



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Slovensko
Zdravniško
Društvo

ŠOLA RAKOV GLAVE IN VRATU

Onkološki inštitut Ljubljana
1. december 2023



Strokovno srečanje:

2. ŠOLA RAKOV GLAVE IN VRATU

Elektronski zbornik prispevkov

Organizacijski odbor:

Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar, Marko Kokalj, Gaber Plavc

Strokovni odbor:

Marta Dremelj, Cvetka Grašič Kuhar, Marko Kokalj, Anja Kovač, Gaber Plavc, Primož Strojjan

Recenzenta prispevkov:

Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar

Urednika:

Marko Kokalj, Gaber Plavc

Založnik:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD Onkološki Inštitut Ljubljana

Izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Marko Kokalj

V Ljubljani, 1. 12. 2023

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

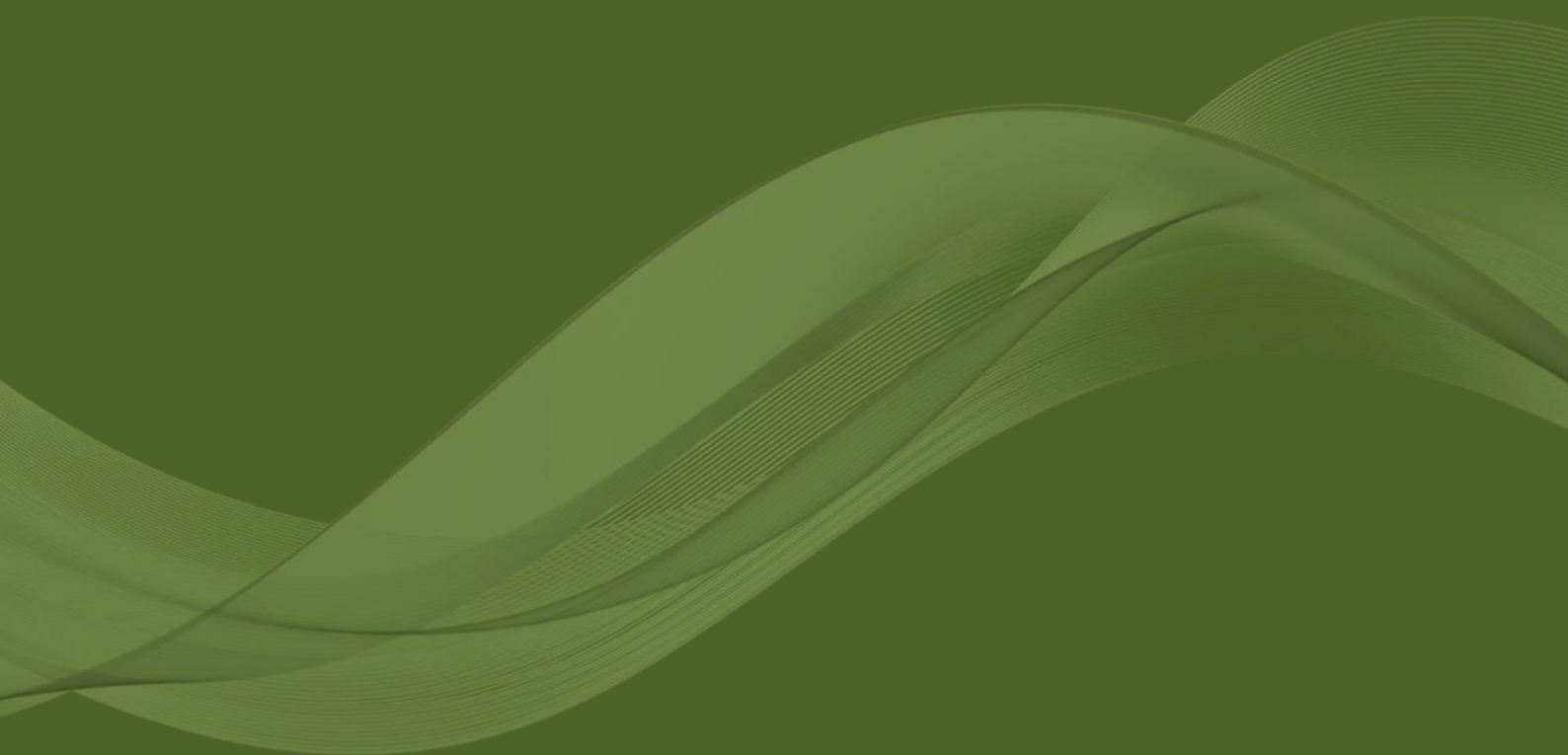
COBISS.SI-ID 174384643

ISBN 978-961-7029-73-4 (Onkološki inštitut, PDF)

Kazalo vsebine

• Uvodni nagovor	5
• Anatomija in fiziologija zgornjega dela dihal in prebavil	6
• Breme raka glave in vratu in trendi	30
• Etiološki vzroki za nastanek raka glave in vratu in možnosti za preventivno ukrepanje	42
• Pot bolnika skozi zdravstveni sistem: organizacija obravnave raka glave in vratu v Sloveniji	53
• Zgodnji znaki in simptomi: vloga družinskega zdravnika in zobozdravnika	62
• Kdaj se mudi: urgentna stanja pri raku glave in vratu	73
• Diagnostični postopek pri raku glave in vratu	81
• Načela zdravljenja raka glave in vratu	88
• Kirurgija: tumorji ustne votline, žrela in grla	96
• Zapleti kirurškega zdravljenja raka glave in vratu	110
• Radioterapija rakov glave in vratu	121
• Stranski učinki obsevanja glave in vratu	127
• Sistemska terapija: nemetastatski rak glave in vratu	137
• Sistemska terapija raka glave in vratu: metastatski rak in ponovitev bolezni	144
• Podporna in paliativna oskrba bolnika z rakom glave in vratu	161
• Vloga prehranske obravnave pri zdravljenju bolnikov z rakom glave in vratu	172
• Oskrba zobovja pred, med in po onkološkem zdravljenju	187
• Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu	217
• Možnosti rehabilitacije pri bolnikih z rakom glave in vratu	226
• Sledenje po končanem zdravljenju raka glave in vratu	235
• Primer 1: bolnik s karcinomom ustne votline	244
• Primer 2: bolnik s karcinomom orofarinksa	254

• Primer 3: bolnik s ponovitvijo karcinoma hipofarinksa	262
• Program srečanja	268



• UVODNI NAGOVOR

Spoštovani udeleženci Šole rakov glave in vratu!

Veseli nas, da bomo danes, skupaj z vami, že drugič po vrsti izpeljali strokovno srečanje Šola rakov glave in vratu. Naš namen je jasen: celostno predstaviti problematiko rakov glave in vratu, kot jo dojemamo strokovnjaki, ki se vsakodnevno srečujemo z bolniki s temi raki. Med predavatelje smo uspeli pritegniti najvidnejše člane in sodelavce multidisciplinarnega tima za obravnavo rakov glave in vratu z Onkološkega inštituta Ljubljana ter obeh univerzitetnih kliničnih centrov. Predavatelji bodo v svojih nastopih osvetlili vzroke za nastanek rakov glave in vratu, incidenco, mortaliteto in sodobne epidemiološke trende, znake in simptome, ki jih povzročajo, načela sodobne diagnostike in zdravljenja s posledično morbiditeto ter možnosti podporne terapije in rehabilitacije. Poseben poudarek bo namenjen obravnavi teh rakov v slovenskem prostoru in nacionalnim smernicam.

Prireditve je namenjena vsem, ki se pri svojem delu srečujete z bolniki z raki glave in vratu: zdravnikom družinske medicine, stomatologom, medicinskim sestram/zdravstvenim tehnikom v socialnih in zdravstvenih ustanovah ter še posebno v patronažni zdravstveni negi, otorinolaringologom, maksilofacialnim kirurgom in specializantom različnih strok s področja onkologije. Prepričani smo, da je Šola rakov glave in vratu najboljša priložnost, da poglobite svoje znanje o tumorjih ustne votline, žrela, grla, nosne votline in obnosnih votlin, žlez slinavk in kože tega področja.

Organizatorji prireditve so Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo in Sekcija za internistično onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu ter Katedra za onkologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Prireditve je akreditirana s strani Zdravniške zbornice Slovenije.

Prepričani smo, da bodo predavanja, skupaj s prispevki, zbranimi v e-zborniku prireditve, koristen vir informacij, ki jih boste lahko s pridom uporabili pri vsakodnevnem delu z bolniki.

S spoštovanjem,

Organizacijski odbor Šole rakov glave in vratu:

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Marko Kokalj, dr. med.

asist. Gaber Plavc, dr. med.

• ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA ZGORNJEGA DELA DIHAL IN PREBAVIL

Doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr.med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

maja.sereg@kclj.si

POVZETEK

Zgornja dihala in prebavila tvorijo: zunanje, srednje in notranje uho, nosni organ, ustna votlina, zgornje, srednje in spodnje žrelo ter grlo. Nekateri med zgornja prebavila štejejo tudi požiralnik. V tem področju najdemo še ščitnico, obščitnice ter žleze slinavke. Ti organi so sestavljeni iz različnih tkiv, iz katerih lahko vznikne rak. To so: koža ter sluznice, ki jih pokriva večinoma ploščatocelični epitel, na nekaterih mestih respiratorni epitel; mišice, hrustanec, limfatično tkivo v žrelu in druga tkiva. Naloge zgornjih prebavil in dihal so: sluh in ravnotežje, dihanje, vohanje, žvečenje in požiranje ter začetek prebave hrane, tvorba glasu in govora, zaščitna - imunološka funkcija ter zaščita spodnjih dihal pred vdorom tekočin in hrane. Motorično in senzibilno oživčenje je zagotovljeno preko možganskih živcev, arterijska preskrba poteka preko arterije karotis interne in eksterne ter njunih vej. Drenaža limfe poteka preko globokih in povrhnjih vratnih bezgavk, ki so številne. Venska kri odteka preko venskega pleteža v veno jugularis.

ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA ZGORNJEGA DELA DIHAL IN PREBAVIL

MAJA ŠEREG BAHAR
KLINIKA ZA ORL IN CFK, UKC LJUBLJANA
UNIVERZA V LJUBLJANI, MEDICINSKA FAKULTETA



ZGORNJA DIHALA IN PREBAVILA

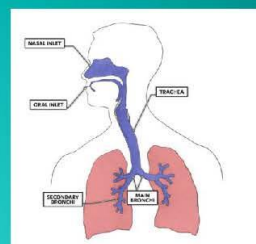
- ZUNANJE, SREDNJE IN NOTRANJE UHO
- NOSNI ORGAN
- USTNA VOTLINA
- ZGORNJE, SREDNJE IN SPODNJE ŽRELO
- GRLO

NEKATERI MED ZGORNJA PREBAVILA ŠTEJEJO TUDI

- POŽIRALNIK

V TEM PODROČJU NAJDEMO ŠE

- ŠČITNICO
- OBŠČITNICE
- ŽLEZE SLINAVKE



GLAVA IN VRAT

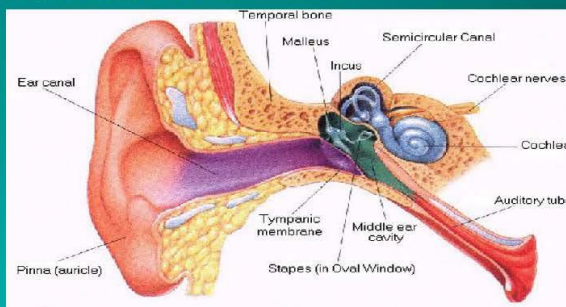


ORGANI SO SESTAVLJENI IZ RAZLIČNIH TKIV, IZ KATERIH LAHKO VZNIKA RAK:

- KOŽA
- SLUZNICE, KI JIH POKRIVA VEČINOMA PLOŠČATOCELIČNI EPITEL, NA NEKATERIH MESTIH RESPIRATORNI EPITEL,
- MIŠICE,
- HRUSTANEC,
- KOSTI,
- LIMFATIČNO TKIVO V ŽRELU
- ŠČITNICA,
- SLINAVKE,
- OBŠČITNICE

ANATOMIJA IN DELOVANJE UŠESA

ZUNANJE, SREDNJE, NOTRANJE UHO



ZUNANJE UHO:

- UHELJ: ELASTIČNI HRUSTANEC, KOŽA
- ZUNANJI SLUHOVOD: KOŠČENI IN HRUSTANSČNI DEL, KOŽA – n.X
- USMERJA ZVOČNE VALOVE

SREDNJE UHO

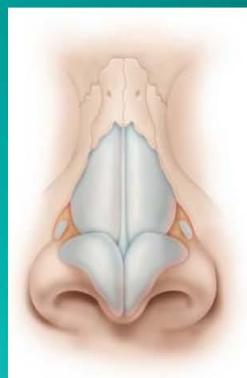
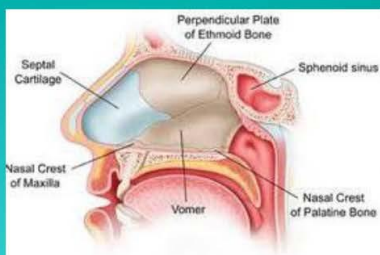
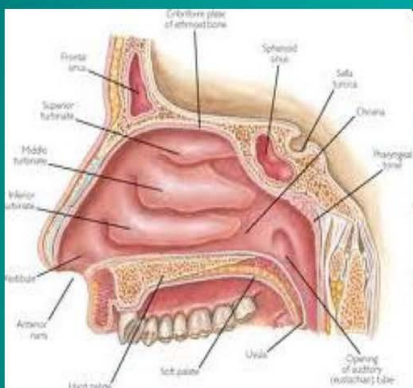
- BOBNIČ /KOŽA - SLUZNICA
- BOBNIČNA VOTLINA: - n. IX
- VERIGA SLUŠNIH KOŠČIC
- MOST ZA PRENOS IN OJAČENJE ZVOČNEGA VALOVANJA DO NOTRANJEGA UŠESA
- POTEK n. FACIALISA V MEDIALNI IN ZADNJI STENI
- SPREDAJ EVSTAHIJEVA CEV
- ZADAJ MASTOID

NOTRANJE UHO:

- POLŽEK, PREDDVOR, POLKROŽNI KANALČKI: SLUŠNI IN RAVNOTEŽNI ORGAN

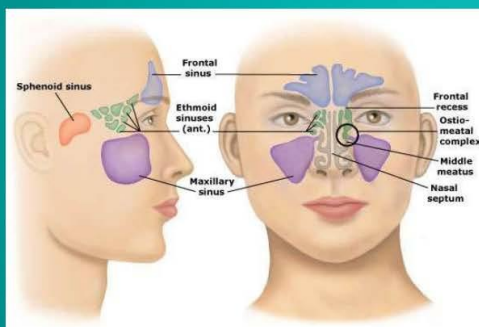
ANATOMIJA IN DELOVANJE NOSU

- ZUNANJI NOS: KOŽNI POKROV, NOSNE KOSTI, HRUSTANCI
- NOSNI PRETIN, 2 NOSNI VOTLINI
- STRANSKI STENI, MEDIALNA STENA



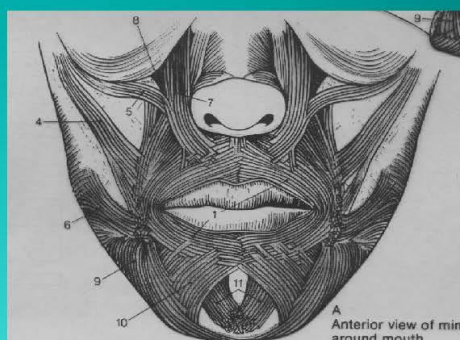
ANATOMIJA IN DELOVANJE NOSU

- OBNOVNE VOTLINE
- ČELNI, ČELJUSTNI, SITKINE CELICE TER ZAGOZDNIČNA VOTLINA
- SLUZNICA: RESPIRATORNI EPITEL Z MIGETALKAMI, DROBNE ŽLEZE
- VOHALNI EPITEL IN VOHALNO NITJE
- n. V. TRIGEMINUS
- V NOSU SE ZRAK OGREJE, OČISTI IN OVLAŽI
- RESONATOR
- SLUZ Z IMUNOLOŠKIMI FAKTORJI



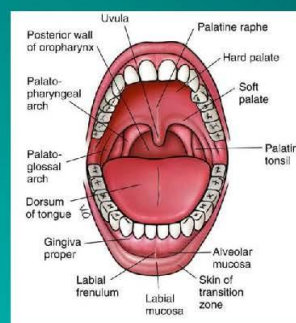
ANATOMIJA IN DELOVANJE USTNE VOTLINE

- **MEJE: USTNICI, LICÍ, MIŠICE USTNEGA DNA, GOLTNA OŽINA**
- **USTNICI , M. ORBICULARIS ORIS - KOŽA**
MOTORIČNO: OBRAZNI ŽIVEC
- **LICA, M. BUCCINATOR**
MOTORIČNO: OBRAZNI Ž
- **KOŽA OBRAZA: TROVEJNI Ž**

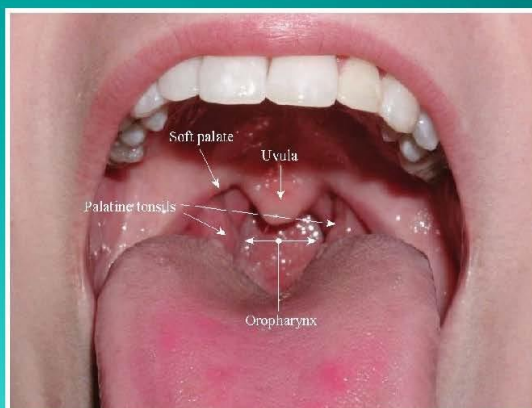
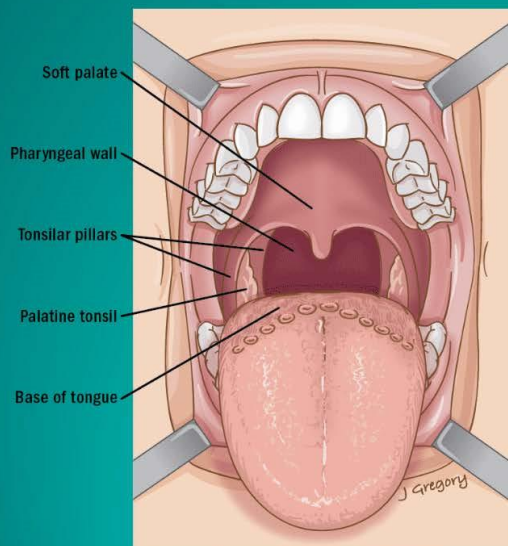


