Obdobje žalovanja večinoma razumemo kot časovno obdobje po smrti. A strokovnjaki v paliativni oskrbi opozarjajo na dejstvo, da se proces žalovanja prične že tudi prej. Zato je pomembno poznati tudi različne potrebe žalujočih v različnih obdobjih in jih ustrezno nasloviti.

ORGANIZACIJA SPECIALIZIRANE PALIATIVNE OSKRBE (SPO) NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI (OIL)

Člani tima specializirane paliativne oskrbe bolnikov OIL obravnavajo bolnike z neozdravljivim rakom glede na njihove trenutne potrebe v okviru več dejavnosti:

Oddelek za akutno paliativno oskrbo – to je oddelek s sedmimi posteljami s kratko ležalno dobo 6–7 dni. Primeren je za akutne zaplete in obravnavo najkompleksnejših bolnikov, ki potrebujejo obravnavo v bolnišničnem okolju.

Ambulanta za zgodnjo paliativno oskrbo – to je ambulantna obravnava za bolnike s kompleksnimi življenjskimi situacijami, ki jim pot v bolnišnico ne predstavlja večjih obremenitev oziroma za bolnike, kjer pričakujemo v poteku bolezni težje simptome.

Konzilijarna služba specializirane paliativne oskrbe – je dejavnost, ki podpira osnovno paliativno dejavnost za bolnike, obravnavane v drugih službah OIL, kadar je zaželen posvet z zdravnikom, specializiranim za paliativno oskrbo.

24-urno telefonsko svetovanje – telefonska številka: 030 662 139 – za bolnike, vključene v specializirano paliativno oskrbo OIL.

Mobilna paliativna enota OIL (za osrednjeslovensko regijo) – je primerna dejavnost za bolnike v zadnjih tednih življenja, za bolnike, ki so slabo pokretni in jim prevoz v bolnišnico lahko povzroča dodatno breme. OIL mobilna enota deluje na območju osrednjeslovenske regije.

KDO IN KAKO LAHKO NAPOTI BOLNIKA V SPO?

Lečeči onkolog oziroma specialist ali družinski zdravnik, ki izda

- E-napotnico (VZS 2022K: paliativna oskrba – kontrolni pregled ali 2022P: paliativna oskrba – prvi pregled, svetujemo da se izda napotnica za daljše obdobje, ne le enkratna) IN
- Izpolni ustrezno dodatno dokumentacijo Napotitveni obrazec – zunanji (obrazec je objavljen na spletni strani OIL – paliativna oskrba), ki jo pošlje na: narocanjePAL@onko-i.si. Vso dokumentacijo, prispelo preko e-maila, se pregleda in triažira enkrat tedensko. Če je potrebno, da se SPO aktivira prej, je potreben klic na telefon koordinatorja 030 662 139.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
2. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo za zdravje.
3. Ebert Moltara M, Bernot M., Benedik J. s sod. Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni. Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, Ljubljana; 2020.
4. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries,



- and textbooks. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):659–85. EAPC,
5. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. *Europ Jour Pall Care*. 2009;16 (6):278–289.
 6. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. *Europ Jour Pall Care*. 2010;17(1):22–33.
 7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733–42.
 8. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji – temeljni pojmi in usmeritve paliativne oskrbe in priporočila za obvladovanje simptomov. Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
 9. Ebert Moltara M, Koritnik B, Meglič A in sod. Priročnik paliativna oskrba. Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, 2021.
 10. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27 (suppl 5):v1–v27.
 11. Scottish Palliative Care Guidelines. NHS Scotland.

JAVNOZDRAVSTVENI VIDIK PRESEJANJA ZA PLJUČNEGA RAKA

Urška Ivanuš

POVZETEK

Pljučni rak je pomemben javnozdravstveni problem, v Sloveniji vsak 5. bolnik, ki umre zaradi raka, umre zaradi pljučnega raka in 5 let po diagnozi živi približno 1 od 5-ih bolnikov s to diagnozo. Kljub napredku znanosti in tehnologije pljučnega raka najpogosteje odkrivamo v napredovalnem stadiju, ko je slabo ozdravljiv. Z uvedbo organiziranega populacijskega presejanja za pljučnega raka lahko pljučnega raka odkrivamo bolj zgodaj, ko je zdravljenje pomembno bolj uspešno. Dve večji metaanalizi sta ocenili, da bi umrljivost zaradi pljučnega raka s presejanjem visoko ogroženih lahko zmanjšali nekje med 12 % in 21 %, nekoliko bolj pri ženskah kot pri moških. V Evropi bi tako preprečili okrog 22.000 smrti zaradi pljučnega raka letno. Nova priporočila Sveta Evropske unije z dne 9. decembra 2022 na področju presejanja za raka državam članicam EU med drugim nalagajo, da premišljeno in postopno preučijo izvedljivost in učinkovitost presejanja z nizkodoznim CT za presejanje oseb z visokim tveganjem za pljučnega raka, vključno s trenutnimi in bivšimi hudimi kadilci. Pri tem je potrebno načrtovati tudi tesno navezavo presejanja s strategijami in učinkovitimi ukrepi za zmanjševanje razširjenosti kajenja. Slovenija se je na nova evropska priporočila za presejalne programe za raka dobro pripravila. Pod okriljem Državne komisije za presejalne programe se bomo pri uvajanju novih presejalnih programov oprli na znanstvene dokaze, mednarodna priporočila in slovenske izkušnje, delovali bomo multidisciplinarno in vključevalno ter lovili ravnotežje med pričakovanimi koristmi in škodo tovrstnega presejanja.

UVOD

Ker v presejalne programe aktivno vabimo izjemno veliko število zdravih ljudi z namenom, da pravočasno prepoznamo in zdravimo peščico bolnih, je še posebej pomembno, da vsa strokovno upravičena presejanja, ki dokazano rešujejo življenja in so stroškovno upravičena, uvedemo na način, da v vsakodnevni praksi zagotavljamo ustrezno razmerje med koristmi in tveganji, ki jih prinaša presejanje tako posamezniku kot populaciji. To zagotavljamo z organiziranim populacijskim pristopom, ki sta ga že leta 1968 opredelila Wilson in Jungner in je bil privzet tudi v Priporočilu Sveta Evropske unije za presejalne programe za raka iz leta 2003.

Dosedanji uspehi presejalnih programov za raka materničnega vratu, raka dojke in raka debelega črevesa in danke, ki jih v Sloveniji poznamo pod imeni Zora, Dora in program Svit, so po eni strani vzbujali upanje, da bi lahko v prihodnosti življenja reševali tudi s presejalnimi programi



za druge rake. Po drugi strani pa je to vodilo v razmah priložnostnega, neorganiziranega presejanja, na primer pri raku prostate, brez nadzora kakovosti in neželenim razmerjem med koristmi in škodo. Zato je Evropska Komisija leta 2021 pod okriljem Evropskega načrta za boj proti raku zagnala mehanizem za odločanje o pomembnih znanstvenih vprašanjih na podlagi pregleda dokazov iz raziskav in prakse ter pooblastila skupino glavnih znanstvenih svetovalcev za pripravo Znanstvenega mnenja o izboljšanju presejanja raka. V mnenju je priporočena posodobitev presejalne metodologije in testov za odkrivanje raka dojk, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke ter razširitev organiziranih presejalnih programov na pljučnega raka in raka prostate, pod določenimi pogoji pa tudi na raka želodca. Posledično so bila z dnem 9. 12. 2022 posodobljena priporočila Sveta Evropske unije za presejalne programe za raka, ki državam članicam EU med drugim nalagajo, da premišljeno in postopno preučijo izvedljivost in učinkovitost presejanja z nizkodoznim CT za presejanje oseb z visokim tveganjem za pljučnega raka, vključno s trenutnimi in bivšimi hudimi kadilci. Pri tem je potrebno načrtovati tudi tesno navezavo presejanja s strategijami in učinkovitimi ukrepi za zmanjševanje razširjenosti kajenja.