ANATOMIJA USTNE VOTLINE

- **SLUZNICA: VEČSKLADNI PLOŠČATI EPITEL**
- **USTNI PREDDVOR, ALVEOLARNI GREBEN, GINGIVA**
- **ZOBJE: MLEČNI (20), STALNI (32)**
- **ŽLEZE SLINAVKE: MALE IN VELIKE**
- **PREDUŠESNA, PODČELJUSTNA IN PODJEZIČNA**
- **TRDO NEBO**
- **MEHKO NEBO: MIŠICE, FIBROZNA PLOŠČA-APONEVROZA**

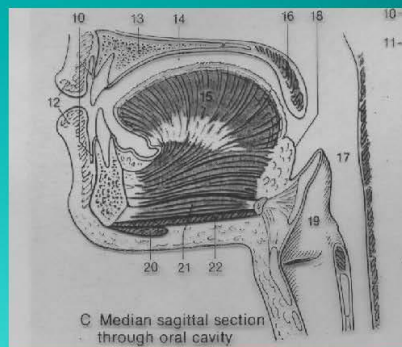
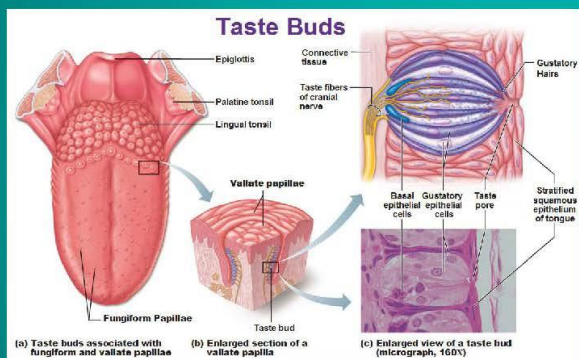


ANATOMIJA USTNE VOTLINE



ANATOMIJA USTNE VOTLINE

- **JEZIK:**
- **KONICA – TELO – PLOŠČATI EPITEL**
- **KOREN JEZIKA – LIMFATIČNO TKIVO,**
- **PODJEZIČNA VEZ**
- **SLUZNICA: PAPILE**
- **FIBROZNI SKELET : APONEVROZA JEZIKA IN SEPTUM**



ANATOMIJA USTNE VOTLINE

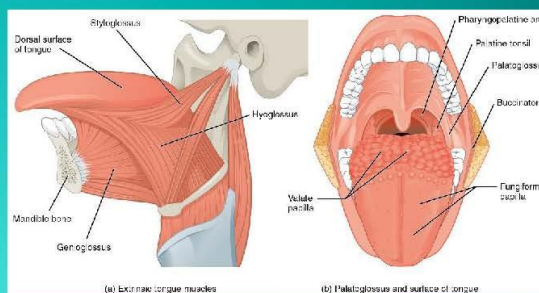
MIŠICE JEZIKA:

ZUNANJE (SPREMINJAJO LEGO JEZIKA)

M. GENIOGLOSSUS
M. HYOGLOSSUS
M. STYLOGLOSSUS

NOTRANJE (SPREMINJAJO OBLIKO JEZIKA)

M. LONGITUDINALIS SUPERIOR
M. LONGITUDINALIS INFERIOR
M. VERTICALIS LINGUAE
M. TRANSVERSUS LINGUAE



ANATOMIJA USTNE VOTLINE

SENZIBILNO OŽIVČENJE JEZIKA:

- TELO JEZIKA: TRIVEJNI Ž.: N. LINGUALIS
- KOREN JEZIKA: N. GLOSSOPHARYNGEUS, N. VAGUS

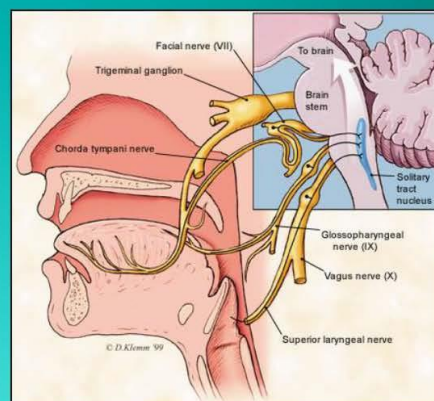
■ OKUŠALNO NITJE:

TELO: OBRAZNI ŽIVEC - CHORDA TYMPANI: N. LINGUALIS

KOREN: N. GLOSSOPHARYNGEUS

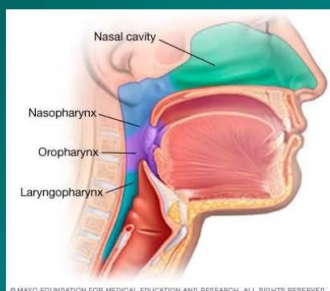
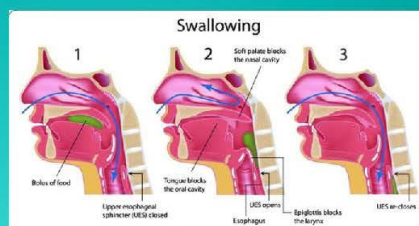
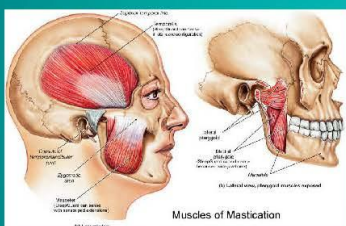
MOTORIČNO OŽIVČENJE JEZIKA:

- N. HYPOGLOSSUS

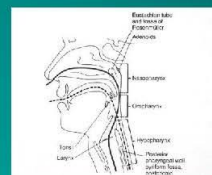


FIZIOLOGIJA USTNE VOTLINE

- ŽVEČENJE,
- GRIZENJE IN POŽIRANJE,
- OKUŠANJE,
- PREGASTRIČNA DIGESTIJA,
- ARTIKULACIJA,
- USTNA VOTLINA JE RESONANČNI PROSTOR, KI VPLIVA NA BARVO GLASU,
- USTNA VOTLINA JE TUDI POT ZA DIHANJE

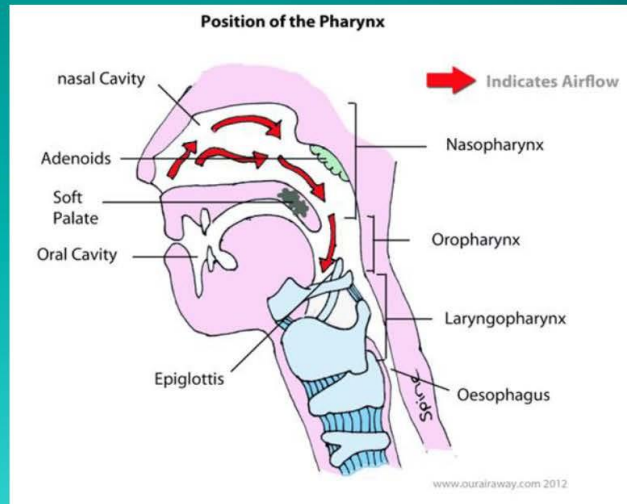
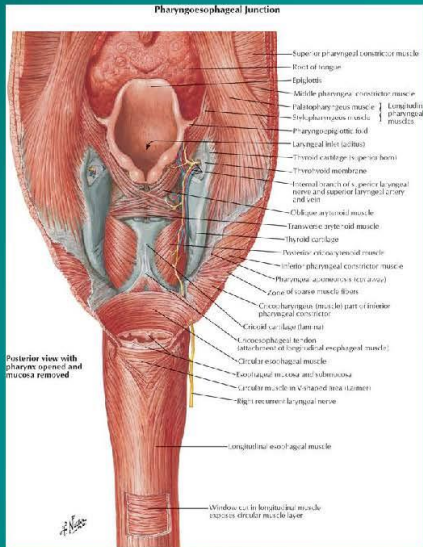


ANATOMIJA IN DELOVANJE ŽRELA



- CEV - OD BAZE LOBANJE DO 6. VRATNEGA VRETNENCA
- 4 PLASTI: SLUZNICA, FIBROZNA OSNOVA, MIŠICE, OVOJNICA
- MIŠICE: ŽRELNE ZAŽEMALKE (ZOŽUJEJO ŽRELO):
 ■ ZGORNJA, SREDNJA, SPODNJA
 ■ ŽRELNE DVIGOVALKE (DVIGUJEJO ŽRELO):
 M. STYLOPHARYNGEUS
 M. PALATOPHARYNGEUS
- SENZIBILNO OŽIVČENJE: EPIFARINKS: TRIVEJNI Ž. : N. MAXILLARIS
 MEZOFARINKS: N. GLOSSOPHARYNGEUS
 HIPOFARINKS: N. VAGUS . N. LARYNGEUS SUP.
- MOTORIČNO: N. GLOSSOPHARYNGEUS - ŽRELNE VEJE, N. VAGUS

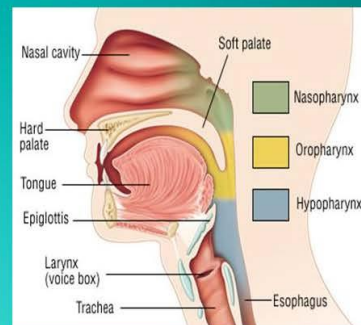
ANATOMIJA ŽRELA



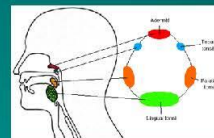
ANATOMIJA ŽRELA

DELITEV ŽRELA:

- NOSNI DEL ŽRELA (EPIPHARYNX) – DIHALNI EPITEL
- USTNI DEL ŽRELA (MESOPHARYNX)
- SPODNJI DEL ŽRELA (HYPOPHARYNX) – PLOŠČATI EPITEL



FIZIOLOGIJA ŽRELA



V ŽRELU JE OBILO LIMFATIČNEGA TKIVA – WALDEYERJEV LIMFATIČNI OBROČ:

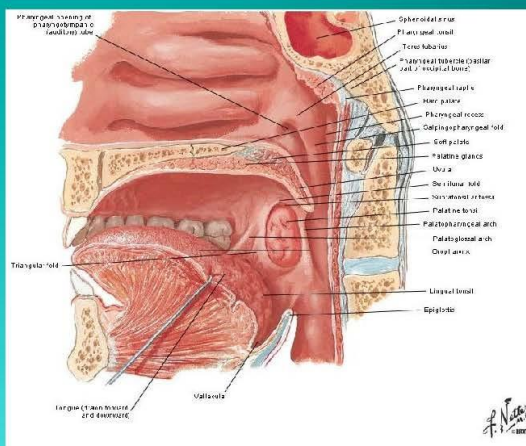
- PARNI NEBNICI,
- JEZIČNI MANDELJ NA KORENU JEZIKA,
- ŽRELNICA V EPIFARINKSU,
- PARNI OBTUBARNI TONZILI OB USTJU EVSTAHIJEVIH TROBELJ
- ŠTEVILNI DROBNI LIMFATIČNI FOLIKLI NA SLUZNICI ŽRELA.
- LIMFATIČNO TKIVO IMA VLOGO PRI ZAGOTAVLJANJU LOKALNE IN SISTEMSKA IMUNOSTI.



FIZIOLOGIJA ŽRELA

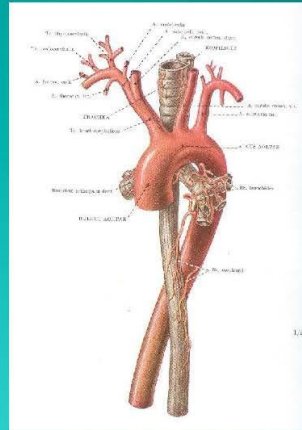
NALOGE ŽRELA SO:

- DIHANJE,
- POŽIRANJE,
- IMUNOLOŠKA FUNKCIJA,
- REZONANČNI PROSTOR,
- ARTIKULACIJA
- PREZRAČEVANJE SREDNJEGA UŠESA.



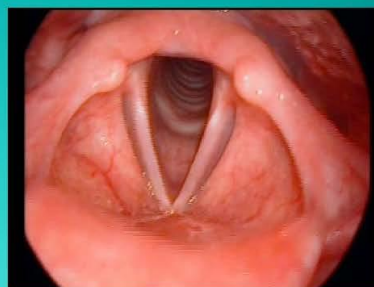
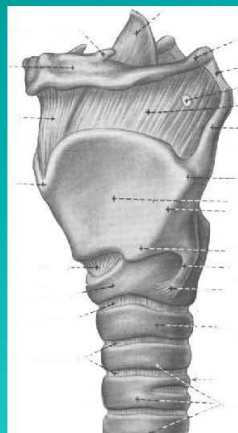
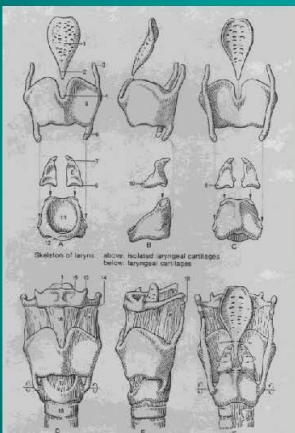
ANATOMIJA IN DELOVANJE POŽIRALNIKA

- ŽRELO SE NADALJUJE V POŽIRALNIK, KI JE Z NOTRANJE STRANI POKRIT S SLUZNICO VEČSKLADNEGA PLOSCATEGA EPITELA
- CEV - OD C 6 DO TH 12, ŠIROKA OD 1,5 DO 3 CM
- DELITEV: VRATNI, PRSNI, TREBUŠNI DEL
- 3 ZOŽITVE: ZG. ZAPIRALKA, KRIŽIŠČE Z LEVO SAPNICO, PREHOD SKOZI DIAFRAGMO
- PREČNO PROGASTO MIŠIČJE V ZG. 1/3
- GLADKO MIŠIČJE V SP. 2/3 V DVEH PLASTEH ZUNAJ VDOLŽNO, ZNOTRAJ KROŽNO
- OŽIVČEVJE: N. VAGUS



ANATOMIJA IN DELOVANJE GRLA

- DELITEV GRLA:
- SUPRAGLOTIS
- GLOTIS (GLASILKI)
- SUBGLOTIS



ANATOMIJA GRLA

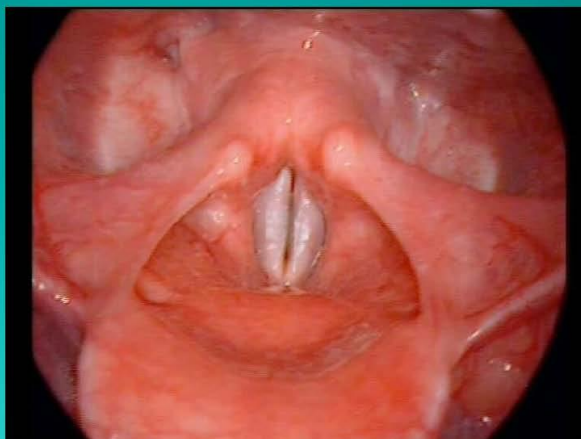
PODJEZIČNA KOST

GRLNI HRUSTANCI

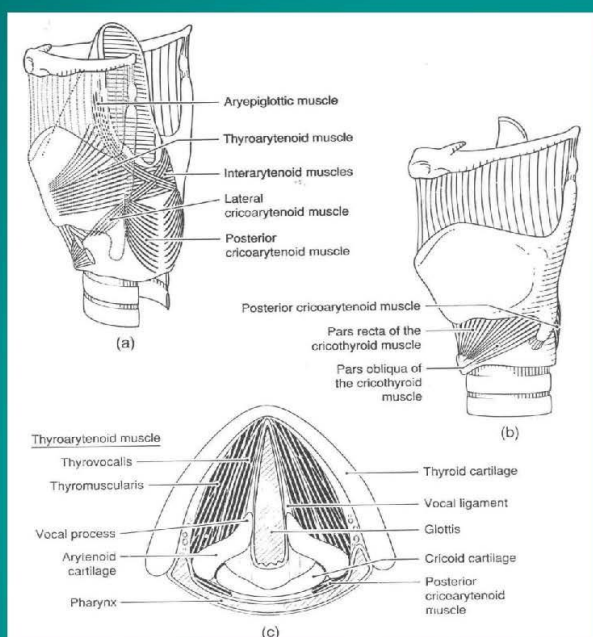
GRLNE MEMBRANE

SKLEPI MED HRUSTANCI

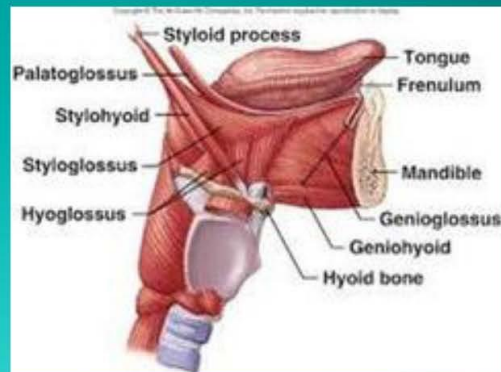
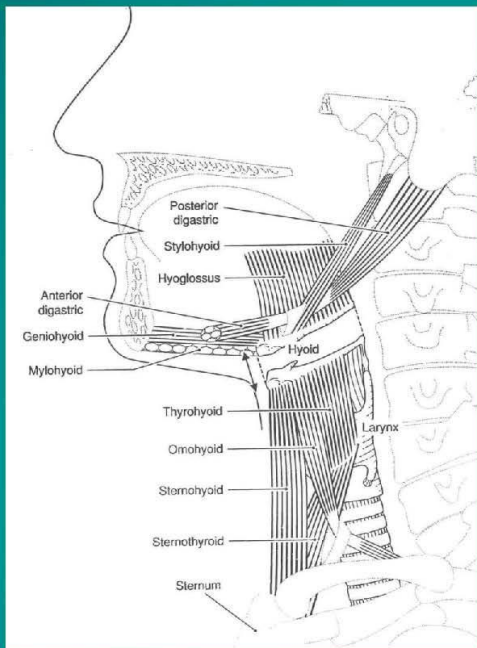
GRLNE MIŠICE



NOTRANJE MIŠICE GRLA

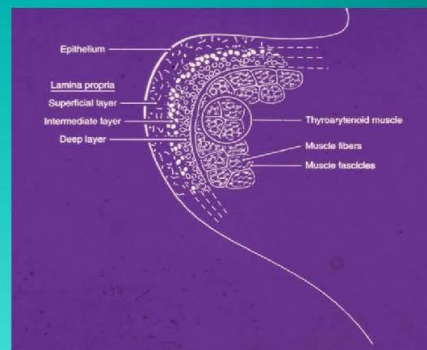


ZUNANJE MIŠICE GRLA

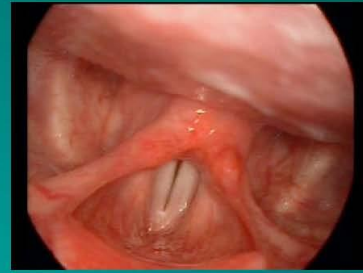


EPITEL GRLA

- V VEČJEM DELU GRLA JE NA POVRŠINI DIHALNI EPITEL – VEČSKLADNI VISOKOPRIZMATSKI EPITEL Z MIGETALKAMI NA VRHU TER MALIMI ŽLEZAMI ČAŠICAMI MED CELICAMI.
- V PREDELU GLASILK, PONEKOD NA VETRIKULARNIH GUBAH, POKLOPCU TER V ZADNJEM DELU GRLA POKRIVA SLUZNICO BOLJ ODPOREN PLOŠČATI EPITEL.
- OŽIVČENJE: n. X VAGUS



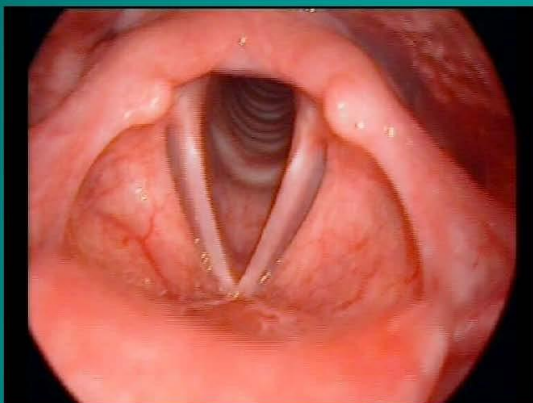
FIZIOLOGIJA GRLA



1. DIHANJE – DIHALNA POT
1. FONACIJA – TVORBA GLASU
2. POŽIRANJE - ZAŠČITA DIHALNE POTI PRI POŽIRANJU
3. KAŠELJ – ČIŠČENJE DIHALNIH POTI
4. ZAPORA PRI TELESNEM DELU – ZA POVEČANJE INTRATORAKALNEGA IN INTRAABDOMINALNEGA TLAKA PRI DVIGANJU BREMEN



FIZIOLOGIJA NORMALNO GRLO DIHANJE FONACIJA

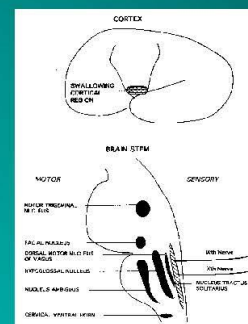


POŽIRANJE



KONTROLA POŽIRANJA

- POTEKA IZ CENTRALNEGA ŽIVČEVJA
- V MOŽGANSKI SKORJI JE CENTER ZA POŽIRANJE
- VANJ SE PREK SENZORIČNEGA JEDRA MOŽG ŽIVCEV (NUCL TRACT SOLITARIJ) IN PREK MŽ STEKAJO ČUTILNE INFORMACIJE IZ UST IN ŽRELA
- IZ CENTROV GREDO NATO IMPULZI DO MOTORIČNIH JEDER MŽ, NATO PA PO MŽ DO MIŠIC USTNE VOTLINE ŽRELA, GRLA IN POŽIRALNIKA



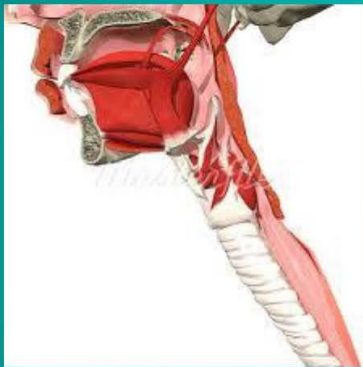
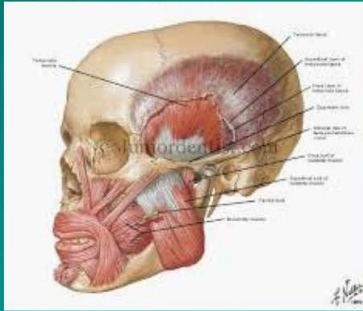
KONTROLA POŽIRANJA

- KONTROLA POŽIRANJA JE ASIMETRIČNA, IZ OBEH MOŽGANSKIH POLOBEL
- RAZLIČNA AKTIVACIJA OBEH HEMISFER
- VPLIV TIPA POŽIRANJA: HOTENO, REFLEKSNO
- HOTENO POŽIRANJE >> AKTIVACIJA OBEH HEMISFER
- NEKATERI PREDERI KAŽEJO PREVLAĐOVANJE ENE H – PRI 63% LEVE HEMISFERE
- ČE JE DOMINANTNA DESNA HEMISFERA - PREVLAĐOVANJE MOČNEJE IZRAŽENO
- DOMINANTNOST POSAMEZNE HEMISFERE PRI POŽIRANJU NI POVEZANA Z ROČNOSTJO PREISKOVANCA

KONTROLA POŽIRANJA

- INTERAKCIJA MED EKSCITATORNIMI IN INHIBITORNIMI KOMPONENTAMI V MOŽG. DEBLU – GENERATOR CENTRALNIH VZORCEV
- INHIBITORNI NEVRONI >> PREMORI MED POSAMEZNI MI AKCIJAMI V TOKU POŽIRANJA
- MODEL KROGOTOKOV AKTIVNOSTI ZA POSAMEZNE DELE ZGORNJE PREBAVNE CEVI
- PREDHODNI KROGOTOK INHIBIRA NASLEDNJEGA, NATO SE PREKLOPI DELOVANJE V EKSCITACIJO, ITD...

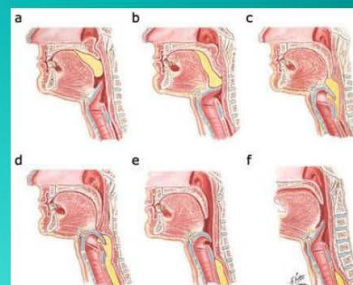
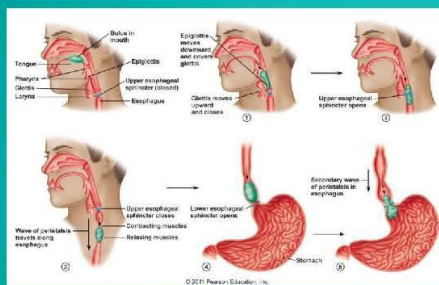
MIŠICE ZA POŽIRANJE



- MIŠICE ŽVEKALKE
- MIŠICE USTNIC
- MIŠICE LIC
- MIŠICE USTNEGA DNA
- MIŠICE JEZIKA
- MIŠICE ŽRELA
- MIŠICE POŽIRALNIKA
- POSREDNO – NOTRANJE IN ZUNANJE MIŠICE GRLA

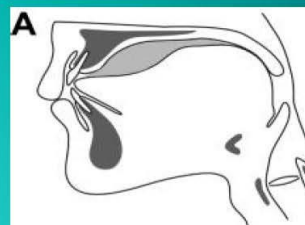
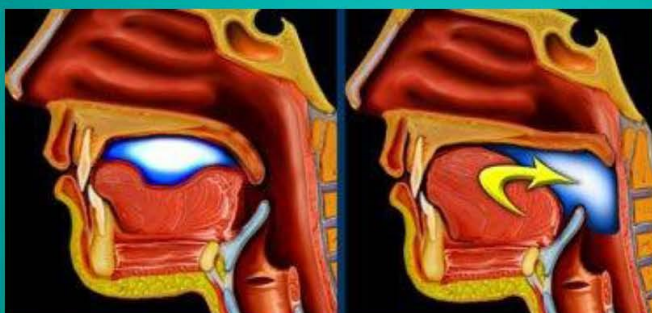
FAZE POŽIRANJA IN OŽIVČENJE

- | | |
|--|-------------------------------|
| ■ ORALNA - PRIPRAVLJALNA
- TRANSPORTNA | HOTENA
HOTENA IN REFLEKSNA |
| ■ FARINGEALNA = FARINGOLARINGEALNA | REFLEKSNA |
| ■ EZOFAGEALNA | REFLEKSNA |
| ■ OŽIVČENJE SENZIBILNO: N. V., VII., IX., X. | |
| ■ OŽIVČENJE MOTORIČNO: N. V., VII., IX., X., XII., CERVICALNI PLETEŽ | |



ORALNA PRIPRAVLJALNA FAZA

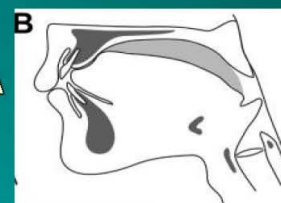
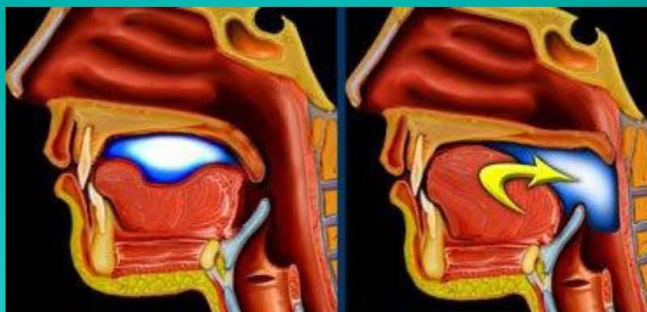
- JEZIK RAZPOREDI HRANO ZA ŽVEČENJE – KOČNIKI
- USTREZNI GIBI SPODNJE ČELJUSTI (ŽVEKALNE MIŠICE): HITRO ODPIRANJE IN ZAPIRANJE, POČASNO ZAPIRANJE UST
- STISNjeni USTNICI
- USTREZEN TONUS V MIŠICAH LIC
- MED ŽVEČENJEM JE MEHKO NEBO V STIKU Z ZADNJIM DELOM JEZIKA – DIHANJE, ZADRŽEVANJE GRIŽLJAJA V USTIH



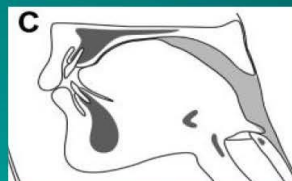
ORALNA TRANSPORTNA FAZA

- DVIG MEHKEGA NEBA
- KONTRAKCIJA MIŠIC USTNIC IN LIC
- SPUST ZADNJEGA DELA MOBILNEGA DELA JEZIKA
- PRITISK SPREDNJI DEL JEZIKA NA TRDO NEBO + ROB JEZIKA V STIKU Z ALVEOLARNIM GREBENOM

>> TLAK V USTNI VOTLINI SE POVEČA >> POTISNE GRIŽLJAJ PROTI ŽRELU



FARINGEALNA FAZA

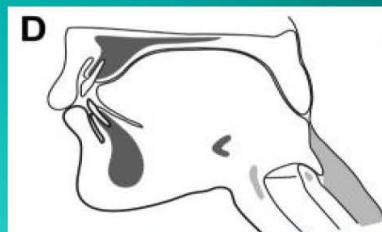


- VELOFARINGEALNA ZAPORA
- POTISKANJE JEZIKA NAZAJ IN NAVZDOL (BAT)
- KONTRAKCIJA MIŠIC USTNEGA DNA – POMIK HIJIDA NAPREJ IN NAVZGOR >> DVIG GRLA >> POTEK POKLOPCA ČEZ GRLO
- PRIMIK VENTRIKULARK, GLASILK IN POTEK POKLOPCA ČEZ GRLO



FARINGEALNA FAZA

- GORNJI EZOFAGEALNI SFINKTER (UES) = KRIKOFARINGEALNA MIŠICA SE ODPRE: RELAKSACIJA MIŠICE + POTEK OB DVIGU GRLA >> NEGATIVNI TLAK V FARINGOEZOFAGEALNEM PREDELU
- KONSTRIKCIJA ŽRELNH ZAŽEMALK (MANJ POMEMBNA)
- GRİŽLJAJ PREKO POKLOPCA, PIRIFORMNIH SINUSOV POTUJE V POŽIRALNIK (ENA STRAN DOMINANTNA)



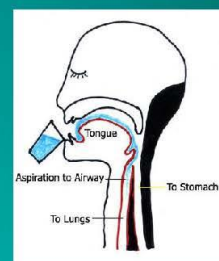
EZOFAGEALNA FAZA

- **POŽIRALNIK: ZGORNJA TRETJINA PREČNO PROGASTE MIŠICE, SPODNJI DVE TRETJINI GLADKE MIŠICE**
- **PERISTALTIČNI VAL: - OD UES DO KONCA PROGASTIH MIŠIC
- OD PREHODA PROGASTIH V GLADKE MIŠICE
DO KONCA POŽIRALNIKA**
- **ODPIRANJE SPODNJEGA EZOFAGEALNEGA SFINKTRA (LES) – 2-3 S PO ZAČETKU POŽIRANJA, TRAJA 5-10 S**
- **PRIMARNI, SEKUNDARNI, TERCIARNI PERISTALTIČNI VAL**
- **GRIŽLJAJ ZDRSI IZ POŽIRALNIKA V ŽELODEC**



USKLAJENOST DIHANJA S POŽIRANJEM

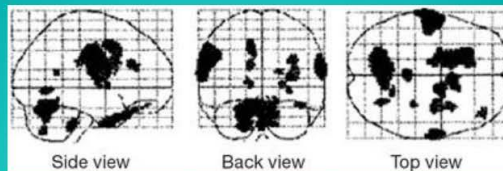
- **PRED POŽIRANJEM ZAUSTAVITEV DIHANJA V EKPIRIJU**
- **APNEA MED POŽIRANJEM**
- **SLEDI DOKONČANJE EKSPIRIJA
ČE POŽIRANJU SLEDI INSPIRIJ - POGOSTEJŠA ASPIRACIJA**
- **NOVO "RESETIRANJE" DIHALNEGA CENTRA PO VSAKEM POŽIRANJU**



KONTROLA POŽIRANJA

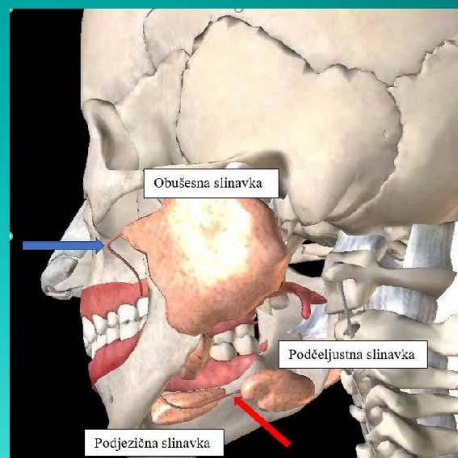
- "NAJBOLJ KOMPLEKSEN REFLEKS ŽIVČNEGA SISTEMA«
- VKLJUČENA MOTORIČNA JEDRA ŠTIRIH MOŽGANSKIH ŽIVCEV
- USKLAJENO DELOVANJE 25 MIŠIČNIH SKUPIN
- STROGA KONTROLA IZ CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

- RAZLIKA MED AVTOMATIČNIM IN HOTENIM POŽIRANJEM V AKTIVACIJI CZS



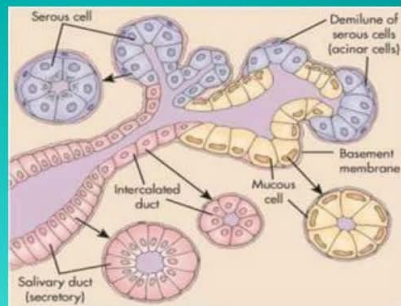
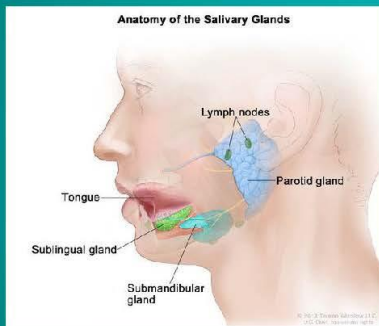
ANATOMIJA SLINAVK

- VELIKE ŽLEZE : OBUŠESNI, PODČELJUSTNI, PODJEZIČNI
- MALE ŽLEZE V SLUZNICI USTNE VOTLINE
- IZLOČAJO SLINO:
- SEROZNE
- MUCINOZNE
- MEŠANE



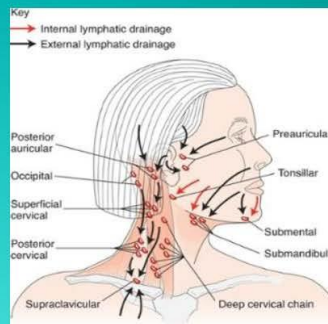
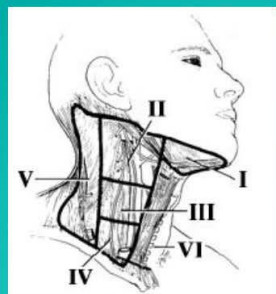
ŽLEZE SLINAVKE

- ŽLEZNEI DEL – OBDAJA GA OVOJNICA IZ ČVRSTEGA VEZIVA, KI SE UGREZA V PARENHIM IN RAZDELI ŽLEZO NA REŽNJE.
- SEKRECIJSKI DEL TVORIJO SEROZNE IN MUKOZNE ŽLEZNE CELICE IN NESEKRECIJSKE MIOEPITELNE CELICE
- SEKRECIJSKI DEL JE S POVRŠINO POVEZAN PREKO IZVODILA

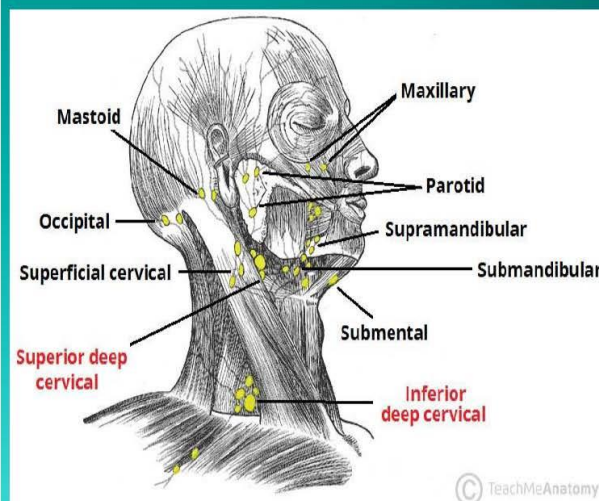
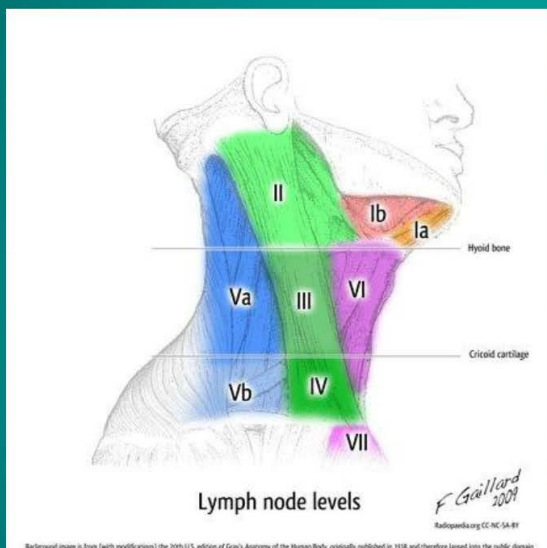


VRAT

- IZ GLAVE V PRSNI KOŠ SKOZI VRAT POTUJEJO ŽILE IN ŽIVCI,
- NA VRATU STA GRLO IN ŽRELO.
- VRATNI DEL HRBTENICE OMOGOČA VELIKO GIBLJIVOST VARTU.
- VRATNE MIŠICE VZRAVNAVAJO IN UPOGIBAJO GLAVO IN VRAT, DVIGAJO IN SPUŠČAJO PODJEZIČNICO TER ŠČITASTI HRUSTANEC TER DVIGUJEJO 1. IN 2. REBRO.