POT DO NOVEGA PRESEJALNEGA PROGAMA ZA PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI

Slovenija se je na nova evropska priporočila za presejalne programe za raka dobro pripravila. Podobno kot v drugih evropskih državah se bomo pri sistematični presoji pobud za nove organizirane presejalne programe oprli na znanstvene dokaze, mednarodna priporočila in slovenske izkušnje, delovali bomo multidisciplinarno in vključevalno. Z namenom, da Slovenija še naprej ostane ena izmed vodilnih držav v Evropi, ki svojim prebivalcem nudi vsa z dokazi podprta organizirana presejanja za rake in s ciljem, da bomo z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka zmanjšali breme teh rakov v Sloveniji, je minister za zdravje 18. junija 2020 pod okriljem Državnega progama obvladovanja raka imenoval Državno komisijo za presejalne programe. Naloge komisije so oblikovanje poti in usmerjanje za uvajanje novih presejalnih programov, oblikovanje meril, ki jih morajo izpolnjevati novi organizirani presejalni programi ter presoja o njihovi ustreznosti za uvrstitev med pravice obveznega zdravstvenega zavarovanja z vidika strokovne upravičenosti in načrta implementacije. Priprava na uvajanje novih presejalnih programov bo potekala sistematično, multidisciplinarno, z vključevanjem vseh deležnikov in večfazno.

GLAVNI IZZIVI NA POTI DO NOVEGA PRESEJALNEGA PROGAMA ZA PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI

V evropskih priporočilih je poudarjen premišljen in postopen pristop k uvajanju priporočenih novih presejalnih programov preko implementacijskih oziroma pilotnih raziskav na državni ravni. Dosedanje izkušnje kažejo, da ni enostavno v vsakdanjo prakso prenesti rezultatov, ki jih dosežemo v raziskavah v nadzorovanem okolju, ki ga optimiziramo zato, ker nas zanima ali je s presejanjem sploh možno reševati življenja in za kakšno ceno. Kljub temu, da že

20 let obstajajo jasna priporočila in navodila za uvedbo organiziranega presejanja za raka materničnega vratu, dojke, debelega črevesa in danke, marsikatero evropske države tega še niso uspele uvesti na način, da bi presejanje reševalo življenja. Slovenija je ena od redkih evropskih držav, ki ima vse tri presejalne programe implementirane tako, da prinašajo pričakovane koristi in ob najmanjši možni škodi, saj preko presejalnih registrov budno spremljamo tako udeležbo kot kakovost storitev in rezultate, učinek na breme raka pa vidimo iz podatkov registra raka.

Vedeti moramo ne samo koga in kako bomo vabili, presejali, diagnosticirali, zdravili, ampak tudi kdo bo to delal, kako bomo dosegli želeno udeležbo in kakovost, upoštevanje smernic v praksi in kako zagotoviti v našem zdravstvenem sistemu, v katerem bo potekalo presejanje, dovolj znanja, kadra, opreme, ustrezno infrastrukturo ter finančna sredstva za vse zdravstvene storitve in upravljanje takega programa. Vse to moramo proučiti ter naša predvidevanja preveriti v implementacijski raziskavi, ki nam bo dejansko pokazala, kako se neko presejanje odraža v našem okolju. Nujno je namreč zagotoviti hitro in strokovno obravnavo vseh ljudi, ki vstopijo v presejanje – od prvega vabila do presejalnega pregleda, dodatne diagnostike, zdravljenja in spremljanja po zdravljenju.

Neznanke glede presejalne politike za pljučnega raka

Povsem jasnega odgovora koga bomo vključevali v presejanju za pljučnega raka še ni. Podatki, ki jih imamo na voljo, so iz raziskav, ki so vključevale različno stare ljudi, moške in ženske, ki so različno kadili. Iz rezultatov dosedanjih raziskav lahko zaenkrat zaključimo, da naj ne bi vključevali mlajših od 50-55 let in starejših od 75-80 let ter tudi ne nekadilcev, saj pri njih koristi presejanja ne odtehtajo možnih neželenih učinkov presejanja. Načeloma nehamo presejati takrat, ko je verjetnost, da bo nov rak kadarkoli stregel po življenju, že zelo majhna in znano je, da kadilci v povprečju umirajo nekaj let prej kot nekadilci, ne le zaradi pljučnega raka, ampak tudi zaradi številnih drugih bolezni, ki jih kajenje povzroča. Prav tako je treba pomisliti na pridružene bolezni in vitalnost posameznika, ki se lahko pri enako starih zelo razlikuje. Ne presejamo ljudi, ki jim z zgodnjim odkritjem raka ne bi podaljšali življenja.

Lovljenje ravnotežja med koristmi in škodo presejanja

Čeprav presejamo zato, da s tem rešujemo življenja, tega ne moremo delati brez nekaterih dodatnih tveganj, ki jih s presejanjem povzročimo. Vedno bomo s presejanjem nekaj bolezni spregledali, zato je pomembno, da so ljudje pozorni za prve znake bolezni, tudi če je bil izvid presejalnega testa v redu, da ne bi prišlo do zamude pri diagnozi. Škodo delamo tudi zdravim, ki imajo pozitiven presejalni test, in tistim, ki nikoli ne bi umrli zaradi odkrite spremembe, a so podvrženi dodatni diagnostiki ali celo zdravljenju z vsemi neželenimi učinki in zapleti. Pri presejanju za pljučnega raka vemo, da bomo odkrivali več manjših lezij kot jih sedaj, ki pa vse ne bodo napredovale v raka, zato je za uravnovešanje koristi in škode presejanja izjemno pomembno imeti in v praksi tudi upoštevati najsodobnejše strokovne smernice za obravnavo teh lezij. Z nepotrebno dodatno diagnostiko in zdravljenjem ter zapleti po nepotrebem obremenjujemo tako udeležence v presejanju kot zdravstveni sistem in zdravstveno blagajno.



Ob vsem tem ljudje doživljamo seveda tudi čustvene stiske, ki niso zanemarljive in lahko vodijo do izogibanja udeležbe v naslednjih presejalnih ciklih. Pri presejanju za pljučnega raka nekaj škode povzroči tudi sama presejalna preiskava. Ocenjuje se, da je tveganje zaradi nizkodoznega CT, ki bi ga uporabljali kot presejalni test, enako kot ga pridobimo v 6-ih mesecih življenja na Zemlji zaradi naravnega sevanja ozadja. Uvedba presejanj, ki vključujejo ionizirajoče sevanje, mora biti v celoti skladna z določbami Direktive Sveta 2013/59/Euratom o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja in s slovensko zakonodajo.

Izzivi pri implementaciji presejanja za pljučnega raka

Poseben izziv bo pridobiti podatek o kajenju, ki ga potrebujemo za vabljenje ciljne skupine na presejalni pregled ter zagotoviti dovolj visoko udeležbo ciljne populacije v programu za presejanje za pljučnega raka. Prav tako bo potrebno doseči, da ne bodo kadilci imeli dodatnega izgovora za nadaljevanje kajenja, ker bi namesto truda, ki ga do sedaj vlagajo v prenehanje, raje počakali na presejalni pregled, kjer bi morebitnega pljučnega raka še vedno dovolj zgodaj odkrili, da bi ga lahko pozdravili. Poleg teh izzivov bo seveda pred implementacijo novega programa potrebno zagotoviti še vse potrebne vire na način, da bo obravnava vsakega povabljenega posameznika hitra in strokovna, kar bo v Sloveniji glede na trenutne stiske v zdravstvenem sistemu poseben izziv. V nekaterih državah se zaradi nezmožnosti dovolj hitre zagotovitve potrebnih virov odločajo, da presejanje uvajajo fazno, pri čemer najprej vključijo tisto ciljno populacijo, za katero se ocenjuje, da bi od presejanja imela največ koristi, sčasoma, ko so viri zagotovljeni, pa ciljno populacijo postopoma širijo.