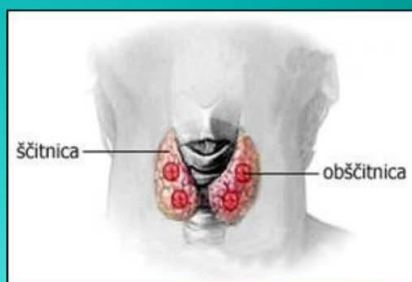
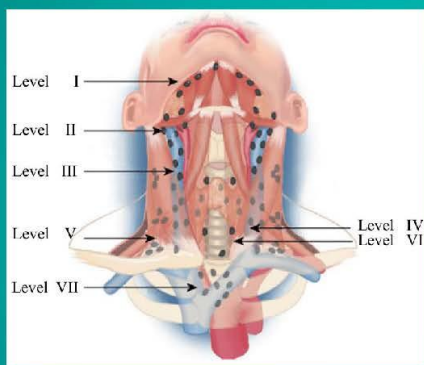


VRATNE BEZGAVKE



VRATNE BEZGAVKE

- V VRATU SE NAHAJAJO
- ŠČITNICA IN OBŠČITNIČNE ŽLEZE
- ŠTEVILNE BEZGAVKE (VEČ KOT 300)
- IZ PRAKTIČNIH IN FUNKCIONALNIH RAZLOGOV LAHKO RAZDELIMO V ANATOMSKE ALI KIRURŠKE REGIJE.
- LIMFA IZ PODROČJE GLAVE IN VRATU SE DRENIRA V VRATNE BEZGAVKE,
- OBIČAJNO V PREDVIDLJIVO PODROČJE OZ REGIJO, NE PA VEDNO.
- V VRATNE BEZGAVKE SE LAHKO DRENIRA TUDI LIMFA IZ ODDALJENIH ORGANOV, KOT SO NPR. ŽELODEC ALI PLJUČA





HVALA ZA POZORNOST

• BREME RAKA GLAVE IN VRATU IN TRENDI

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Rak glave in vratu obsega več anatomskih mest. V večini epidemioloških pregledov ta kategorija združuje 16 lokacij raka, skladno z 10. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB10): C00 do C14 in C30 do C32. Posamezne lokacije so navedene v Tabeli 1. V pričujočem prispevku predstavljamo osnovne epidemiološke kazalnike - incidenco, umrljivost, prevalenco in preživetje bolnikov za Slovenijo na dva načina: združeno kot rak glave in vratu, ki vsebuje vsa zgoraj navedena anatomska mesta ali pa ločeno za rak ust in žrela (C00-C14 po MKB10) ter rak grla (C32 po MKB10). Prikazani podatki izvirajo iz objavljenih in neobjavljenih podatkov Registra raka Republike Slovenije (1, 2), mednarodne primerjave pa smo pridobili iz platforme GLOBOCAN, ki jo vodi Mednarodna agencija za raziskovanje raka (3), projekta GBD ameriškega Inštituta za merjenje in evalvacijo v zdravstvu (4) ter iz Evropskega informacijskega sistema za rak ECIS (5).

Breme raka glave in vratu v svetu

Za leto 2020 je ocenjeno, da je za rakom glave in vratu po svetu zbolelo skoraj milijon ljudi, umrlo pa jih je 467.000. Breme bolezni je pri moških trikrat večje kot pri ženskah. Skupaj raki glave in vratu predstavljajo 5 % svetovnega bremena raka, vsaka posamezna bolezen pa sodi med redke rake. Po vsem svetu so se v zadnjih tridesetih letih incidence raka grla in nazofarinksa zmanjšale, medtem ko se povečale incidence raka oro- in hipofarinksa ter raka ustnic in ustne votline. Najvišje incidence so v južni Aziji, sledijo pa ji Evropa, severna Amerika in Avstralija. V Evropi je najvišja incidenca in umrljivost na vzhodu celine, v Romuniji, na Madžarskem in Slovaškem, najmanjša pa na Islandiji, Cipru, Finski in Malti. Slovenija se po incidenci in umrljivosti raka glave in vratu uvršča v evropsko povprečje.

Breme raka glave in vratu v Sloveniji

V Sloveniji je v obdobju 2016–2020 za rakom glave in vratu zbolelo 2.325 ljudi, letno v povprečju 465 (362 moških in 103 ženske), kar predstavlja 3 % vseh rakavih bolezni v Sloveniji. Tako kot drugod po svetu

je tudi pri nas bolezen pogostejša pri moških, kjer zavzema peto mesto po pogostosti med vsemi raki. Starostno standardizirana incidenčna stopnja (glede na slovenski standard) raka glave in vratu se razlikuje med slovenskimi statističnimi regijami. Največja incidenčna stopnja raka glave in vratu je bila v obdobju 2016–2020 v Pomurski regiji (21,4/100.000), najmanjša pa v Goriški regiji (13,0/100.000). Groba in starostno standardizirana incidenčna stopnja raka glave in vratu sta se v obdobju 2011–2020 pri moških manjšali (groba v povprečju za 0,8 % letno, starostno standardizirana pa za 2,4 %). Nasprotno pa pri ženskah v zadnjih desetih letih incidenca raka glave in vratu stagnira.

Povprečno je med leti 2016 in 2020 v Sloveniji za rakom glave in vratu letno umrlo 209 oseb (173 moških in 36 žensk). Časovni trendi pri umrljivosti so podobni zgoraj opisanim trendom pri incidenci – pri moških opažamo izrazit trend upadanja umrljivosti, starostno standardizirana umrljivost se manjša vsako leto za 3,8 %. Med nami je konec leta 2020 živelo 3662 oseb z diagnozo raka glave in vratu (prevalenca).

Rak glave in vratu se zelo redko pojavi pred 40. letom starosti; največ bolnikov zboli med 55. in 69. letom starosti. Čeprav je spremembe v ustni votlini mogoče opaziti že samo s kliničnim pregledom, je velikokrat diagnoza postavljena šele takrat, ko so prizadete tudi regijske bezgavke. V Sloveniji je med leti 2016 in 2020 skoraj dve tretjini zbolelih z rakom glave in vratu že imelo bolezen razširjeno v bezgavke. Bolezni, ki jo odkrijemo v razsejanem stadiju, je malo.

Preživetje bolnikov z rakom glave in vratu se postopno veča. Petletno čisto populacijsko preživetje bolnikov z rakom ust in žrela, zbolelih v letih 1997–2001, je bilo 38-odstotno, zbolelih v letih 2012–2016 pa 48-odstotno. Preživetje pri bolnikih z rakom grla je boljše in se s časom bistveno ne dviga – ustalilo se je pri približno 60 odstotkih. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z rakom glave in vratu z omejenim stadijem že več kot 75-odstotno, tistih z razsejano boleznijo pa manj kot 20-odstotkov. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo zboleli po 75. letu značilno slabše preživetje v primerjavi z mlajšimi.

Tabela 1. Incidenca in groba incidenčna stopnja posameznih lokacij rakov glave in vratu po spolu, Slovenija, povprečje 2016–2020.

Lokacija raka	Skupaj		Moški		Ženske	
	Incidenca	Stopnja (/100.000)	Incidenca	Stopnja (/100.000)	Incidenca	Stopnja (/100.000)
Ustnica (C00)	27,6	1,3	18,6	1,8	9	0,9
Baza jezika (C01)	31,4	1,5	26,2	2,5	5,2	0,5
Jezik, drugi deli (C02)	32,6	1,6	21,2	2	11,4	1,1
Dlesen (C03)	13,2	0,6	5,8	0,6	7,4	0,7
Ustno dno (C04)	27	1,3	21,8	2,1	5,2	0,5
Nebo (C05)	17,2	0,8	11,4	1,1	5,8	0,6
Usta, drugi deli (C06)	17,8	0,9	11,2	1,1	6,6	0,6
Parotidna žleza (C07)	15,2	0,7	9	0,9	6,2	0,6
Druge in neopredeljene velike žleze slinavke (C08)	2,6	0,1	1,2	0,1	1,4	0,1
Tonzila (C09)	49,6	2,4	39,2	3,8	10,4	1
Orofarinks (C10)	34,4	1,7	31,6	3	2,8	0,3
Nazofarinks (C11)	9,4	0,5	7,2	0,7	2,2	0,2
Piriformni sinus (C12)	35,6	1,7	32,6	3,1	3	0,3
Hipofarinks (C13)	25,2	1,2	21,4	2,1	3,8	0,4
Druga in slabo opredeljena mesta na ustnici, v ustni votlini in farinksu (C14)	0,8	0,0	0,8	0,1	0	0
Nosna votlina in srednje uho (C30)	11,8	0,6	6	0,6	5,8	0,6
Obnosni sinusi (C31)	9,4	0,5	5,2	0,5	4,2	0,4
Grlo (C32)	104,8	5,0	91,6	8,8	13,2	1,3
Usta in žrelo (C00-C14)	339,6	16,3	259,2	25,0	80,4	7,7
Glava in vrat (C00-14,C30-C32)	456,6	22,4	362	34,9	103,6	9,9

LITERATURA

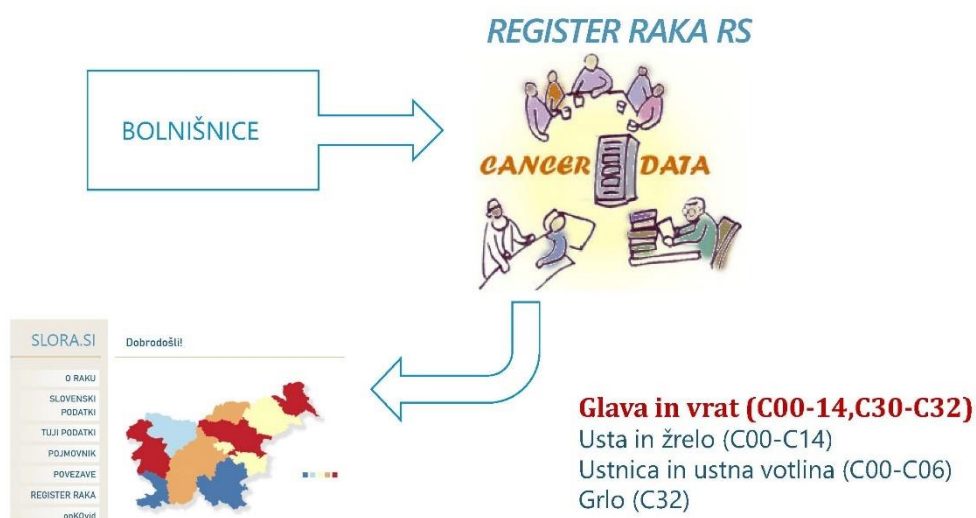
1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51: 47–55.
2. Zadnik V, Žagar T, Lokar K et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2020.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2020. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Du M, Nair R, Jamieson L, et al. Incidence trends of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers: global burden of disease. *J Dent Res* 2020; 99:143–151.
5. ECIS - European Cancer Information System. Dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.

Breme raka glave in vratu s časovnimi trendi

prof. dr. Vesna Zadnik
Epidemiologija in register raka
Onkološki inštitut Ljubljana



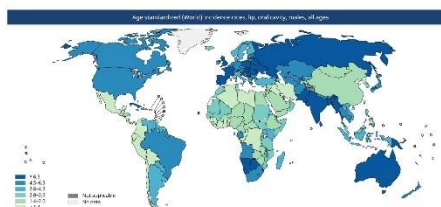
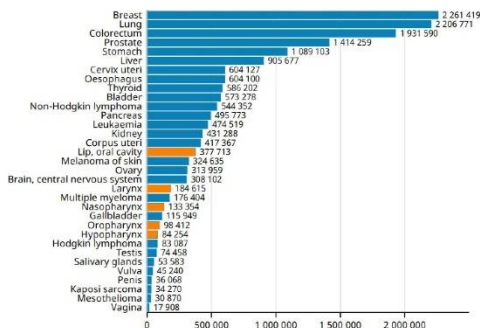
PODATKI





Incidenca

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



~ 1.000.000 / leto
M:Ž = 3

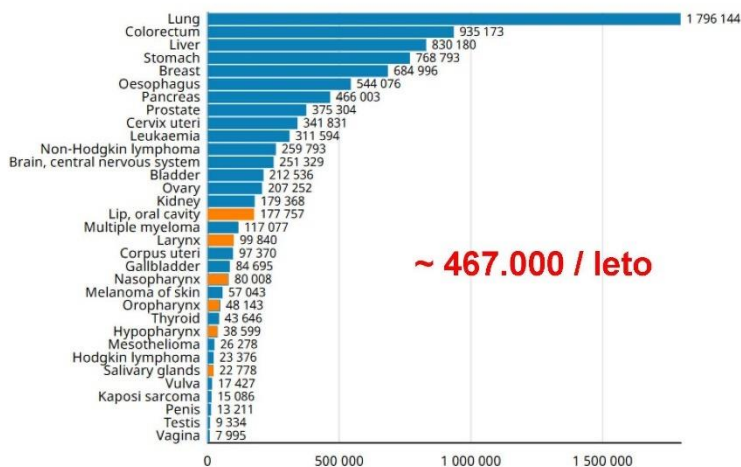
↓ grlo in nazofarinks

↑ oro- in hipofarinks,
ustnice in ustna votlina



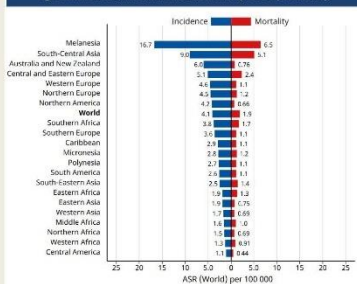
Umrljivost

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



~ 467.000 / leto

Age standardized (World) incidence and mortality rates, lip, oral cavity



Ustnica, ustna votlina



INCIDENCA (/100,000; SSS)

EU27: 5,9

SLO: 5,2 (17. mesto)

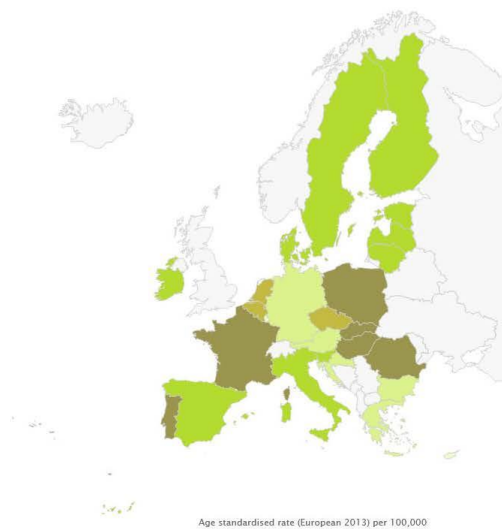
Slovaška: 8,9 (1. mesto)

UMRLJIVOST (/100,000; SSS)

EU27: 2,0

SLO: 1,1 (25. mesto)

Slovaška: 4,1 (1. mesto)



INCIDENCA (/100,000; SSS)

EU27: 3,9

SLO: 4,0 (13. mesto)

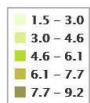
Romunija: 7,2 (1. mesto)

UMRLJIVOST (/100,000; SSS)

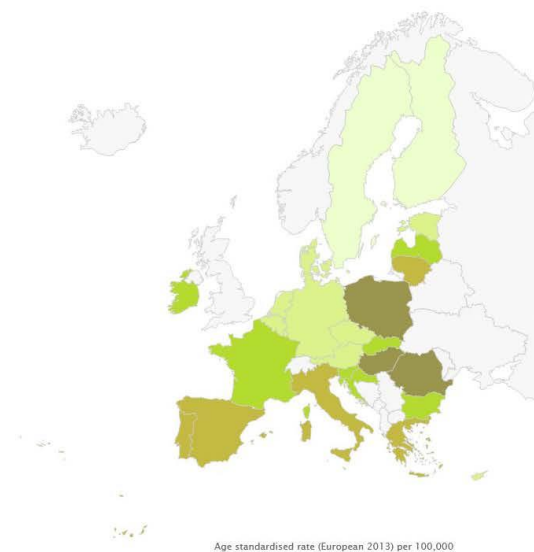
EU27: 1,6

SLO: 1,2 (17. mesto)

Romunija: 4,1 (1. mesto)



Grlo





Breme v Sloveniji

2016-2020

- **zbolelo:** M: 362, Ž: 103
M: 5. mesto
Ž: 15. mesto
M: 1 od 42 do 75. leta
3 % vseh rakov
- **umrlo:** M: 173, Ž: 36
- **živih:** 3662
5-letna: 1367

Lokacija raka	Skupaj	Moški	Ženske
Ustnica (C00)	27,6	18,6	9
Baza jezika (C01)	31,4	26,2	5,2
Jezik, drugi deli (C02)	32,6	21,2	11,4
Dlesen (C03)	13,2	5,8	7,4
Ustno dno (C04)	27	21,8	5,2
Nebo (C05)	17,2	11,4	5,8
Usta, drugi deli (C06)	17,8	11,2	6,6
Parotidna žleza (C07)	15,2	9	6,2
Druge in neopredeljene velike žleze slinavke (C08)	2,6	1,2	1,4
Tonzila (C09)	49,6	39,2	10,4
Orofarinks (C10)	34,4	31,6	2,8
Nazofarinks (C11)	9,4	7,2	2,2
Piriformni sinus (C12)	35,6	32,6	3
Hipofarinks (C13)	25,2	21,4	3,8
Druge in slabo opredeljena mesta na ustnici, v ustni votlini in farinksu (C14)	0,8	0,8	0
Nosna votlina in srednje uho (C30)	11,8	6	5,8
Obnosni sinusi (C31)	9,4	5,2	4,2
Grlo (C32)	104,8	91,6	13,2

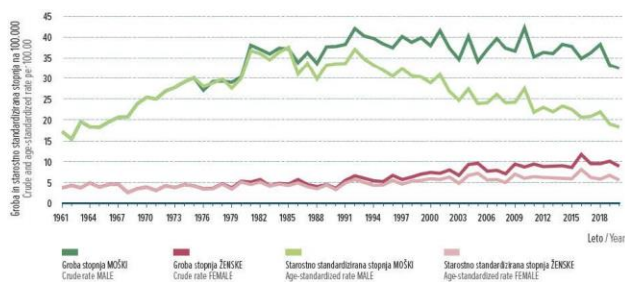


Časovni trend

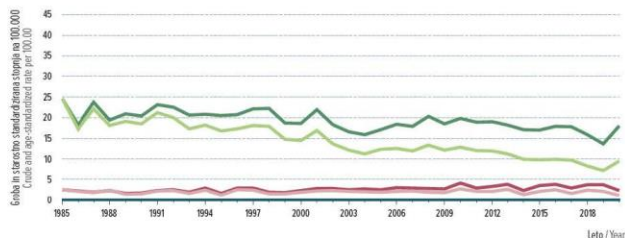
INCIDENCA
Groba stopnja: - 0,4 %
SSS: - 2,0 %

UMRLJIVOST
Groba stopnja: - 1,5 %
SSS: - 3,4 %

Incidenca
Incidence
Slovenija
1961–2020



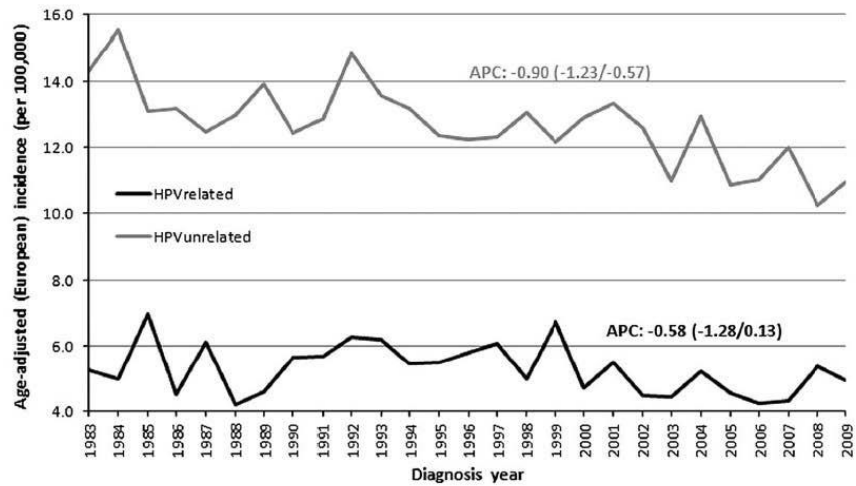
Umrljivost
Mortality
Slovenija
1985–2020



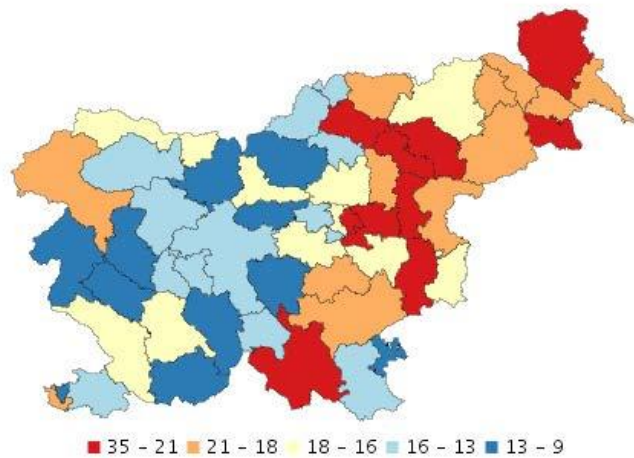
Časovni trend: HPV



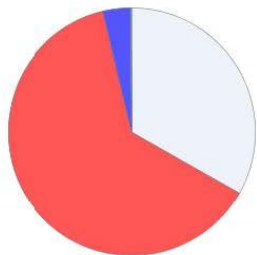
Fig. 2 Age-adjusted incidence rates for HNSCC in potentially HPV-related and HPV-unrelated sites



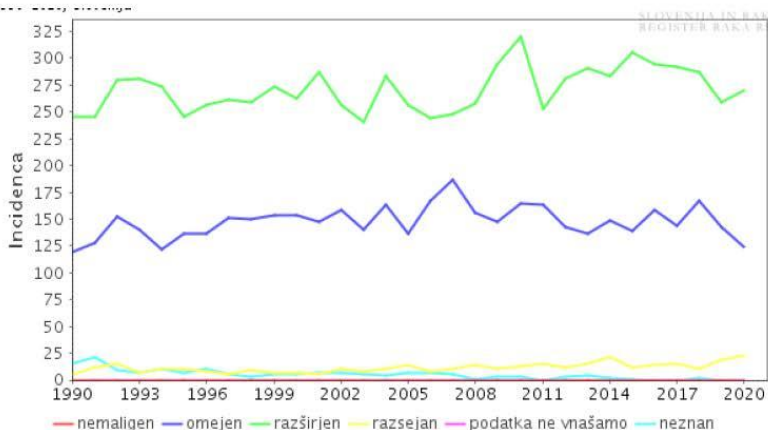
Geografska razporeditev



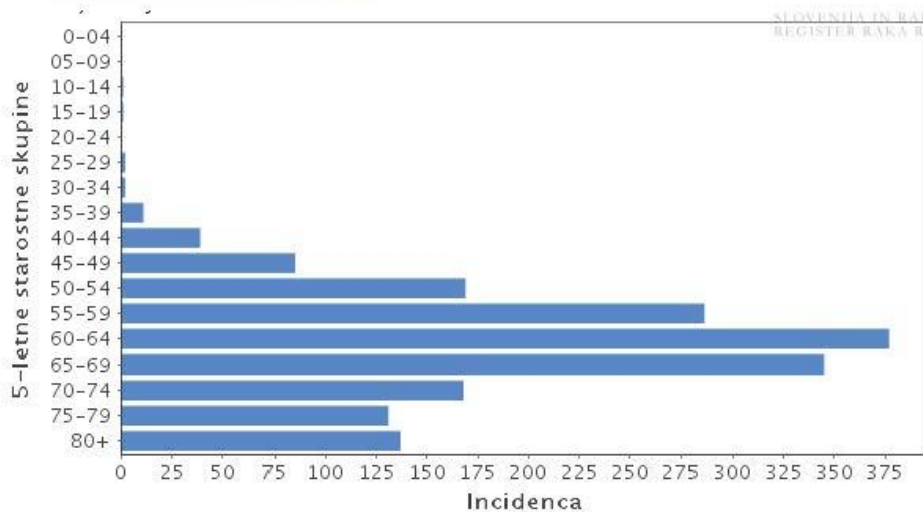
Stadij ob diagnozi



○ omejen ● razširjen ● razsejan ● neznan



Starost ob diagnozi



Preživetje: trend USTA IN ŽRELO

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

39% → 48%

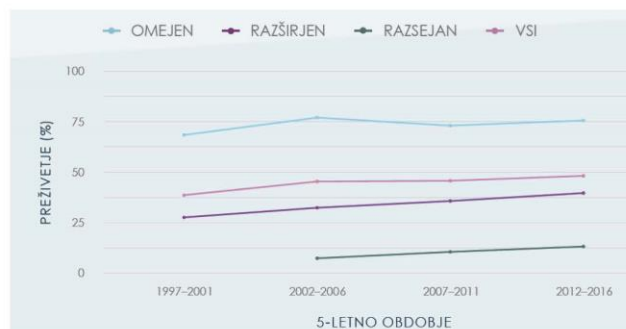
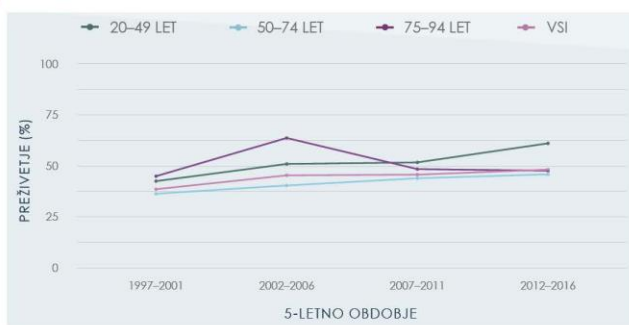
1997-2001 2012-2016



Preživetje: starost, stadij USTA IN ŽRELO

76%
40%
13%

omejen razširjen razsejan



Preživetje: trend GRLO

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

60% → 61%

1997–2001 2012–2016



Preživetje: starost, stadij GRLO



• ETIOLOŠKI VZROKI ZA NASTANEK RAKA GLAVE IN VRATU IN MOŽNOSTI ZA PREVENTIVNO UKREPANJE

Teja Oblak, dr.med.

Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Mednarodna agencija za raziskave raka med znanstveno dokazane rakotvorne dejavnike za nastanek raka glave in vratu po lokacijah uvršča:

- a) za rak ustne votline: pitje alkohola, kajenje tobačnih in brezdimnih tobačnih izdelkov, okužbo s humanim papilomavirusom (HPV) tip 16, žvečenje oreha palme areka z ali brez tobaka,
- b) za rak nosnega žrela: okužbo z virusom Epstein Barr (EBV), soljene ribe, konzervirane "na kitajski način", poklicno izpostavljenost formaldehidu in lesnemu prahu,
- c) za rak ustnega žrela: okužbo s humanim papilomavirusom (HPV) 16,
- d) za rak grla: pitje alkohola, kajenje tobaka, poklicno izpostavljenost hlapom močnih anorganskih kislin in azbestu, uporabo opija (1).

Ključni dejavniki tveganja v Sloveniji

V letu 2019 bi v Sloveniji lahko zaradi raka glave in vratu okrog 26–50 % manjzmožnosti prilagojenih let življenja (angl. disability adjusted life years, DALY) pripisali pitju alkohola in 33–74 % kajenju tobaka; okrog 9 % raka nosnega žrela bi lahko pripisali poklicni izpostavljenosti formaldehidu, 10 % raka grla pa izpostavljenosti azbestu in klorovodikovi kislini (2). Med ostalimi dejavniki so še okužbe (EBV in HPV), konzervirana hrana, t.i. »zahodna prehrana«, spremenjena sestava ustnega mikrobioma, družinska obremenjenost pri sorodnikih v 1. kolenu in genetske okvare imunskega sistema, metabolizma alkohola, tobaka in celičnega cikla (3–7).

Med najpomembnejšimi dejavniki za nastanek rakov glave in vratu v Sloveniji sta kajenje ter tvegano in škodljivo pitje alkohola (1, 3). Ključni rakotvorni metabolit pri pitju alkohola je acetaldehid, pri kajenju tobaka pa specifični nitrozamini (TSNA) in policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) (8,9). Povezanost s poklicno izpostavljenostjo kemijskim snovem je v zadnjih raziskavah ocenjena kot šibka ali možna (3, 4, 7).

Preventiva

V primarno preventivo raka glave in vratu spada večina od 12 načel Evropskega kodeksa proti raku (10). Znanstveno potrjeni in učinkoviti preventivi raka glave in vratu sta prenehanje kajenja tobaka ter pitja alkohola (11). Po najnovejših priporočilih meje varnega pitja alkohola ni in vsako pitje prinaša tveganje, zato se le-to povsem odsvetuje (12, 13).

Bolniki z diagnozo raka glave in vratu, ki prenehajo kaditi in piti alkohol med ali najkasneje po zaključenem zdravljenju, imajo boljši odziv na zdravljenje, boljše petletno preživetje, manjšo umrljivost, manj ponovitev in drugih primarnih rakov v primerjavi s tistimi, ki s kajenjem in pitjem nadaljujejo (14,15).

Lečeči onkologi bolnike z rakom glave in vratu aktivno vprašajo o kajenju in pitja alkohola, informirajo o njihovih škodljivih učinkih in zdravih alternativah ter spodbujajo prenehanje razvade (13). Bolnike lahko usmerijo k družinskemu zdravniku, v Centre za krepitev zdravja ali na Svetovalni telefon za opuščanje kajenja, kjer strokovnjaki izvajajo znanstveno podprte in učinkovite intervencije za opuščanje kajenja in pitja alkohola (več informacij na spletni strani [Skupaj za zdravje](#)) (13, 16).

Smiselna je tudi ustrezna ustna higiena in redni obiski pri zobozdravniku (3). V državah z nizko incidenco rakov glave in vratu zaenkrat ni dokazov za smiselnost in izvedljivost sekundarne preventive (presejanja in zgodnjega odkrivanja) (3–5, 11).

Literatura:

1. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. IARC Monographs Volumes 1–134a (verzija 19.7.2023). Lyon: IARC, 2023.
2. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;400(10352):563–591.
3. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer epidemiology and prevention*, 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2018.
4. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(6):1035–47.
5. Chaturvedi AK, Freedman ND, Abnet CC. The evolving epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Cancer Res* 2022;82(16):2821–3.
6. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235–42.
7. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12913.
8. Ferraguti G, Terracina S, Petrella C, Greco A, Minni A, Lucarelli M, et al. Alcohol and head and neck cancer: updates on the role of oxidative stress, genetic, epigenetics, oral microbiota, antioxidants, and alkylating agents. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(1).

9. Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36(3):411–23.
10. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European code against cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 Suppl 1:S1–10.
11. International Agency for Research on Cancer. Human cancer: known causes and prevention by organ site. Monographs 1–132, Handbook 1–19, Version 18. 10. 2022. Lyon: IARC, 2022.
12. Hočevar T, Henigsman K, Štruc A. SOPA: Skupaj za odgovoren odnos do pitja alkohola. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2018.
13. Hočevar T, Henigsman K, Štruc A. SOPA: S svojimi pacienti se pogovarjam tudi o pitju alkohola in jih podprem pri zdravi izbiri. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019.
14. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3368–74.
15. Kroge V, R., Patricia, Bokemeyer F, Ghandili S, Bokemeyer C, Seidel C. The impact of smoking cessation and continuation on recurrence and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review of the literature. *Oncol Res Treat* 2020;43(10):549–58.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program Skupaj za zdravje. Zadnji dostop 14.11.2023 na spletni strani <https://www.skupajzdravje.si/>.

Etiološki vzroki za nastanek raka glave in vratu ter možnosti za preventivno ukrepanje

Teja Oblak, dr. med.
Sektor onkološke epidemiologije in register raka

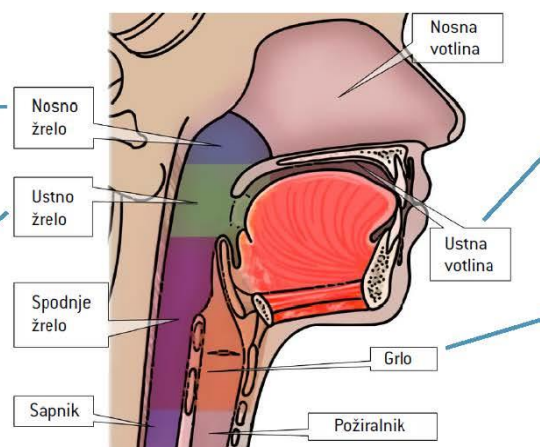


Dokazani rakotvorni dejavniki – skupina I. (IARC 2022)



- okužba z EBV
- soljene ribe "po kitajsko"
- formaldehid, lesni prah

- okužba s HPV 16



- kajenje
- pitje alkohola
- okužba s HPV 16

- kajenje
- pitje alkohola
- azbest, hlapi močnih anorganskih kislin

• Strojčan, Hočevár et al. 2018, str. 20.
• IARC 2023.

Pripisljiv odstotek DALY-jev (IHME, Slovenija, 2019)



rak nosnega žrela

alkohol

44 %

tobak

33 %

CH20
9,2 %

rak ustne votline in ustnega žrela

alkohol

44 – 50 %

tobak

44 – 62 %

rak grla

tobak

74 %

alkohol

26 %

azbest,
HCl
10 %



Življenjski slog I.