Izvajanje presejanja je vedno multidisciplinarno in izjemno pomembno je, da vse sodelujoče stroke in izvajalci v presejanje verjamejo in najdejo skupni jezik, kako koncept presejanja prenesti iz nadzorovanega okolja raziskav v kompleksen zdravstveni sistem na način, da bodo čim bolj optimalno in vzdržno delovali prav vsi elementi novega presejalnega programa. Kajti le tako bo presejalni program tudi v praksi dajal rezultate, na katere računamo in le tako bodo tudi tisti, ki jim je presejanje namenjeno, le temu zaupali in se ga udeleževali.

LITERATURA

1. Wilson J, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
2. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, et al. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ. 2018; 190:E422–E429.
3. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003; 878:34–8.
4. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Group of Chief Scientific Advisors, Cancer screening in the European Union, Publications Office of the European

- Union, 2022. Dostopno 27.3.2023 na <https://data.europa.eu/doi/10.2777/867180>
5. Council of the European Union. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC. Dostopno 27.3.2023 na <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf>
 6. Državna komisija za presejalne programe. Spletna stran dostopna 27. 3. 2023 na <https://www.dpor.si/za-strokovno-javnost/drzavna-komisija-za-presejalne-programe/>



PODALJŠANA DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM PLJUČ - KLINIČNI PRIMER

Dominik Časar, Eva Pribožič

POVZETEK

V prispevku poročamo o kliničnem primeru bolnice s slučajno odkrito sumljivo lezijo v pljučih, pri kateri je prišlo do pomembno podaljšane diagnostične obravnave in odloženega pričetka zdravljenja zaradi sočasne obravnave poškodbe hrbtenice in okužbe s COVID.

UVOD

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega skoraj 60-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih z razširjeno ali razsejano boleznijo, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 20 %.

Diagnostična obravnava bolnikov s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita in varna. Kadar pri bolniku anamnestično ali v kliničnem statusu posumimo na pljučnega raka, je potrebno čimprej, v roku 5 dni, narediti RTG posnetek prsnega koša. Ob kliničnem ali radiološkem sumu je potrebno bolnika čimprej napotiti k pulmologu v usposobljen diagnostični center. Čas do postavitve diagnoze in ocene razširjenosti bolezni pomembno zmanjšamo z napotitvijo v terciarni diagnostični center, kjer izvajajo slikovno in invazivno pljučno diagnostiko.

KLINIČNI PRIMER

71-letna gospa, dolgoletna kadilka z znano arterijsko hipertenzijo, celiakijo in hipotirozo, je bila februarja 2022 obravnavna pri pulmologu zaradi pljučnice. 25. 2. je bila na RTG naključno odkrita 25 mm velika tumorska sprememba v desnem spodnjem pljučnem režnju. Svetovana je bila kontrolna preiskava.

V marcu je gospa med aktivnostjo v gozdu padla in se poškodovala. Zaradi bolečin v desni nogi je po nekaj dneh poiskala pomoč na urgenci, kjer na RTG kolkov in medenice jasnih znakov za poškodbo niso ugotavljali. Družinska zdravnica jo je zaradi vztrajajočih bolečin napotila na MR lumbo-sakralne hrbtenice, ki je pokazal edematozne korpuse L1, L2 in L4 – najverjetneje po poškodbi. Pri travmatologu je bila tako obravnavana 20. 5. Svetovana je bila konservativna terapija in kontrola čez 3 tedne. Na ponovnem pregledu pri travmatologu so ugotavljali vztrajajoče bolečine, zaradi česar so indicirali vertebroplastiko L1 in L4.

Pred operativnim posegom je bolnica ponovno opravila RTG kontrolo, kjer so opisali povečanje sumljive lezije v pljučih na 37 mm. Bolnica je bila napotena na CT prsnih organov, ki ga je opravila 24. 7. Preiskava je pokazala lobuliran solidni tumor v šestem desnem pljučnem segmentu velikosti 44 x 41 x 41 mm in patološko bezgavko v regiji 10R premera 11 mm. Izražen je bil zmeren centrilobularni emfizem. Sledila je napotitev k pulmologu pod njuno, kjer je prvi pregled opravila 2. 8. Sledila je bronhoskopija in histopatološka potrditev raka pljuč. Izvid je govoril za epidermoidni karcinom, PD-L1 40 %. Od suma na pljučni tumor do prvega pregleda pri specialistu pulmologu je tako minilo 158 dni, do potrditve diagnoze pa 166 dni.

Sledile so zamejitvene preiskave z MR glave in PET CT, kjer razsoja niso beležili in potrdili stadij T2b N1 M0. Bolničina dokumentacija je bila po opravljenih diagnostičnih preiskavah obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki je predlagal zdravljenje z radio-kemoterapijo. Operativni poseg ni bil indiciran zaradi nezadovoljivega rezultata obremenitvenega testiranja. V začetku oktobra je bolnica kljub pozivu v radioterapevtsko ambulanto pričela z rehabilitacijo v termah po vertebroplastiki. Med rehabilitacijo je prišlo do okužbe s COVID, zaradi česar je bil pregled na Onkološkem inštitutu ponovno odložen.

Prvi pregled pri specialistu radioterapevtu je tako opravila 12. 10. Z radikalnim zdravljenjem z radio-kemoterapijo je pričela 2. 11. Od suma na malignom pljuč do zdravljenja je minilo 244 dni. Bolnica je bila uspešno zdravljena z radikalno radio-kemoterapijo s TD 60 Gy v 30 frakcijah in 2 ciklusoma sočasne kemoterapije: prvi ciklus po shemi etopozid/cisplatin, drugi ciklus pa zaradi poslabšanja ledvične funkcije po shemi etopozid/karboplatin. Na kontrolnem CT prsnih organov smo beležili zmanjšanje tumorja, bolnica je zdravljenje nadaljevala z dopolnilno imunoterapijo z durvalumabom. Bolnica je trenutno v remisiji, dopolnilno zdravljenje prenaša brez težav.

DISKUSIJA

V zadnjih letih so bile opravljene številne študije, ki so poskušale odkriti najpomembnejše vzroke zamud v diagnostični obravnavi bolnikov s pljučnim rakom ter vpliv na njihovo prognozo. Primerjava je težavna zaradi razlik v zdravstvenih sistemih, v priporočilih ter njihovi adherenci ter različnem beleženju in interpretaciji časovnega okvira zdravstvenih obravnav. Dejavnike, ki vplivajo na zamude v obravnavi bolnikov s pljučnim rakom, lahko v grobem razdelimo na tiste, ki so odvisni od bolnika in tiste, ki so posledica zdravstvenega sistema in koordinacije posameznih nivojev. Bolnikovi dejavniki, ki najpogosteje vplivajo na zamude, so odsotnost simptomov, slabo sodelovanje in nerazumevanje ter pridružene bolezni. K dejavnikom zdravstvenega sistema štejemo nizek indeks suma in slabo poznavanje znakov alarma, pomanjkljivo predajo relevantnih informacij, sočasne zdravstvene obravnave, čakalne dobe za diagnostiko in zdravljenje, neuspešne diagnostične postopke in druge.

V avstralski metaanalizi iz leta 2018 kot najpogostejša razloga za zamude pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom navajajo bolnikove dejavnike ter slabo koordinacijo posameznih



zdravstvenih storitev. Po podatkih iz 33-ih študij je bil mediani čas od prve obravnave pri družinskem zdravniku do obravnave pri zdravniku specialistu 7 dni (0–33 dni), mediani čas od diagnoze do zdravljenja na podlagi 52 študij pa 27 dni (6–80 dni).

V prikazanem kliničnem primeru bolnice s pljučnim rakom je prišlo do zamud v obravnavi na več nivojih zdravstvenega sistema oziroma klinične poti. Čas od postavitve suma na RTG do diagnoze raka pljuč je tako znašal 166 dni, do zdravljenja pa 244 dni. Čas od prvega pregleda pri specialistu pulmologu do zdravljenja je znašal 84 dni. V Sloveniji je ob sumu na pljučnega raka priporočen čas za obravnavo pri specialistu pulmologu 14 dni – stopnja nujnosti 'zelo hitro'. Podobna priporočila za prvo obravnavo pri specialistu (7–14 dni) veljajo v večini razvitih zahodnih držav.