IARC 2023, Thun 2018, Krige
2020, Chang 2021, Chaturvedi
2022, Liberale 2023

rak grla



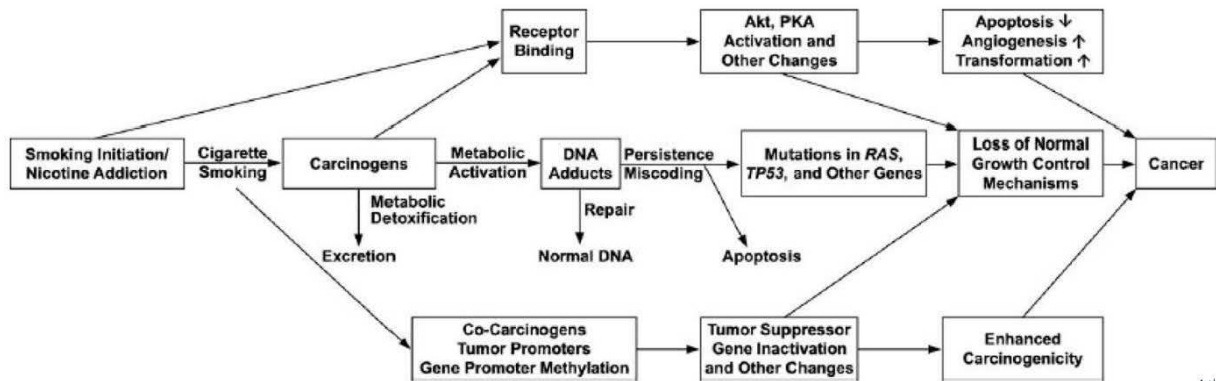
- RT cigarete = 7,0 (> 30 cig/d), RT = 5,0 (≥ 40 let kajenja)
+ *alkohol!* (RT = 177 × večje)

rak ustne votline in ustnega žrela

- RT cigarete = 2,9
- RT snus / fuge = 3,0
- + *alkohol!* (RO = 15,5/1,9 pri >20 cig & >3 meric/d)

- ✓ tveganje upade po >16 in 1–4 letih od prenehanja kajenja
- ✓ preživeli raka, ki prenehajo kaditi: ↑**preživetje**, ↓**ponovitev**,
↓**drugih primarnih rakov**

Karcinogeneza raka glave in vratu pri kajenju tobaka



Ključne rakotvorne snovi:

- nitrozamini, specifični za tobak (TSNA)
- policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH).



rak ustne votline in ustnega žrela

RO = 3,2–9,2 (> 6 meric piva, žganja /d)

rak nosnega žrela

RO = 1,1–1,3 (pitje ≥ 7-krat/teden)*

rak grla

RO = 1,1 (na 1 merico alko/d); RO = 2.9 (> 5 meric/d)*

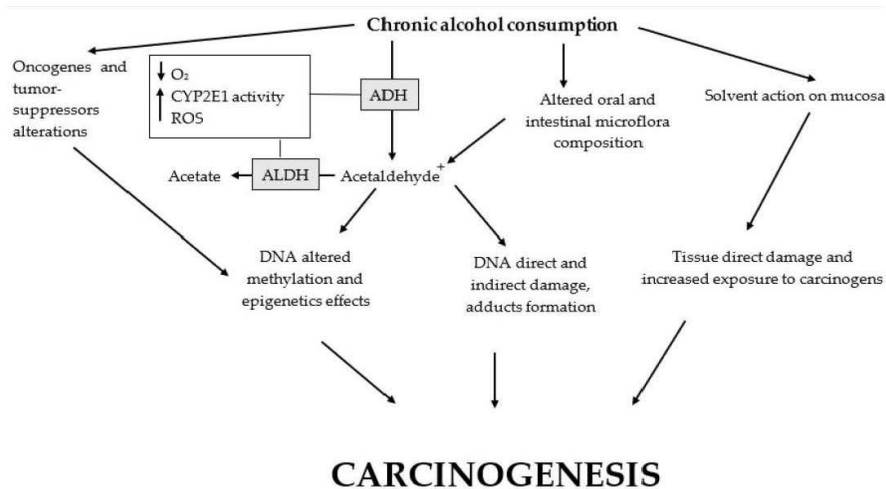
Življenjski slog II.



IARC 2023, Than 2018, Cheng 2021, Chaturvedi 2022, Mayne 2009

- ✓ tveganje upade po > 10 letih od prenehanja pitja
- ✓ preživelí raka, kí ne pijejo: ↓ **umrljivost**, ↓ **ponovitev**, ↓ **drugih primarnih rakov**

Karcinogeneza raka glave in vratu pri pitju alkohola



Ferraguti et al, 2022

Ključna rakotvorna snov:

- acetaldehid.



Poklicna izpostavljenost

WRC 2023, Thun 2018, Chang 2021, Liberale 2023

rak nosnega žrela

- formaldehid [proizvodnja smole]: RO = 1,2
- lesni prah [lesarstvo]: RO = 2,4 (> 10 let)

rak grla

- azbest: RT = 1,9 (HR = 1,5 pri največji, HR = 6,4 pri najdaljši izpostavljenosti)
- hlapci klorovodikove kisline [delavci v jeklarni]

Življenjski slog III.

IARC 2023, Thun 2018, Chang 2021



- sušene soljene ribe "po kitajsko" (RO = 1,1–4,0 v 20. stol.)



- izdelki v konzervah (RO = 1,2–1,5)
- "Zahodna" prehrana (RO = 1,5–2,1)
- rdeče meso, procesirani mesni izdelki (RO = 1,1–4,0)

Okužbe

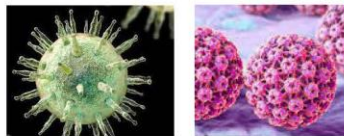
IARC 2023, Thun 2018



rak nosnega žrela

virus Epstein Barr: RT = 32,8

- EBV pripisljivi delež: 95 % svet



<> kajenje

<> alkohol

rak ustnega žrela

humani papilloma virus 16: RO = 9,2

- HPV-ju pripisljivi delež: 18–28 % svet (72 % ZDA)

Družinska obremenjenost, dedna pogojenost

IARC 2023, Thun 2018

Družinska obremenjenost za raka glave in vratu

- sorodniki 1. kolena (10 % oz. RO = 2,1)
- *partnerji

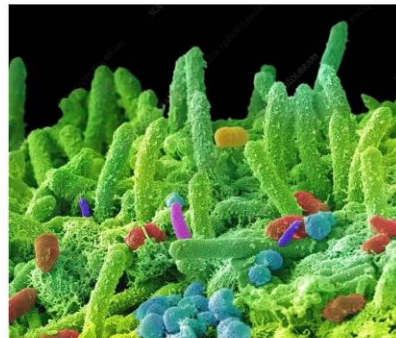
Genetske okvare in patogene različice

- imunski sistem: MHC I
- metabolizem rakotvornih snovi: glutation-S-transferaza, CYP P450, N-acetiltransferaza
- GWAS: SNP-ji
- celični cikel, poprava DNK, tumorski supresorski geni



Še nejasna vloga pri tveganju

- ustna higiena
- oralni mikrobiom



- zdravstvena stanja (SB, GERB, EJC, psoriaza...)
- komplementarna kitajska medicina
- izpostavljenost onesnaževalom
- druge poklicne izpostavljenosti





Presejanje = (še) ne obstaja

rak nosnega žrela

(območja z visoko incidenco)

Možnosti: poligenski točkovanik + ELISA test v plazmi za anti-VCA, EBNA1 IgA EBV + endoskopija +/- MR brez kontrasta

rak ustne votline in ustnega žrela

zobozdravniški pregled ustne votline +/- barvanje, spiranje lezij

rak grla

/

Sekundarna preventiva

Thun 2018, Lam 2023

Ključna preventiva



Vsakdo ima svoje zdravje v svojih rokah!

12 nasvetov proti raku

Evropski kodeks proti raku 2014

+ ustna higiena in redni zobozdravstveni pregledi

<https://priporocila.si>

Kaj lahko storite?



1. **promovirate** 12 načel Evropskega kodeksa proti raku
2. **vprašate**, ali je kdaj razmišljal/a o prenehanju kajenja oz. pitja
3. **informirate** o škodljivih učinkih in zdravih alternativah
4. **spodbudimo spremembo – opustitev** – usmerimo v:
 - a) lečečo ambulanto družinske medicine,
 - b) Center za krepitev zdravja ali Zdravstveno-vzgojni center v lokalnem ZD,
 - c) Svetovalni telefon za opuščanje kajenja (080 27 77),
 - d) napotitev k psihiatru alkoholologu.



<https://www.skupajzazdravje.si>

• POT BOLNIKA SKOZI ZDRAVSTVENI SISTEM: ORGANIZACIJA OBRAVNAVE RAKA GLAVE IN VRATU V SLOVENIJI

Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

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

pstrojan@onko-i.si

Povzetek predavanja

Raki glave in vratu (RGV) so heterogena skupina različnih malignih bolezni, ki z redkimi izjemami sodijo med redke rake. Zato mora njihova obravnava potekati znotraj ekspertnih multidisciplinarnih timov z ustrežno sestavo in izkušnjami. Rezultati raziskav kažejo, da so rezultati zdravljenja bolnikov s temi raki boljši, kadar je njihova obravnava centralizirana, kar velja tudi za Slovenijo (1).

Diagnostika: Vstopna točka za bolnika je najpogosteje ambulanta osebnega zdravnika ali stomatološka ambulanta, redkeje otorinolaringološka (ORL) ambulanta v splošni bolnišnici (sekundarna raven) in ambulanta maksilofacialne kirurgije in ORL ambulanta v univerzitetnih kliničnih centrih (na terciarni ravni). Nadaljnja diagnostična obdelava je opravljena na sekundarni in terciarni ravni, v skladu z nacionalnimi smernicami za obravnavo RGV (2).

Določitev najprimernejšega zdravljenja: Vsi bolniki s histološko potrjenim RGV in drugimi potrebnimi izvidi so obravnavani na enem izmed treh multidisciplinarnih konzilijev. Bolnika je na konzilij potrebno predhodno naročiti in posredovati dokumentacijo (zapis z anamnestičnimi podatki in izvidom lokoregionalnega/sistemskega pregleda; izvid histološkega/citološkega pregleda, izvidi slikovnih preiskav). Ti konziliji potekajo vsak teden:

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana (tel. 01 522 2462)
- konzilij 2: Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana (tel. 01 522 4360)
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor (02 321 1588).

Na konziliju se: določi stadij bolezni, dorečeta namen (kurativen, paliativen) in način zdravljenja (kirurgija, nekirurško zdravljenje), opravi pregled zobovja. Načrt sanacije in sanacija zob sta izvedena v tednu po konziliju (3).

V kolikor konzilij 1-3 ugotovi, da obstaja indikacija za zdravljenje tudi ali samo s sistemsko terapijo, je bolnik usmerjen na ORL konzilij za sistemsko terapijo. Za obravnavo na tem konziliju je poleg že naštete dokumentacije potreben svež izvid (star do 7 dni) krvnih preiskav (hemogram in diferencialna krvna slika, dušični retenti, elektroliti, jetrni testi, endogeni očistek kreatinina, C-reaktivni protein):

- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (samo za kandidate za sistemsko zdravljenje).

Zdravljenje. Vsa zdravljenja potekajo v terciarnih ustanovah. Kirurško zdravljenje se izvaja na:

- Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana
- Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Kliniki za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor.

Radioterapevtsko in sistemsko zdravljenje potekata na ustreznih oddelkih Onkološkega inštituta v Ljubljani. Med zdravljenjem v naštetih ustanovah je bolnikom na voljo obravnava v specializiranih ambulantah (za terapijo bolečine, klinično prehrano, nego stom ipd.).

Sledenje. Bolnike po zdravljenju sledijo oz. pregledujejo zdravniki/timi, ki so jih zdravili:

- kirurg: samo operirani, operirani in pooperativno obsevani
- radioterapevt: primarno obsevani z/brez dodatka sistemske terapije
- izmenično kirurg in radioterapevt: operiranci, ki so pooperativno prejeli kemoradioterapijo (prvi dve leti po zdravljenju, nato jih sledi samo kirurg)
- internist – onkolog: zdravljeni samo s sistemsko terapijo.

Prvi klinični pregled v okviru programa sledenja je opravljen 4-8 tednov po koncu zdravljenja, nadaljnji pregledi pa: 1. leto na 1-3 mesece, 2. leto na 2-6 mesecev in 3.-5. leto na 4-6 mesecev. Več kot pet let po zdravljenju sledimo (v enoletnih intervalih) samo bolnike s povišanim tveganjem za nov primarni tumor ali s specifičnimi tumorji (npr. neuroendokrini tumorji, adenoidnocistični karcinom, sluznični melanom).

1. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:156-64.
2. Strojjan P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76-84.
3. Fidler A, Aničin A, Didanović V, et al. Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem. *Onkologija* 2022;26:28-32.



POT BOLNIKA SKOZI ZDRAVSTVENI SISTEM: ORGANIZACIJA OBRAVNAVE RAKOV GLAVE IN VRATU

Primož Strojan
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 1.12.2023

RAKI GLAVE IN VRATU

- HETEROGENA skupina bolezni
- REDKI raki (RARECARE: incidenca <6 na 100.000 prebivalcev)

OBRAVNAVA:

- ➡ CENTRALIZIRANA
- ➡ MULTIDISCIPLINARNA

1960:
akad. prof. dr. Vinko Kambič (UKC LJ)
prof. dr. Božena Ravnikar (OIL)

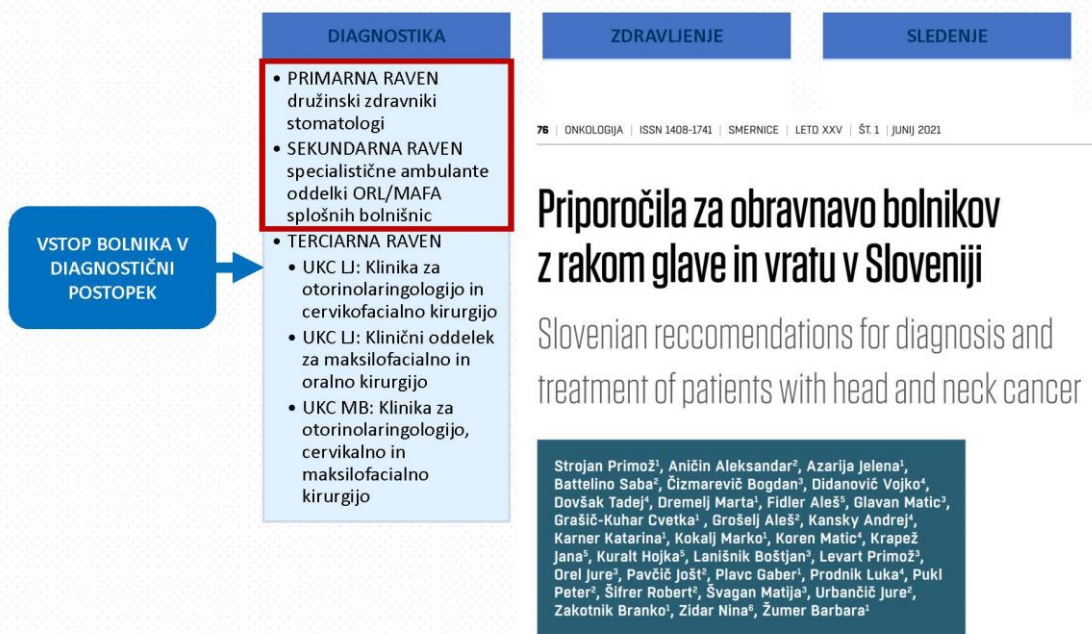
RAKI GLAVE IN VRATU: OBRAVNAVA

- DIAGNOSTIKA
- DOLOČITEV NAJPRIMERNEJŠEGA ZDRAVLJENJA
- ZDRAVLJENJE
- SLEDENJE

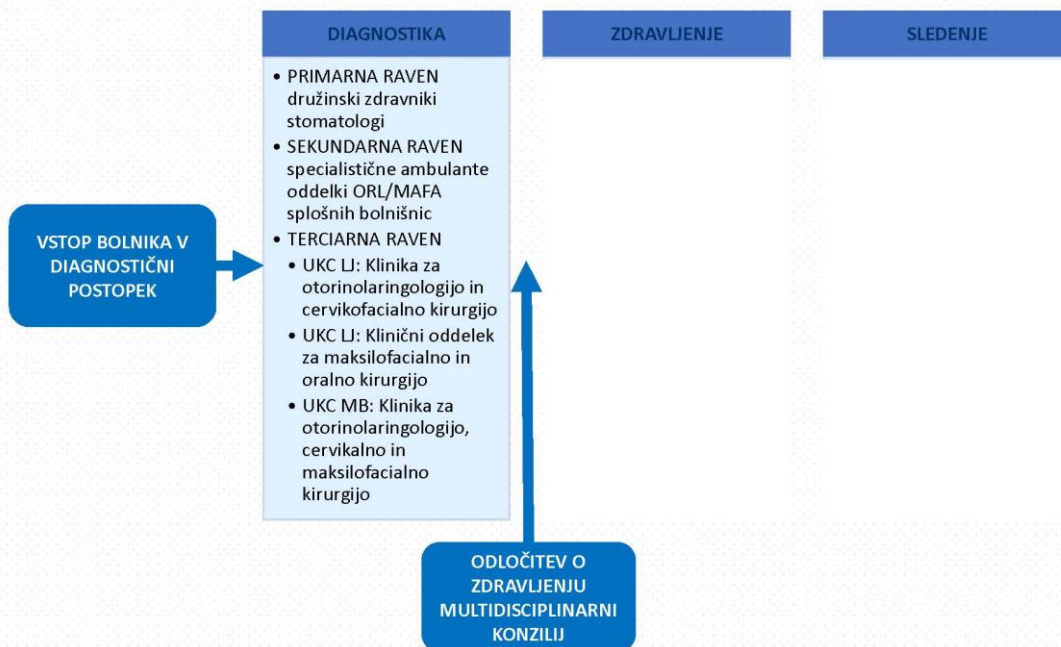


na različnih ravneh zdravstvenega sistema

1. DIAGNOSTIKA



2. DOLOČITEV NAJPRIMERNEJŠEGA ZDRAVLJENJA



2. DOLOČITEV NAJPRIMERNEJŠEGA ZDRAVLJENJA

- opravljene potrebne preiskave
- **BOLNIKA JE POTREBNO PREDHODNO NAROČITI!**

- anamnestični podatki
- izvid LR/S pregleda
- histo/cito-loški izvid
- izvidi slikovnih preiskav (+uvoz slik!)