Na zamude v obravnavi v predstavljenem kliničnem primeru so pomembno vplivali slabše sodelovanje bolnice, nizek indeks suma pri začetni obravnavi, sočasna zdravstvena obravnava zaradi poškodbe hrbtenice, čakalne dobe diagnostičnih preiskav, najizraziteje 18F-FDG PET CT ter okužba s COVID. Šlo je torej za kombinacijo bolnikovih dejavnikov in dejavnikov zdravstvenega sistema. Na bolnikove dejavnike lahko vplivamo predvsem preko primarne in sekundarne preventive z ustreznim izobraževanjem in presejalnimi programi. Na dejavnike zdravstvenega sistema lahko vplivamo predvsem z optimizacijo klinične poti, jasnimi priporočili in njihovo adherenco ter zagotavljanjem kadra za izvajanje zdravstvenih storitev glede na potrebe prebivalstva.

ZAKLJUČEK

Hitra, učinkovita in varna diagnostična obravnava je za bolnike s pljučnim rakom izjemnega pomena. Zamude v obravnavi lahko zaradi zapoznelega zdravljenja vodijo v progres bolezni in s tem omejene možnosti zdravljenja ter slabšo prognozo. Dodatno se povečujejo stiske bolnikov in obremenitev zdravstvenega sistema.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–249.
2. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.
3. Vrankar M, Boc N, Kern I, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2022 [citirano 2023 mar 15]. Dostopno: <https://www.onko-i.si/priporocila>
4. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, et al. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180045.

5. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 1998; 53: Suppl. 1, S1–S8.
6. The NHS Cancer Plan: a Plan for Investment, a Plan for Reform. London, Department of Health, 2000.
7. Transforming Health Care Scheduling and Access: Getting to Now. Washington, DC, Institute of Medicine (IOM), 2015.
8. Optimal Care Pathway for People with Lung Cancer. Australia: Cancer Council Australia and Cancer Australia (Australian Government), 2016.



KLINIČNI PRIMER MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA III

Staša Jelerčič, Jan Žagar

POVZETEK

Nedrobnocelični rak pljuč stadija III predstavlja izjemno heterogeno skupino bolezni, kjer so podobno heterogene tudi možnosti zdravljenja; od primarne operacije ter dopolnilne kemoterapije, do predoperativne kemoradioterapije in nato operacije ter nenazadnje definitivne kemoradioterapije in imunoterapije pri inoperabilnih bolnikih. O najustreznejši strategiji zdravljenja se za vsakega pacienta odločamo individualno na multidisciplinarnih konzilijih.

KLINIČNI PRIMER

37-letni gospod, po poklicu slikopleskar, do nedavnih težav aktivni kadilec, brez znanih pridruženih obolenj, je bil prvič obravnavan pri pulmologu decembra 2018 zaradi dalj časa trajajočega kašlja kljub več redom antibiotičnega zdravljenja. Že na rentgenogramu prsnih organov je bil razviden neopredeljen infiltrat levo perihilarno, na CT preiskavi pa ugotovljen 6 x 5,6 centimetrov velik centralni tumor v levem zgornjem režnju s popolno zaporo bronha za levi zgornji pljučni reženj, z vraščanjem v levi glavni bronh, mediastinum in levo glavno pljučno arterijo. Tumor je utesnjeval pulmonalni trunkus in ga ni bilo moč ločiti od povečanih bezgavk levo paratrahealno. Dodatno so patološko povečane bezgavke opisovali še subkarinalno in v levem hilusu. Na CT glave in CT trebuha ni bilo znakov za zasevke.

Opravljena je bila bronhoskopija, kjer so ugotavljali tumorske granulacije na zgornji in zadnji steni levega glavnega bronha, ki se širijo iz bronha za levi zgornji reženj, odvzeti vzorci pa malignoma niso potrdili. Opravil je CT vodeno punkcijo tumorja, kjer sta citološka in histološka analiza dokazali molekularno negativen, PD-L1 10 % pozitiven adenokarcinom.

V začetku februarja 2019 je nato opravil še PET/CT, ki je potrdil centralno nekrotičen tumor z najverjetneje patološkimi bezgavkami v aortopulmonalnem oknu ter pred levim glavnim bronhom. Stadij bolezni je bil ocenjen na T4N2M0. Preiskava pljučne funkcije je bila, razen nekoliko zmanjšane difuzijske kapacitete za CO, v mejah normale.

Pacient je bil nato predstavljen na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju, ki je podal sklep, da je bolnik kandidat za zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo.

Ob pregledu v ambulanti onkologa radioterapevta gospod razen kašlja drugih težav ni navajal, stanje zmogljivosti je bilo ocenjeno po WHO 1, v splošnem statusu posebnosti ni bilo. Bolnik se je strinjal s predlaganim zdravljenjem.

Bolnik je zdravljenje pričel z uvodno kemoterapijo po shemi gemcitabin/cisplatin, aplikacije so potekale brez večjih posebnosti. Po dveh ciklikih je bila dokumentacija ponovno predstavljena torakalnemu kirurgu, ki je bil mnenja, da bi prišla v poštev pulmektomija, ki jo je bolnik po premisleku zavrnil ter nadaljeval z radikalnim obsevanjem in konkomitantno kemoterapijo po shemi etopozid/cisplatin. Prvi cikel le-te je bil predčasno zaključen zaradi respiratornega infekta, drugi pa zaradi izrazito slabega počutja, slabosti in neješčnosti. Zdravljenje je nadaljeval z obsevanjem, ki ga je zaključil po prejeti dozi 66 Gy v 33 frakcijah.

Mesec dni po zaključeni radiokemoterapiji opravljen evalvacijski CT je pokazal delni regres bolezni. Pulmološki konzilij je bil mnenja, da je gospod kandidat za dopolnilno zdravljenje z durvalumabom.

Med enoletno vzdrževalno imunoterapijo so ugotavljali blage oblike imunske pogojenih neželenih učinkov: izpuščaj na koži rok, paronihijo ter artralgijske okončin. Omenjene težave so minile po jemanju antihistaminikov, lokalnih kortikosteroidov ter analgetikov. Ob koncu zdravljenja je bil gospod napoten na obravnavo k psihologu.

Na nadaljnjih kontrolnih CT preiskavah so opisovali radiološko stabilno bolezen v obsevanem področju, še vedno pa prisoten ostanek tumorja, brez jasnega napredovanja bolezni drugje po telesu.

Dokumentacija je bila ponovno predstavljena na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju z vprašanjem možnosti operativne odstranitve ostanka tumorja. Bolnik se je z operativnim posegom strinjal.

Septembra 2020 je bila opravljena levostranska pulmektomija v UKC Ljubljana, pooperativni potek je minil brez zapletov. Histološki izvid resektata je pokazal dve žarišči rezidualnega adenokarcinoma, tako v levem zgornjem kot v levem spodnjem režnju ter rezidualne metastatske depozite adenokarcinoma v hilarnih in lobarnih bezgavkah. Šlo je za patološki stadij po neoadjuvantnem zdravljenju ypT4N1. Malignom je bil izrezan v zdravo.

Po zaključenem zdravljenju je pacient potreboval laringoplastiko zaradi intraoperativne poškodbe laringealnega živca, ki se je kazala s hripavostjo ter oteženim govorom. Med nadaljnjim sledenjem je sprva navajal občasen pojav izpuščajev na rokah, najverjetneje kot posledico predhodnega zdravljenja z imunoterapijo. Ostajajo tudi občasne bolečine po levi



strani prsnega koša ter pričakovano zmanjšana telesna zmogljivost po pulmektomiji. Na zadnji CT preiskavi oktobra 2022, torej 2 leti po zaključenem multimodalnem zdravljenju, znakov za recidiv ali progres bolezni nismo zabeležili.