KIRURG
RADIOTERAPEVT
INTERNIST-ONKOLOG
STOMATOLOG

KONZILIJ

konzilij 1: ORL klinika UKC LJ
konzilij 2: MAFA, UKC LJ
konzilij 3: ORL-MAFA, UKC MB
(konzilij 4: OIL = sistemska terapija)

STANJE & PRIČAKOVANJA & SOCIALNO OKOLJE BOLNIKA

TNM STADIJ BOLEZNI

PREDHODNO ZDRAVLJENJE

2. DOLOČITEV NAJPRIMERNEJŠEGA ZDRAVLJENJA



NALOGE KONZILIJA: določiti

1. TNM stadij bolezni
2. Namen zdravljenja (paliativen, kurativen)
3. Način zdravljenja

+ pregled zobovja → načrt sanacije & sanacija zob (v tednu po konziliju)



2. DOLOČITEV NAJPRIMERNEJŠEGA ZDRAVLJENJA

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
Head and Neck Cancers
 Version 1.2024 — October 9, 2023
 NCCN.org
 NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients
[Continue](#)

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Cancer of the Oropharynx (p16-negative)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

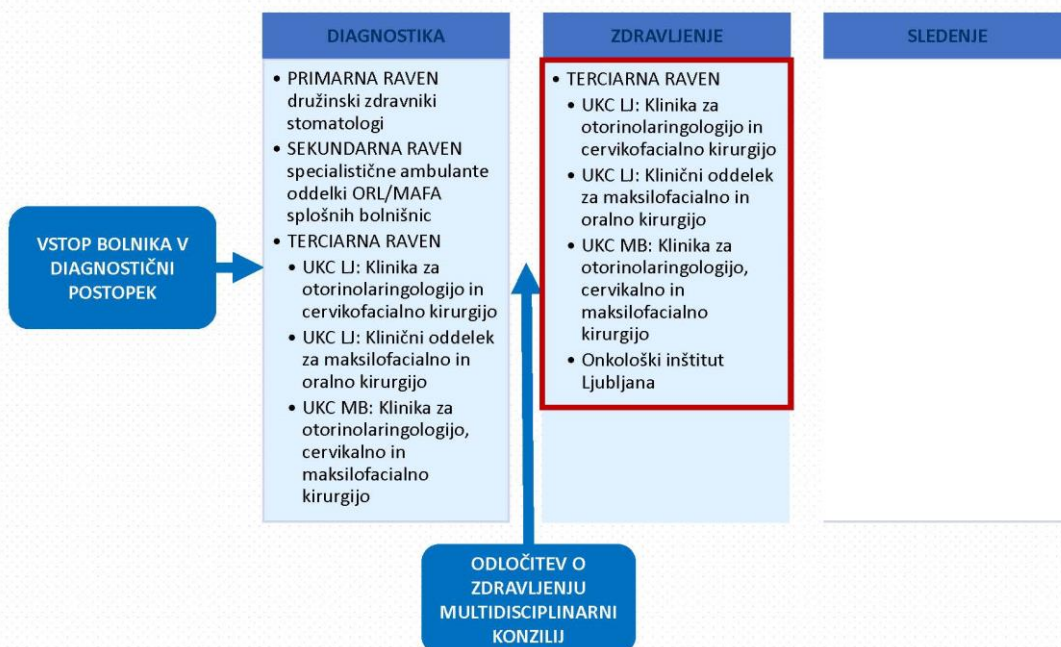
Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate
 CLINICAL STAGING TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ADJUVANT TREATMENT

Konzilij 4: ZA SISTEMSKO TERAPIJO (OIL)

- internist onkolog
- radioterapevt
- kirurg

Bolnika je potrebno predhodno naročiti!
 Rezultati opravljenih preiskav
 Zapis predhodnega konzilija
SVEŽI KRVNI IZVIDI!
 (do 1 tedna: hemogram, DKS, BK, ECC)

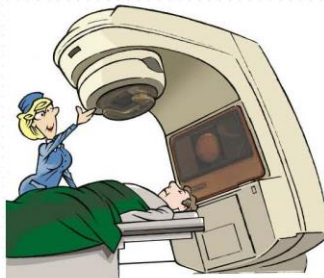
3. ZDRAVLJENJE



3. ZDRAVLJENJE



UKC LJ in UKC MB



OIL



OIL

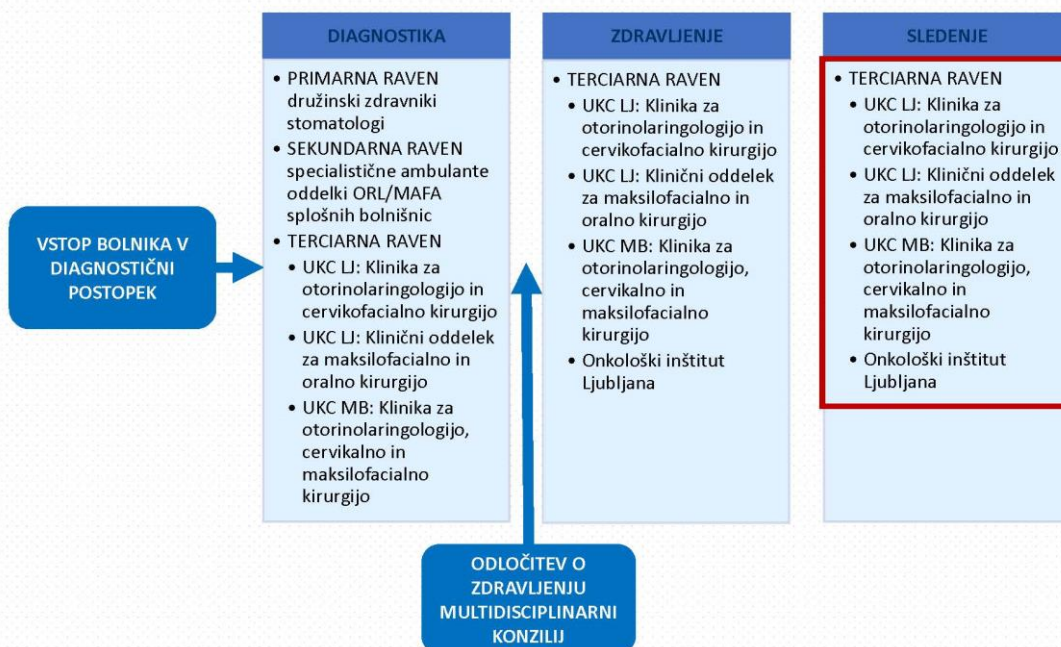
Ambulante:
 zobozdravstvena oskrba in rehabilitacija za rehabilitacijo glasu, govora, požiranja fizikalna medicina in rehabilitacija avdiolog za paliativno in podporno terapijo za klinično prehrano za terapijo bolečine za nego stom

Zdravljeni na OIL, 2020				
N	50-74 let	LR bolezen	RT	ST*
362	77%	67.2%	87.4%	8.6%

Bolnišnični register OIL za leto 2020

*Brez sočasne kemoradioterapije

4. SLEDENJE



4. SLEDENJE

- Zgodnje ugotavljanje ponovitve bolezni
- Spremljanje razvoja neželenih učinkov zdravljenja
- Ugotavljanje novih primarnih tumorjev

- rehabilitacijski programi
- specialistične ambulante,
- svetovanje (opustitev razvad)

Večina (70-80%) ponovitev: do 24 mesecev po koncu zdravljenja!

KDO?

KIRURG: samo KRG, KRG→RT
 RADIOTERAPEVT: primarna RT±ST
 KIRURG/RADIOTERAPEVT (izmenično): KRG→RT+ST
 INTERNIST ONKOLOG: samo ST

KDAJ?

Leto 1: na 1-3 mes
 Leto 2: na 2-6 mes
 Leto 3-5: na 4-6 mes
 Leto >5: izjemoma

4. ZAKLJUČKI

- ✓ Raki glave in vratu so **HETEROGENA SKUPINA** malignih bolezni
- ✓ Raki glave in vratu sodijo med **REDKE RAKE**
- ✓ Obravnava rakov glave in vratu je **MULTIDISCIPLINARNA**
- ✓ Obravnava rakov glave in vratu v Sloveniji je **CENTRALIZIRANA**

pstrojan@onko-i.si

• ZGODNJI ZNAKI IN SIMPTOMI: VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA IN ZOBOZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S SUMOM NA RAKA GLAVE IN VRATU

Asist. Luka Prodnik, dr.med., dr.dent.med., specialist maksilofacialne kirurgije

KO za oralno in maksilofacialno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

luka.prodnik@kclj.si

Raki glave in vratu (RGV) so v slovenski populaciji na 7. mestu, pri moških celo na 5. mestu. Pomembno je, da izbrani osebni zobozdravniki in družinski zdravniki poznajo dejavnike tveganja za razvoj RGV, njihove simptome in znake ter ob sumu na RGV bolnika pošljejo za nadaljnjo diagnostiko na specialistični nivo.

Gre za zelo raznoliko skupino bolezni, zato se simptomi in znaki razlikujejo glede na lokacijo, včasih pa se tudi prekrivajo.

Približno polovico RGV predstavljajo raki ustne votline in ustnega žrela, ki so praviloma lažje dostopni za klinični pregled na primarnem zdravstvenem nivoju. Običajno gre za spremenjeno sluznico ustne votline ali ustnega žrela z nebolečim ulkusom. V žrelu sprva bolniki le navajajo občutek tujka. Sprememba z rastjo povzroča težave pri hranjenju, z lokalnim širjenjem se pojavi trizmus in prenesena bolečina. Zaradi razpadanja tumorja se pojavi ustni zadah. Z regionalnim širjenjem se na vratu pojavijo čvrste rezistence – zasevki.

Pri raku glasilk je prvi simptom sprememba glasu, ki jo opaža bolnik in njegovi bližnji. Pojavi se občutek bolečega grla oz. žrela. Z rastjo tumorja se pojavi boleče in oteženo požiranje in prenesena bolečina v ušesu. Z razpadanjem tumorja se pojavi kašelj s krvavim izpljunkom in dispneja ter zadah. Z regionalnim širjenjem se pojavijo vratni zasevki.

Rak spodnjega žrela zaradi lokacije v začetku poteka klinično nemo. Vratni zasevki se pojavijo hitro v poteku bolezni in so v 50% prvi simptom raka spodnjega žrela. Z rastjo tumorja bolniki opisujejo občutek tujka v žrelu, bolečine pri požiranju in bolečino, ki jo projicirajo v srednje uho. Kasneje se disfagija progresivno slabša, bolniki izgubljajo na telesni teži. Ko se rak razširi na grlo, se pojavi hripavost. Lahko se pojavijo tudi hemoptize in halitoza.

Pri raku žlez slinavk imajo bolniki oteklino, ki je v ustni votlini pokrita z normalno sluznico, ali, v primeru obušesne in podčeljustne slinavke, z normalno kožo. Kasneje v razvoju oteklina pred uhljem lahko opazijo asimetrijo obraza. Bolniki imajo lahko tudi dolgotrajne obrazne bolečine.

Rak nosnega žrela se običajno najprej pokaže kot oteklina na vratu posteriorno od mišice obračalke glave. Bolniki imajo težave s prehodnostjo nosu, krvavitvami iz nosu in znake vnetja srednjega ušesa.

Bolniki z rakom nosne votline, srednjega ušesa ali obnosnih votlin se običajno pritožujejo nad pogostimi epizodami neprehodnega nosu, ki so običajno enostranske. Ob tem navajajo pogost izcedek ali krvavitev iz nosu. S progresom bolezni se pojavijo težave zaradi prizadetosti okolnih struktur.

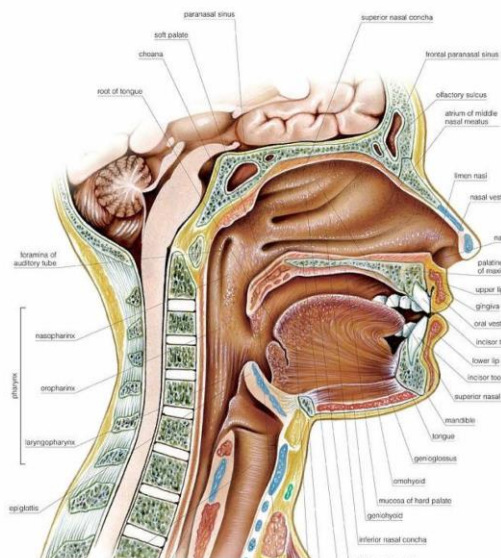
Kljub sorazmerno dostopnemu kliničnemu pregledu pri približno polovici RGV, je kar 70% teh rakov diagnosticiranih v stadijih, ko se je bolezen že razširila v regionalne bezgavke. Bolniki z regionalnim progresom bolezni imajo za približno 50% slabše preživetje kot tisti, ki imajo lokalno omejeno bolezen. Potrebno je redno izobraževanje zdravstvenih delavcev na primarni ravni in ozaveščanje laične javnosti z namenom, da bi večji delež teh rakov odkrili v zgodnjih stadijih in bolnikom s tem izboljšali preživetje ter kakovost življenja po zdravljenju raka.

ZGODNJI ZNAKI IN SIMPTOMI: VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA IN ZOBOZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S SUMOM NA RAKA GLAVE IN VRATU

ASIST. LUKA PRODNIK, DR.MED., DR.DENT.MED.
SPECIALIST MAKSILOFACIALNE KIRURGIJE
KO ZA ORALNO IN MAKSILOFACIALNO KIRURGIJO UKCLJ

UVOD

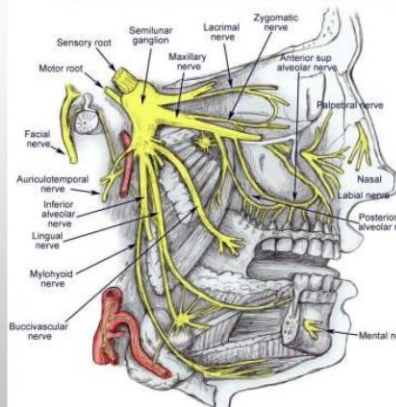
- 67% RAKOV USTNE VOTLINE (C02-C06) ODKRITIH V STADIJU, KO SO PRISOTNI REGIONALNI ZASEVKI (68 BOLNIKOVI)
- 79% RAKOV USTNEGA ŽRELA (C01, C09, C10) ODKRITIH V STADIJU, KO SO PRISOTNI REGIONALNI ZASEVKI (93 BOLNIKOVI)
- 42% RAKOV GRLA (C32) ODKRITIH V STADIJU, KO SO PRISOTNI REGIONALNI ZASEVKI (44 BOLNIKOVI)
- PRISOTNOST REGIONALNIH ZASEVKOV PREPOLOVI PREŽIVETJE



RAK USTNE VOTLINE (1 02)

- BELKAST ALI RDEČKAST OBARVAN PREDDEL USTNE SLUZNICE, KI JE PALPATORNO NEBOLEČ IN NEKOLIKO TRŠI KOT OKOLNA SLUZNICA

- NEBOLEČA RANA NA SLUZNICI, KI NE CELI
- RAŠČA NAD NIVOJEM OKOLNE SLUZNICE
- SLABO PRILEGANJE SNEMNE PROTEZE, KI JE BIL PREJ DOBRO
- SLABO CELJENJE EKSTRAKCIJSKE RANE PO ODSTRANITVI ZOBA
- MAJAVI ZOBJE OB SPREMEMBI NA SLUZNICI
- POSLABŠANJE ZADAHA IZ UST
- SLABŠE GIBANJE JEZIKA IN POSLEDIČNO SPREMENJEN GOVOR
- MOTNJE SENZIBILITETE PRIZADETEGA PREDELA
- TEŽJE ODPIRANJE UST
- PRENESENA BOLEČINA PREDVSEM PO DRUGI IN TRETJI VEJI TRIGEMINUSA
- BOLEČINE OB HRANJENJU
- BOLNIKI ZGUBLJAJO TELESNO TEŽO
- NEBOLEČA, ČVRSTA ZATRDILINA NA VRATU



RAK USTNE VOTLINE

- INDURACIJA OB LEVKOPLAKIJI/ERITROPLAKIJI NA SLUZNICI
- ULKUS, KI NE CELI
- PROGRESIVNO SLABŠANJE MAJAVOSTI ZOB OB MEHKOTKIVNI RAŠČI
- NECELJENJE EKSTRAKCIJSKE RANE
- NEPRILEGANJE PREDHODNO USTREZNIH PROTETIČNIH NADOMESTKOV
- SLABŠE GIBANJE JEZIKA Z VIDNO/TIPNO INDURACIJO NA/V JEZIKU
- PROGRESIVNI TRIZMUS
- ZASTOJNE SUBMANDIBULARNE SLINAVKE NA VRATU
- REGIONALNI ZASEVKI OB PALPACIJI VRATU



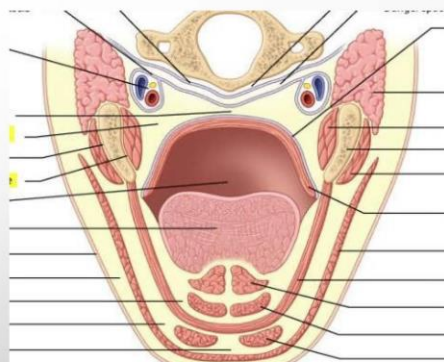
RAK USTNEGA ŽRELA (OROFARINKSA) (117)

- RANA NA SLUZNICI ŽRELA, KI NE CELI
- OBČUTEK TUJKA V ŽRELU
- BOLEČINA V PREDELU RASTI TUMORJA
- PRENESENA BOLEČINA, KI SEVA V SREDNJE UHO
- TEŽAVE S POŽIRANJEM
- IZGUBA TELESNE TEŽE
- SPREMENJEN GOVOR
- ZADAH IZ UST
- MRAVLJINČENJE V PREDELU JEZIKA IN USTNEGA ŽRELA
- TEŽJE ODPIRANJE UST
- PALPATORNO NEBOLEČA OTEKLINA NA VRATU



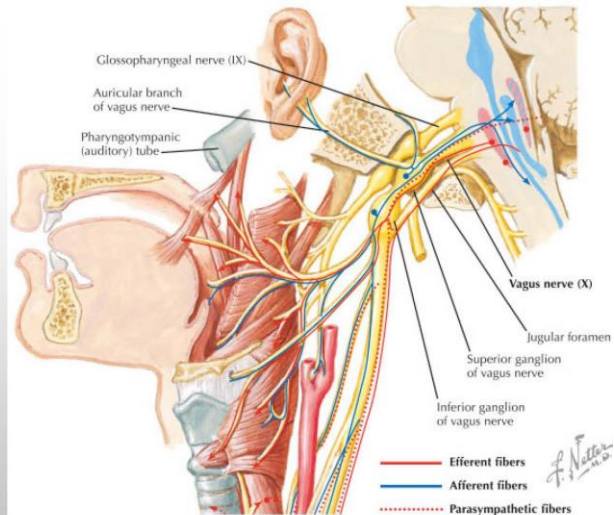
RAK USTNEGA ŽRELA (OROFARINKSA)

- ULCEROZNA RAŠČA Z OKOLNO INDURACIJO V PREDELU NEBNIH LOKOV, ZADNJE STENE USTNEGA ŽRELA ALI MEHKEGA NEBA
- ASIMETRIJA V PREDELU NEBNIH LOKOV IN TONZILARNIH LOŽ
- INDURACIJA NA NIVOJU RADIKSA JEZIKA IN LATERALNE STENE USTNEGA ŽRELA
- TRIZMUS
- NEBOLEČI REGIONALNI ZASEVKI NA VRATU