RAZPRAVA

Definitivna kemoradioterapija in dopolnilna imunoterapija že nekaj let veljata za standard zdravljenja bolnikov z inoperabilnim nedrobnoceličnim rakom v stadiju III. Kljub dodatku vzdrževalne imunoterapije, ki je v prelomni PACIFIC raziskavi pokazala njeno dobrobit tako v času do progressa kot v celokupnem preživetju, žal še vedno ugotavljamo tako lokoregionalno ponovitev bolezni kot rezidualno bolezen pri okrog tretjini bolnikov. Zaenkrat v takih primerih ni splošnega poenotenja glede najbolj primerne strategije zdravljenja. Odločitev je vezana na konkretno situacijo bolnika ter podana na multidisciplinarnem konziliju, kjer sodelujejo različni strokovnjaki torakalne onkologije. Možnosti zdravljenja so zelo različne: nadaljevanje s sistemsko terapijo, ponovnim obsevanjem, z reševalno operacijo, oz. s konzervativnimi (simptomatskimi) ukrepi.

Reševalna operacija, torej operacija po predhodnem radikalno zastavljenem zdravljenju z obsevanjem, ki ni bila izhodno predvidena, je praktično edini način zdravljenja, ki lahko nudi ozdravitev bolezni; ostali načini so usmerjeni v podaljšanje časa do nadaljnjega progressa oz. usmerjeni v lajšanje bolnikovih težav. Pooperativni zapleti take vrste operacij, kot so nastanek bronhopulmonalne fistule, okužbe, poškodbe laringealnega živca, akutnega respiratornega distress sindroma (ARDS) itd., so pogostejši kot po primarnih resekcijah. Vzrok zato gre predvsem na račun poobsevalne fibroze in slabšega celjenja tkiv v obsevanem področju. Tehten izbor bolnikov ter izkušnost torakalnega kirurga znotraj specializiranih ustanov sta ključna dejavnika za čim ugodnejši izhod reševalnih operacij.

LITERATURA

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2342-2350.
2. Bertolaccini L, Spaggiari L. Salvage pneumonectomy after definitive chemo-radiotherapy. *Shanghai Chest.* 2020; 4: 14-18.
3. Hamada A, Soh J, Mitsudomi T. Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for patients with non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(1):555-562.
4. Schreiner W, Dudek W, Lettmaier S, et al. Should salvage surgery be considered for local recurrence after definitive chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer? *Journal of Cardiothor Surg.* 2016; 11:9-16.

BOLNIKI NISO ZGOLJ ŠTEVILKE – POMEN INDIVIDUALNEGA PRISTOPA ZDRAVLJENJA PRI BOLNICI S PLJUČNIM RAKOM IN ŠTEVILNIMI ZASEVKI V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU

Ana Lina Vodusek, Tjaša Rutar

POVZETEK

Pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDPR) so možganski zasevki prisotni v 30 do 44 %. Prognoza bolnikov z možganskimi (CŽS) zasevki je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju in posledično na dolžino preživetja. Glavni prognostični dejavniki so starost, telesna zmogljivost po Karnofskem, razširjenost bolezni zunaj CŽS in število zasevkov.

Srednje preživetje za NDPR je glede na stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA) od 5 do 46 mesecev. Pri bolnikih s številnimi možganskimi zasevki je srednje preživetje krajše. Pri teh bolnikih je v prvi vrsti indicirano zdravljenje z obsevanjem cele glave. Pri boljši prognozi pride v poštev tudi obsevanje cele glave z dodatkom doze s stereotaktično radiokirurgijo (SRK) predvsem večjih zasevkov, ki povzročajo nevrološko simptomatiko.

KLINIČNI PRIMER

Triinšedemdesetletna gospa, bivša kadilka, je bila januarja 2020 iz SB Izola napotena na Onkološki inštitut Ljubljana z napotno diagnozo metastaze v CŽS.

Prvič je bila pri nas obravnavana leta 2005 po lokalizaciji netipne lezije z radiofarmakom obojestransko zaradi mikrokalcinacij obeh dojk, leta 2018 pa je bila operirana zaradi raka dojke (solidni papilarni karcinom z možnostjo invazije desne dojke), adjuvantno obsevana, trenutno na hormonski terapiji z anastrozolom, na rednih kontrolah. Aprila 2018 je bila na Golniku operirana tudi zaradi raka pljuč (histološko adenokarcinom, KRAS pozitiven, ostali molekularni in PD-L1 označevalci negativni, pT1b N0 Mo), napravljena je bila desna zgornja lobektomija in nato redno sledena na Kliniki Golnik. Sicer se zdravi tudi zaradi povišanega krvnega pritiska, hiperlipidemije, osteoporoze in glavkoma, leta 1995 pa je imela opravljeno totalno endoprotezo (TEP) levega kolka, po katerem je imela tudi več izpahov ter ima prikrajšavo leve noge.



Zaradi stopnjujočih se težav, hudih glavobolov, občutka nestabilnosti, vrtoglavic ter izgube moči v levi roki, je bila januarja 2020 obravnavana na oddelku za nevrologijo UKC Ljubljana, kjer so bili na magnetni resonanci (MR) glave po kontrastu vidni številni (več kot 10) zasevki. Ob tem je bila brez napredovanja bolezni v prsnem košu ali abdomnu. Uvedena je bila antiedematozna terapija z deksametazonom v odmerku 4 mg na 12 ur, po kateri se je nevrološka simptomatika popravila. Dokumentacija je bila nato predstavljena na pulmološkem konziliju, ki je indiciral paliativno obsevanje celotne glave. Pri bolnici je bila ob pregledu na OI ocenjena telesna zmogljivost po Karnofskem 70 do 80 %. Februarja 2020 smo obsevali celo glavo z dozo 5x4Gy.

Pri bolnici smo po zaključku obsevanja ugotavljali dober kliničen odgovor brez nevrološke simptomatike ter dali navodila za postopno zniževanje in ukinitve deksametazona ter predvideli nadaljnje kontrole zaradi raka pljuč na Kliniki Golnik. Bolnica je bila septembra 2020 zaradi poslabšanja stanja ponovno pregledana na OI. Takrat smo ugotavljali, da je ves čas prejela deksametazon 2 mg dnevno, saj naj bi se ob poskusu ukinitve ponovno pojavil glavobol in poslabšanje vida. Ob tem je prišlo tudi do nastanka steroidnega diabetesa, zaradi česar je potrebovala terapijo z inzulinom. Kontrolni MR glave (oktober 2020) je pokazal dober regres možganskih zasevkov s prisotnimi tremi majhnimi fokusi. Konzilij za možganske tumorje je svetoval redno sledenje, ter eventualno stereotaktično obsevanje, v kolikor bi prišlo do progressa metastaz. Takrat je bila zaradi insuficience nadledvičnih žlez uvedena nadomestna terapija s hidrokortizonom.

Eno leto po zaključenem obsevanju ČŽS na rednih kontrolnih MR glave, ki jih je bolnica opravila vsake 3 mesece, je prišlo do progressa bolezni (7 zasevkov). Glede na mnenje konzilija je vseh 7 metastaz obsevala po SRK (stereotaktična radiokirurgija) tehniki z dozo 18 Gy v enkratni frakciji. Ob kontrolnem pregledu junija 2021 je bil na MR ČŽS viden regres metastaz. Ob poskusu ukinitve hidrokortizona smo ugotavljali pojav nevrološke simptomatike (predvsem občasen glavobol ter vrtoglavice), začele so se pojavljati tudi težave s spominom in koncentracijo, najverjetneje kot posledica obsevanja cele glave.

Dve leti po prvem obsevanju je prišlo do ponovnega progressa, tokrat solitarne metastaze ob corpus callosumu, ki prej še ni bila obsevana. Po mnenju konzilija je bolnica nato metastazo stereotaktično obsevala januarja 2022 in nanjo prejela 1x20 Gy. Tekom leta je bila na rednih MR glave obsevana metastaza manjša. Bolnica je sicer še navajala občasne blažje glavobole ter vrtoglavice, vendar se je v splošnem dobro počutila.

Tri leta (zadnji pregled v marcu 2023) po obsevanju celotne glave se bolnica še vedno vodi v ambulanti na OI – na slikovnih preiskavah stagnacija bolezni – tako na MR glave, kot na CT prsnega koša in trebuha. Bolnica se zaradi insuficience nadledvičnih žlez, ki vztraja, vodi pri endokrinologih, in še naprej prejema nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom ter inzulin. Nove nevrološke simptomatike ne navaja, v ospredju so posledice obsevanj celotne glave ter kasnejših stereotaktičnih obsevanj – utrujenost, občasna zaspanost, pozabljenost

in slabša koncentracija, ki pa se ne stopnjujejo. Bolnica navaja odlično počutje z ohranjeno psihofizično kondicijo, primerno letom in pridruženim boleznim.

RAZPRAVA

Pri odločitvah za zdravljenje možganskih zasevkov in napovedi preživetja bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom uporabljamo stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA). Pri žleznih karcinomih je pričakovano preživetje od 5 do 48 mesecev. Pri bolnici bi bilo izračunano srednje preživetje glede na lestvico 13,7 mesecev.

Glede na raziskave imajo standardno uporabljene frakcionacije obsevanja glave (10 x 3 Gy ali 5 x 4 Gy) enako celokupno preživetje in učinkovitost pri lajšanju simptomov. Pri boljši prognozi pride v poštev tudi obsevanje cele glave s SRK dodatkom doze, ki ga lahko tudi časovno zamaknemo.

Pri zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom je vedno pomemben individualen pristop in sodelovanje med posameznimi specialisti različnih strok. Tudi kadar se odločimo za paliativen pristop moramo biti pozorni na stranske učinke zdravljenja z deksametazonom in ga pravočasno ukiniti, saj je kakovost življenja pomembna, preživetje pa lahko daljše od pričakovanega.

LITERATURA

1. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: v1-v27.
2. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 54: 122-131.
3. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 2017; 3: 827-831.
4. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006; 295: 2483-2491.



PODPORNIKI



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



Roche farmacevtska družba d.o.o.



AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji



Pfizer Luxembourg SARL



Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.



Takeda Pharmaceuticals d.o.o.



Swixx Biopharma d.o.o.



Janssen, division of Johnson & Johnson d.o.o.



Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji



Amgen zdravila d.o.o.



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG



5 NA NOVO

razvrščenih indikacij:1

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

- **MELANOM**, adjuvantno zdravljenje melanoma v stadiju IIB/IIc²
- **RAK LEDVIČNIH CELIC**, adjuvantno zdravljenje po nefrektomiji²
- **KOLOREKTALNI RAK**, z MSI-H ali dMMR, metastatski, samostojno zdravljenje v 1L²
- **TROJNO NEGATIVNI RAK DOJK**:

– v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno, v nadaljevanju samostojno adjuvantno zdravljenje lokalno napredovalega TNRD ali TNRD v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni²

– v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega TNRD z PD-L1 CPS $\geq 10^2$

Okrajšave: MSI-H - visoka mikrosatelitska nestabilnost; dMMR - pomankljivo popravljanje neujemanja pri podvojevanju DNA; 1L - prva linija zdravljenja; TNRD - trojno negativni rak dojke

Referenci: 1. www.zzs.si; <https://www.zzs.si/zzs-apl/e-gradiva/vsa-gradiva/vrstna=BR3A2Q326> (22.12.2022) 2. KEYTRUDA SPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnočelničnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtolgna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščočelničnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij; za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščočelničnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetrekedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščočelničnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bosisi paklitakselom bosisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščočelničnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 . V kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalejo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glajete povzete glavne značilnosti zdravih sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je to to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemer sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o

povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerki zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzete posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinutimi uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditve etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresivne mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiri odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje. Pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevropatija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšani apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavoboli (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glajete povzete glavne značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50;
Pripravljen v Sloveniji, 01/2023; SI-KEY-00501 EXP: 01/2025

Samo za strokovno javnost.

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

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPc

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih; ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovelega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenega s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemtreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovelega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovelega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovelega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Odmernjevanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmernjevanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju med maksimalnega trajanja zdravljenja, je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z

enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinutimi uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročenih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), netvornost (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšani apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantare eritrodizestazije (26 %), izpuščaji (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljen v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00492 EXP: 11/2024

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

SOČITE

ALK+ mNSCLC Z ZDRAVILOM LORVIQUA

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK.¹

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK-pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 158 mg oz. 420 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, ter pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpušči odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščen odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravni zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. Posebne populacije: *Starejši bolniki (≥ 65 let):* Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. *Okvara ledvic:* Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro (absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min) ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatki pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. *Okvara jeter:* Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatki o uporabi pri zmernih ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hipertenzija: Uporaba je povezana z zvečanji

vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravni lipidov. Učinki na osrednje živčevje: Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. Atrioventrikularni blok: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AV-bloku. Potrebno je spremljanje EKG in morda bo treba prilagoditi odmerek. Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodiščno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisliti o spremembi srca, vključno z oceno LVEF. Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze. Intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pnevmonitis: Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pnevmonitizmom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pnevmonitisa. Hipertenzija: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o hipertenziji. Pred uvedbo lorlatiniba mora biti krvni tlak pod nadzorom. Med zdravljenjem je treba krvni tlak preveriti po 2 tednih in nato najmanj enkrat na mesec ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. Hiperglikemija: Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hiperglikemija. Pred uvedbo je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. 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:** Učinek zdravil na lorlatinib: *Induktorji CYP3A4/5:* Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. *Zaviralci CYP3A4/5:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, toleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir) v kombinaciji z ritonavirjem in ombitasvirjem in/ali dasabuvirjem ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirjem,

indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkine soki), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). Učinek lorlatiniba na druga zdravila: *Substrati CYP3A4/5:* Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. afeentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. *Substrati P-glikoproteina:* Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. *Študije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:* Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Študije na živalih so pokazale embriofetotoksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vidne hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaji, artralgija, maligija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravniku specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEU, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 04.04.2022

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 4.4.2022.

ALK = anaplastična limfomska kinaza, ČŽS = centralni živčni sistem, mNSCLC = (Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer) metastatski nedrobnocelični rak pljuč, NSCLC = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, TKI = (Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.



NDRP

TESTIRAJTE NA RET.
ZDRAVITE Z ZDRAVILOM
RETSEVMO.

KJER SE SREČATA NATANČNOST IN MOČ

Deluje na **RET**
alterirane rake.

RET = prerazporejen med transfekcijo (rearranged during transfection); NDRP = nedrobnoocelični rak pljuč (non-small cell lung cancer)

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.

IME ZDRAVILA Retsevmo 40 mg/80 mg trde kapsule **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena trda kapsula vsebuje 40 mg/80 mg selperkatinitiba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z: - napredovalim nedrobnooceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET; - napredovalim rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki po predhodnem zdravljenju s sorafenibom in/ali lenvatinibom potrebujejo sistemsko zdravljenje. Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z napredovalim medularnim rakom ščitnice (MTC – Medullary Thyroid Cancer) z mutacijo RET. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Retsevmo morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Retsevmo je treba z validiranim testom potrditi prisotnost fuzije gena RET (pri NSCLC in nemedularnem raku ščitnice) ali mutacije gena RET (pri MTC). Priporočeni odmerki zdravila Retsevmo na podlagi telesne mase je: - manj kot 50 kg: 120 mg dvakrat na dan, - 50 kg ali več: 160 mg dvakrat na dan. Če bolnik bruha ali izpusti odmerke, mu je treba naročiti, da naj naslednji odmerke vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obstoječi odmerki selperkatinitiba je treba zmanjšati za 50 %, če ga dajemo skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4. Ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 je treba odmerki selperkatinitiba povečati (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) na odmerki, kakršni je bil pred uvedbo zaviralca. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. Pri starejših prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je pomembno skrbno spremljanje. Zdravila Retsevmo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Način uporabe Zdravilo Retsevmo je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele (bolniki kapsule pred zaužitjem ne smejo odpirati, drobiti ali žvečiti) in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Bolniki naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Če se zdravilo Retsevmo jemlje sočasno z zaviralcem protiske opalne, ga je treba zaužiti z obrokom. Zdravilo Retsevmo je treba vzeti dve uri pred zaužitjem antagonistov histaminskih receptorjev H₁ ali 10 ur po tem. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinitib, so poročali o zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze ALT \geq 3. stopnje in zvišanju vrednosti AST \geq 3. stopnje. Vrednosti ALT in AST je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s selperkatinitibom, prve tri mesece vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednje tri mesece zdravljenja in nato tako, kot je klinično indicirano. Glede na zvišanje vrednosti ALT ali ALT bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatinitiba. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinitib, so poročali o hipertenziji. Pred začetkom zdravljenja s selperkatinitibom je treba uravnati bolnikov krvni tlak ter ga spremljati med zdravljenjem s selperkatinitibom in po potrebi zdraviti s standardnim antihipertenzivnim zdravljenjem. Glede na zvišanje krvnega tlaka bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatinitiba. Zdravljenje s selperkatinitibom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije z antihipertenzivnim zdravljenjem ni mogoče obvladati. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinitib, so poročali o podaljšanju intervala Q-T. Pri bolnikih s stanji, kot je prirojeni sindrom dolgega intervala Q-T ali pridobljeni sindrom dolgega intervala Q-T, ali drugimi kliničnimi stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, je treba selperkatinitib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s selperkatinitibom morajo imeti bolniki interval Q-Tc \leq 470 ms in vrednosti elektrolitov v serumu v normalnem razponu. Elektrokardiogram in vrednosti elektrolitov v serumu je treba spremljati pri vseh bolnikih po enem tednu zdravljenja s selperkatinitibom, vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, nato pa tako, kot je klinično indicirano, s prilagajanjem pogostosti glede na dejavnike tveganja, vključno z disko, bruhanjem in/ali navzeo. Pred uvedbo zdravljenja s selperkatinitibom in med zdravljenjem je treba korigirati hipokalemijo, hipomagnezijo in hipokalciemijo. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, pogosteje spremljajte interval Q-T z EKG. Morda bo potrebna prekinitev odmerjanja ali prilagoditev odmerka selperkatinitiba. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost selperkatinitiba. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatinitiba uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatinitiba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Na podlagi nekliničnih ugotovitev o varnosti je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko omejena. Moški in ženske niso pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinitib, so poročali o preobčutljivosti, pri čemer so večino dogodkov opazili pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenih z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1. Znaki in simptomi preobčutljivosti so vključevali povišano telesno temperaturo, izpuščaj in artralgije ali mialgije s sočasnim zmanjšanjem števila trombocitov ali zvišanjem vrednosti aminotransferaz. Ob pojavu preobčutljivosti prekinite zdravljenje s selperkatinitibom in začnite zdravljenje s steroidi. Glede na stopnjo preobčutljivostnih reakcij bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatinitiba. Zdravljenje s steroidi je treba nadaljevati, dokler bolnik ne doseže ciljnega odmerka, nato pa je treba odmerke steroidov postopoma zmanjševati. Ob ponovitvi preobčutljivosti trajno prekinite zdravljenje s selperkatinitibom. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinitib, so poročali o hudih, tudi smrtnih kliničnih dogodkih. Pri bolnikih s hudo ali z zvišanjem ogrožajočo hemoragijo trajno prekinite zdravljenje s selperkatinitibom. Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinitibom, so opazili primere sindroma tumorske lize (TLS – Tumour Lysis Syndrome). Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisli urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, ter razmisliti o ustreznih profilaksah, vključno s hidracijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Selperkatinitib se presnavlja preko CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki lahko vplivajo na aktivnost encima CYP3A4, spremeni farmakokinetiko selperkatinitiba. Sočasna uporaba enkegata, močnega induktorja CYP3A4, je povzročila zmanjšanje AUC selperkatinitiba za približno 87 % in C_{max} za približno 70 % v primerjavi z uporabo samega selperkatinitiba. Selperkatinitib je povečal C_{max} oz. AUC repaglinida (substata CYP2C8) za približno 91 % oziroma 188 %. Zato se je treba sočasni uporabi obcutljivih substratov CYP2C8 (npr. amodiakina, cevastatina, enzalutamida, paklitaksel, repaglinida, torasemida, sorafeniba, rosiglitazona, buprenorfina, seleksipaga, dasabuvirja in montelukasta) izogibati. Selperkatinitib je povečal C_{max} in AUC midazolama (substata CYP3A4) za približno 39 % oziroma 54 %. Zato se je treba sočasni uporabi obcutljivih substratov CYP3A4 (npr. alfentanila, avanlanta, buspirona, konivaptana, darifenacina, danuravnarja, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, nizolotipina, sakvinavirja, sirvastatina, tipranavirja, trazolama, vardenfala) izogibati. Topnost selperkatinitiba je odvisna od pH; pri čemer je topnost pri višjem pH manjša. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki selperkatinitiba ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov ranitidina (antagonista histaminskih receptorjev H₂), danega dve uri po odmerku selperkatinitiba, niso opazili. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola (zaviralca protiske opalne) sta se AUC_{0-12h} in C_{max} selperkatinitiba zmanjšali, kadar so selperkatinitib dali na tešče. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola se AUC_{0-12h} in C_{max} selperkatinitiba nista pomembno spremenili, kadar so zdravilo Retsevmo dali s hrano. Selperkatinitib zavira presnavašča v ledvicah, beljakovino za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – Multidrug and Toxin Extrusion protein 1). In vivo lahko pride do medsebojnega delovanja selperkatinitiba in klinično pomembnih substratov presnavašča MATE1, kot je kreatinin. Selperkatinitib je in vitro zaviralca P-gp in BCRP. In vivo je selperkatinitib povečal C_{max} in AUC dabigatrana, substrata P-gp, za 43 % oziroma 38 %. Zato je ob jemanju obcutljivih substrata P-gp (npr. feksofenadina, dabigatraneteksilata, kolicina, saksaglitolina) in zlasti tistih z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoxinal) potrebna previdnost. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. **Neželeni učinki** Najpogostejši resni neželeni učinki so bolečine v trebuhu, preobčutljivost, diska, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in (ALT). Zelo pogosti: zmanjšanje apetita, glavobol, omotica, podaljšanje intervala Q-T v elektrokardiogramu, hipertenzija, bolečine v trebuhu, diska, navzea, bruhanje, zaprtje, suha usta, izpuščaj, pireksija, utrujenost, edem, zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti AST, zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila limfocitov, znižanje vrednosti magnezija, zvišanje vrednosti kreatinina, krvavitve. **Pogosti: preobčutljivost. Rok uporabnosti** 2 let. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528B3, Utrecht, Nizozemska. **Datum pridobitve DZ:** 11. februar 2021. **Datum zadnje revizije besedila:** 10.11.2022. Samo za strokovno javnost. **Režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila Retsevmo je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Retsevmo 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>

Referenc: 1. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selperkatinitib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:813–824. 2. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selperkatinitib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825–835.



Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-SE-SI-0064, 31.3.2023. Samo za strokovno javnost.



Retsevmo
selperkatinitib



ENO PROTITELO, DVOJNA PRECIZNOST¹

Edino bispecifično protitelesno, odobreno za zdravljenje bolnikov z NSCLC z aktivirajočo mutacijo EGFR z ex20ins¹

Zdravilo RYBREVANT® je prvo odobreno tarčno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z NSCLC z ex20ins po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine s **celokupno stopnjo odziva 43 %¹** in **mediano celokupnega preživetja 22,8 meseca.^{**1,2,3}**



VIRI

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila RYBREVANT® 2022.
2. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al. Amivantamab in GFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-3402. doi:10.1200/JCO.2100662
3. Garrido P, Girard N, Cho BC, et al. Long-term efficacy, safety and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR Ex20ins-mutated advanced NSCLC. Presented at: 2023 European Lung Cancer Congress; March 29–April 1, 2023; Copenhagen, Denmark. Abstract 30

INFORMACIJE O PREDPISOVANJU

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.

Ime zdravila: Rybrevant 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje **Kakovostna in količinska sestava:** amivantamab, dinatrijeva sol etilendiamintetraacetne kisline (EDTA) dihidrata, L-histidin, L-histidinjev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbat 80 (E433), sahara, voda za injekcije. **Indikacije:** Kot samostojno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC) z aktivirajočo mutacijo gena receptora za epidermalni rastni faktor (EGFR) z insercijo v eksonu 20 po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Zdravilo mora aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje infuzijskih reakcij, če se pojavijo. Pred začetkom zdravljenja je treba z validirano testno metodo potrditi prisotnost insercijske mutacije gena za EGFR v eksonu 20. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerjek je 1050 mg (izhodiščna telesna masa bolnika < 80 kg) ali 1400 mg (izhodiščna telesna masa bolnika ≥ 80 kg) z intravensko infuzijo. **Shema odmerjanja:** 1. do 4. teden: tedensko odmerjanje (skupno 4 odmerki), nato od 5. tedna naprej odmerjanje vsaka 2 tedna. Priporočljivo je, da se bolniki zdravijo s tem zdravilom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka, ga mora prejeti čim prej in ustrezno prilagoditi shemo odmerjanja ter ohraniti interval zdravljenja. Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije je treba uporabiti premedikacijo. **Prilagojanje odmerka:** Odmerjanje je treba prekiniti v primeru neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje, dokler se neželeni učinek ne ublaži do ≤ 1. stopnje ali izhodiščnega stanja. Če prekinitev traja 7 dni ali manj, ponovno uvedite trenutni odmerjek. Če je prekinitev daljša od 7 dni, je priporočljiva ponovna uvedba z zmanjšanim odmerkom. **Priporočena sočasna zdravila:** Pred infundiranjem (1. teden, 1. in 2. dan) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide. Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati antihistaminike in antipiretike. Antiemetike je treba aplicirati po potrebi. Za podrobna navodila glede specifičnega prilagojanja odmerkov infundiranja v primeru posameznih neželenih učinkov preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri starejših in pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagojanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter je potrebna previdnost, saj amivantamaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili. **Način uporabe:** Intravenska infuzija po redčenju s sterilno raztopino glukoze 50 mg/ml ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje. Zdravilo je treba aplicirati preko linjskega filtra. Za podrobnejša navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, hitrosti infundiranja in ravnanja v primeru infuzijskih reakcij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino(e) ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, je pogosto prišlo do infuzijskih reakcij. Pred prvo infuzijo (1. teden) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide. Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati antihistaminike in antipiretike. Začetna infuzija mora biti aplicirana v deljenem odmerku v 1. tednu, 1. in 2. dan. Bolnike je treba zdraviti v okolju z ustreznim medicinsko podporo za zdravljenje infuzijskih reakcij. Infundiranje je treba prekiniti ob prvih znakih infuzijske reakcije katere koli resnosti in aplicirati ustrezna zdravila. Po prenehanju simptomov je treba ponovno uvesti infuzijo s 50 % prejšnje hitrosti. Pri ponavljajočih se infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje je treba uporabo amivantamaba trajno ukiniti. ILD ali neželeni učinki, podobni ILD (npr. pnevmonitis), so bili poročani pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom. Bolnike je treba spremljati glede simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. dispneja, kašelj, povišana telesna temperatura) in če se pojavijo, zdravljenje z zdravilom prekinite do preiskave ter simptomov. Sum na ILD ali neželene učinke, podobne ILD je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih s potrjeno ILD ali neželenimi učinki, podobnimi ILD je treba zdravljenje z amivantamabom trajno ukiniti. Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavili izpuščaji (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža. Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljenost soncu med in 2 meseca po zdravljenju s tem zdravilom. Priporočljiva so zaščitna oblačila in uporaba kreme za sončenje z zaščito UVA/UVB širokega spektra. Za suhe predele se priporočata emolientna krema brez alkohola. Če se pojavijo kožne reakcije, je treba uporabiti lokalne kortikosteroide ter lokalne in/ali peroralne antibiotike. Pri neželenih učinkih 3. stopnje ali slabem prenašanju neželenih učinkov 2. stopnje je treba uporabiti tudi sistemske antibiotike in peroralne steroide. Bolnike s hudim izpuščajem z atipičnim videzom ali porazdelitvijo ali z nezadostnim izboljšanjem v 2 tednih je treba nemudoma napotiti k dermatologu. Glede na resnost je treba odmerjek zdravila zmanjšati, prekiniti ali ga trajno ukiniti. Poročali so o toksični epidermalni nekrolizi (TEN). Če je TEN potrjena, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti. Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom. Bolnike s poslabšanjem očesnih simptomov je treba nemudoma napotiti k oftalmologu, hkrati pa morajo prenehati z uporabo kontaktnih leč, dokler se simptomi ne ocenijo. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmerjek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Ker gre za monoklonalno protitelesno IgG1, je malo verjetno, da bi izločanje preko ledvic in presnova nespremenjenega amivantamaba z jetrnimi encimi predstavljala poglobljena načina izločanja iz telesa. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje amivantamaba. Zaradi velike afinitete do edinstvenega epitopa na EGFR in MET ni pričakovati, da bi amivantamab spremenil encime, ki presnavljajo zdravila. Uporabi živila oziroma živih atenuiranih cepiv se je treba pri bolnikih izogibati v času prejetja amivantamaba. **Nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom. Zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je korist zdravljenja pri ženski večja od možnega tveganja za plod. Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravilom, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Ni znano, ali se amivantamab pri ljudeh izloča v materino mleko. Znano je, da se človeška protitelesna IgG v prvih nekaj dneh po porodu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se nato kmalu zniža. V tem kratkem obdobju takoj po porodu ni mogoče izključiti tveganja za dojenje otroka. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali opustiti zdravljenje s tem zdravilom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. **Neželeni učinki:** hipoalbuminemija, zmanjšan apetit, hipoalbuminemija, hipoalbuminemija, hipomagnezija, omotica, okvare vida, rast trepalnic, druge očesne bolezni, keratitis, uveitis, intersticijska bolezen pljuč, driska, stomatitis, navzea, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu, zvišana koncentracija alanin aminotransferaze, zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze, zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, izpuščaji, toksični učinki na nohtih, suha koža, pruritus, toksična epidermalna nekroliza, mialgija, edem, utrujenost, infuzijske reakcije. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika DžP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Režim izdajanja zdravila: H Datum odobritve: 29. november 2022

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

DO DVE LETI CELOKUPNEGA PREŽIVETJA PO KEMOTERAPIJI * *1,2,3



*Primarni in ** sekundarni cilji raziskave CHRYSALIS faze I ocenjeni po BICR glede na RECIST v1.1. Celokupna stopnja odziva je znašala 43 % (95 % CI: 43–53). Mediana celokupnega preživetja 22,8 meseca (95 % CI: 14,6 NR).^{1,2,3}

BICR, slepi neodvisni centralni pregled; CI, interval zaupanja; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; NR, ni doseženo; NSCLC, nedrobnocelični pljučni rak; RECIST, kriterij za oceno učinka terapije pri solidnih tumorjih.

▼ 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.

CP-383033/050423



ONKOLOGIJA



**Prizadevamo si zagotoviti nova zdravila
bolnikom z rakom po vsem svetu z zavezanostjo
znanosti, s prodornimi inovacijami in strastjo
za izboljšanje življenja bolnikov.**

Takeda Pharmaceuticals d.o.o.
Bleiweisova 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
www.takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.
VV-MEDMAT-84938, DP: April 2023