RAK GRLA (106)

- SPREMEMBA GLASU
- BOLEČE GRLO OZ. ŽRELO
- BOLEČINA PRI POŽIRANJU
- OTEŽENO POŽIRANJE
- BOLEČINA V UŠESU
- TEŽKO DIHANJE
- KAŠELJ S KRVAVO OBRAVANIM IZPLJUNKOM ALI PA SO V IZPLJUNKU DELCI TKIVA
- ZADAH
- NEBOLEČA OTEKLINA NA VRATU
- IZGUBA TELESNE TEŽE



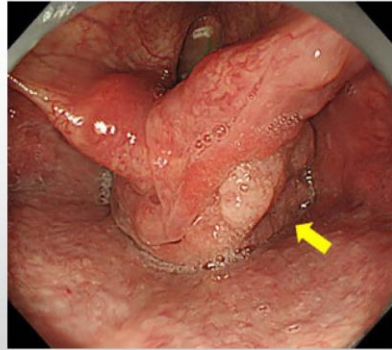
RAK GRLA

- OB VEČJEM TUMORJU GLOTISA IN SUPRAGLOTISA INDIREKTOSKOPSKO VIDEN TUMOR
- VIDNA IN TIPNA ČVRSTA IN NEBOLEČA REZISTENCA NA VRATU



RAK SPODNJEGA ŽRELA (HIPOFARINKSA) (45)

- V ZAČETKU BREZ TEŽAV
- OBČUTEK TUJKA V ŽRELU
- BOLEČINE PRI POŽIRANJU
- BOLEČINE V SREDNJEM UŠESU
- NEBOLEČA OTEKLINA NA VRATU
- TEŽKO POŽIRANJE
- IZGUBA TELESNE TEŽE
- SPREMENJEN GLAS
- KAŠELJ S KRVAVIM IZPLJUNKOM
- ZADAH



RAK SPODNJEGA ŽRELA (HIPOFARINKSA)

- SPODNJE ŽRELO INDIREKTNO SLABO PREGLEDNO
- VIDNA IN TIPNA ČVRSTA NEBOLEČA REZISTENCA NA VRATU



RAK NOSNEGA ŽRELA (EPIFARINKSA) (12)

- NEPREHODEN NOS
- KRVAVITEV IZ NOSU
- SLABŠANJE SLUHA
- TINITUS
- BOLEČINE V UŠESU
- DVOJNE SLIKE
- ČVRSTA IN NEBOLEČA OTEKLINA NA VRATU BOLJ ZADAJ

RAK NOSNEGA ŽRELA (EPIFARINKSA)

- PALPATORNO NEBOLEČA ČVRSTA OTEKLINA V V. VRATNI REGIJI
- NEPREHODEN NOS Z ALI BREZ EPISTAKSE
- ZNAKI VNUTJA SREDNJEGA UŠESA



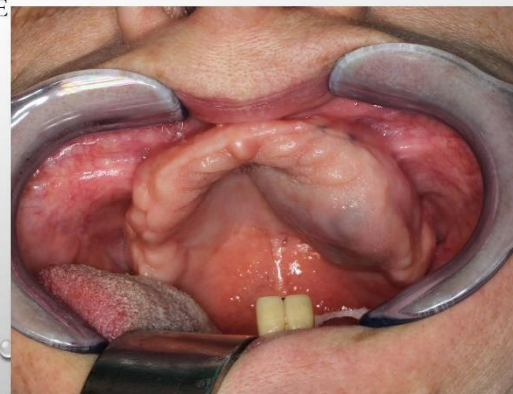
RAK ŽLEZ SLINAVK (18)

- OTEKLINA, KI JE V USTNI VOTLINI POKRITA Z NORMALNO SLUZNICO NA OBRAZU Z NORMALNO KOŽO
- ASIMETRIJA OBRAZA
- DOLGOTRAJNE OBRAZNE BOLEČINE
- OTEKLINA NA VRATU
- RANE NA SLUZNICNEM OZ. KOŽNEM POKROVU



RAK ŽLEZ SLINAVK

- PALPATORNO NEBOLEČ TUMOR PRED UHLJEM ALI POD SPODNJO ČELJUSTNICO
- PALPATORNO NEBOLEČO OTEKLINO V USTNI VOTLINI, KI JE POKRITA Z INTAKTNO SLUZNICO IN NIMA DENTALNE VNETNE ETIOLOGIJE
- PAREZA OBRAZNEGA ŽIVCA





RAK NOSNE VOTLINE, SREDNJEGA UŠESA IN OBNOSNIH VOTLIN (13)

- POGOSTE EPIZODE NEPREHODNEGA NOSU, KI SO OBIČAJNO ENOSTRANSKE
- POGOST IZCEDEK ALI KRVAVITEV IZ NOSU
- DVOJNI VID
- ASIMETRIJO ZRKEL
- BOLEČINA V UŠESIH IN SINUSIH
- OBČUTEK POLNOSTI UŠESA
- SLABŠE GIBANJE OBRAZA NA ENI STRANI
- MAJAVOST ZOB V ZGORNJI ČELJUSTI
- SLABŠANJE VOHA

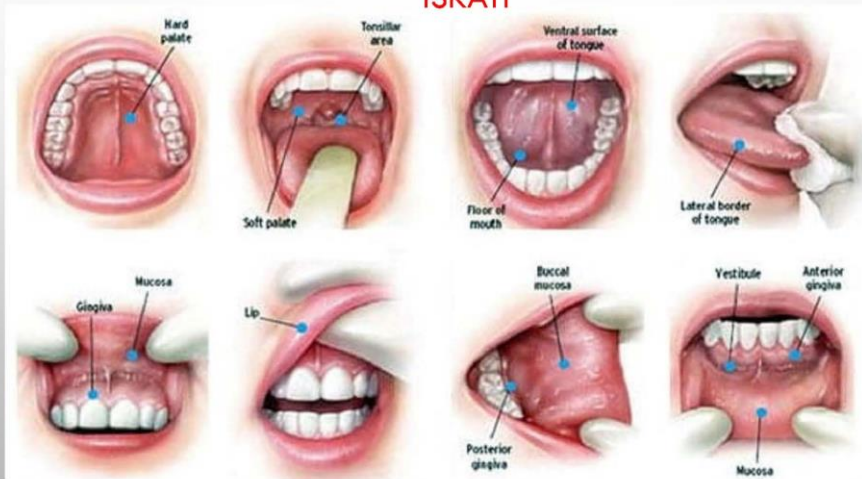


RAK NOSNE VOTLINE, SREDNJEGA UŠESA IN OBNOSNIH VOTLIN

- ZNAKI PODOBNI SINUSITISU, KI SO OBIČAJNO ENOSTRANSKI IN VZTRAJAJO KLJUB USTREZNEMU ZDRAVLJENJU
- INTRAORALNO OTEKLINA V VESTIBULUMU ZGORNJE ČELJUSTNICE IN MAJAVOST ZOB V TEM PREDELU
- DEFORMIRAN NOS
- ENOSTRANSKA PROPTOZA
- DIPLOPIJA
- IZPADI PO MOŽGANSKIH ŽIVCIH

ZAKLJUČEK

NA RAKE GLAVE IN VRATU JE POTREBNO POMISLITI IN JIH AKTIVNO ISKATI



• KDAJ SE MUDI: URGENTNA STANJA PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Doc. dr. Aleš Grošelj, dr.med.

Klinika za ORL in CFK, Univerzitetni klinični center Ljubljana, zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

ales.groselj@kclj.si

Nujna stanja pri bolnikih z rakom glave in vratu se lahko pojavijo kadarkoli v poteku njihove bolezni in celo več let po zaključku zdravljenja. Zdravniki moramo pri teh bolnikih kot nujna stanja prepoznati predvsem stanja, ki povzročajo zaporo dihalnih poti in/ali krvavitev.

Zapora dihalnih poti zahteva urgentno obravnavo, zato je že pred začetkom zdravljenja smiselno oceniti tveganje za ogroženost dihalnih poti in jih oskrbeti še preden bi bolezen napredovala. Traheotomija je pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu pogosto potrebna že na začetku zdravljenja. S pravočasno traheotomijo se zmanjša tudi incidenca aspiracijskih pljučnic, ki poleg kaheksije prav tako lahko ogrozijo bolnike. Do zapore dihalnih poti pride tudi pri bolnikih s stalno ali začasno traheostomo. Ukrepanje ob zapori zavarovane in nezavarovane dihalne poti se razlikuje, saj do zapore pride zaradi različnih vzrokov. Čepi v traheostomi ali kanili, izpad kanile ali krvavitve v področju traheostome lahko popolnoma zaprejo sicer predhodno zavarovano dihalno pot. Za varno obravnavo teh bolnikov je potrebno razumevanje spremenjenje anatomije in fiziologije dihanja, saj s preventivnimi ukrepi pomembno zmanjšamo pojavnost grozečih zapor dihalne poti.

Pri laringektomiranih lahko pride do zapletov v predelu stome ali govorne proteze. Dihanje skozi nos po laringektomiji ni mogoče, zato je relativna vlažnost vdihanega zraka v začetnem delu sapnika premajhna. Posledično pride do izsušitve respiratornih sekretov in oblikovanja trdih krust v začetnem delu sapnika, ki lahko povzročijo zaporo dihanja. V teh primerih v sapnik lahko vbrizgamo majhno količino fiziološke raztopine in poskušamo odstraniti obloge z aspiracijo. Izpad govorne proteze prav tako predstavlja nujno stanje, ker vodi v aspiracije preko nezavarovane traheozofagealne fistule. Ponovna vstavev govorne proteze zahteva določene izkušnje, zato v sklopu nujne obravnave bolnikom predvsem zavarujemo dihalno pot z vstavitvijo kanile z mešičkom

Pri bolnikih z rakom glave in vratu lahko pride do življenje ogrožajočih krvavitev. Krvavitve se pojavijo iz tumorja, še pogosteje so posledica zdravljenja. Najpogostejši vzrok masivne krvavitve je slabo celjenje

po kirurškem ali obsevalnem zdravljenju. K slabemu celjenju še dodatno prispevajo podhranjenost, slaba prekrvavitev tkiv in vnetja. Pred masivno arterijsko krvavitvijo se običajno pojavi kratkotrajna opozorilna krvavitev. Kratkotrajnost opozorilne krvavitve lahko daje zdravniku lažen občutek varnosti. V teh primerih je potrebna ustrezna diagnostika, ki vključuje tako CT kot tudi CT angiografijo za ugotovitev mesta krvavitve. Z metodami, ki jih izvedejo interventni radiologi, lahko krvavitve tudi zaustavimo in preprečimo katastrofalne dogodke.

Dodatno težavo predstavljajo krvavitve iz ust, žrela ali grla ob nezavarovani dihalni poti. Šele po zavarovanju dihalne poti lahko bolnika tamponiramo z žrelno tamponado. V primerih, ko ima bolnik že traheostomo, je potrebno pred tamponado vstaviti kanilo z mešičkom, ki ga napihnemo, da preprečimo aspiracijo krvi. Tveganje za aspiracijo je majhno pri laringektomiranih bolnikih, vendar tudi njim ob masivni krvavitvi vstavimo kanilo z mešičkom. Tako oskrbljeni bolniki potrebujejo nadaljnjo obravnavo s strani izkušenih kirurgov glave in vratu in/ali interventnih radiologov.

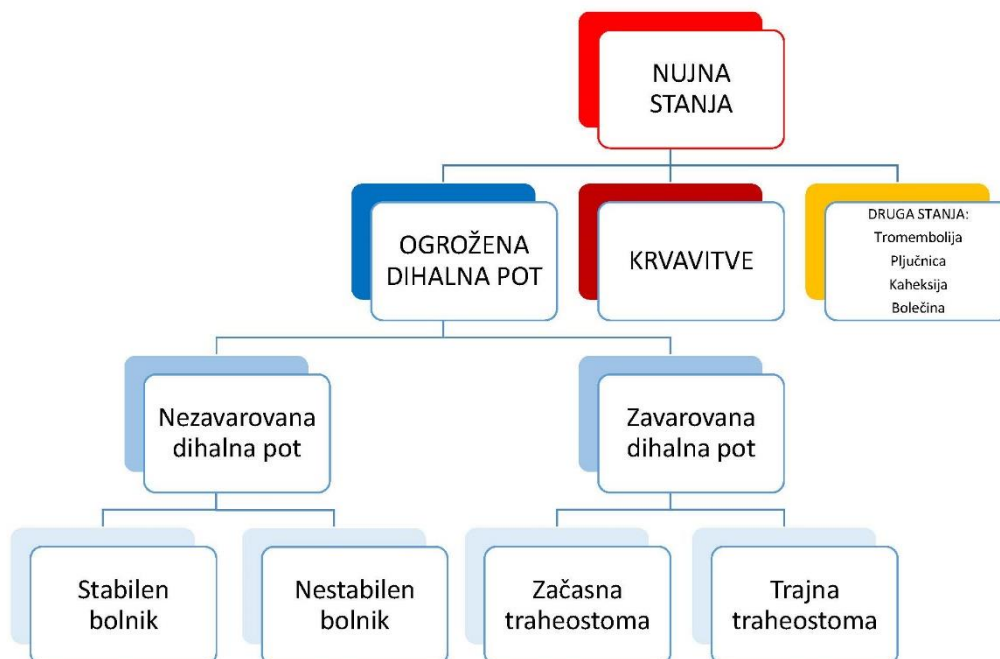
Razumevanje kompleksnosti težav, ki se pojavljajo pri bolnikih z rakom glave in vratu od začetka do poznega obdobja po zaključku zdravljenja, je nujno za učinkovito in varno obravnavo.

URGENTNA STANJA PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Aleš Grošelj

Klinika za ORL in CFK, UKCL

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani



NEZAVAROVANA DIHALNA POT – stabilen bolnik

Ukrepi, ki bolniku olajšajo dihanje → ocena dihalne poti (FFE/CT)

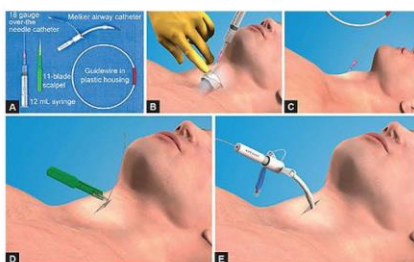
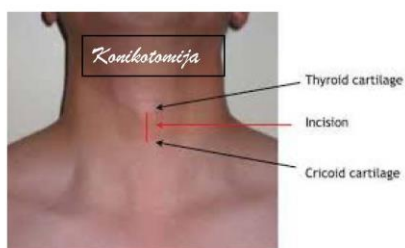
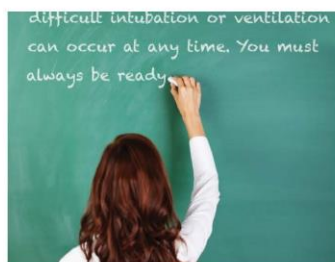


→ ENDOTRAHEALNA INTUBACIJA → TRAHEOTOMIJA



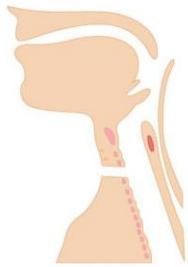
Laringealna maska je kontraindicirana

NEZAVAROVANA DIHALNA POT – nestabilen bolnik



Pričakovano težka konikotomija:
predhodne operacije na nivoju grla ali vratu,
hematom,
debelost,
stanje po obsevanju vratu,
poškodbe vratu
nepravilen položaj bolnika

ZAVAROVANA DIHALNA POT – začasna traheostoma



URGENTNA STANJA

Čep v kanili
Izpad kanile
Krvavitev

ZAPLETI

Vnetje
Granulacije
traheomalacija
Nekroza kože
Traheozofagealna fistula



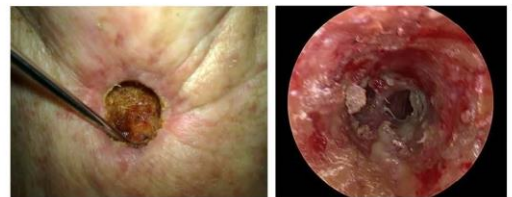
Osnovna oprema v NMP:
Dodatna kanila
Trahealni dilator
Notranji del kanile

ZAVAROVANA DIHALNA POT – trajna traheostoma



Po laringektomiji se spremeni anatomija dihalnih poti in fiziologija dihanja.

Resni zapleti se pojavijo ob neustrezni negi.



Tracheitis sicca

PREVENTIVA: VDIHAN ZRAK NAJ BO DOVOLJ TOPEL IN VLAŽEN



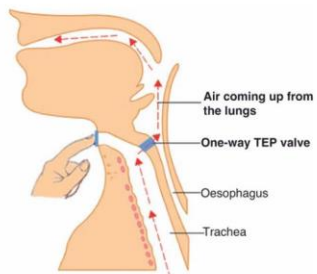
ZAVAROVANA DIHALNA POT – trajna traheostoma



Stenoza traheostome



ZAVAROVANA DIHALNA POT – trajna traheostoma



Zapleti zaradi govorne proteze



Menjava ali začasna odstranitev govorne proteze

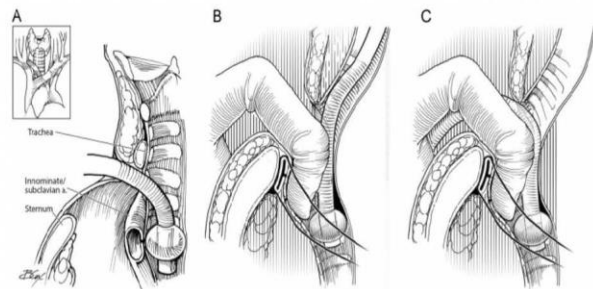
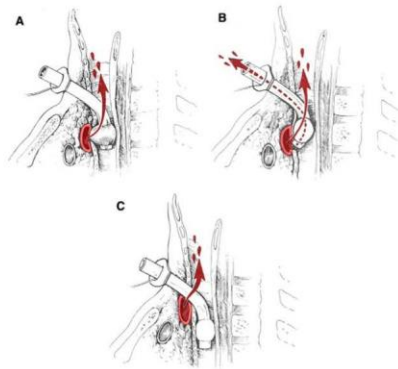
KRVAVITVE

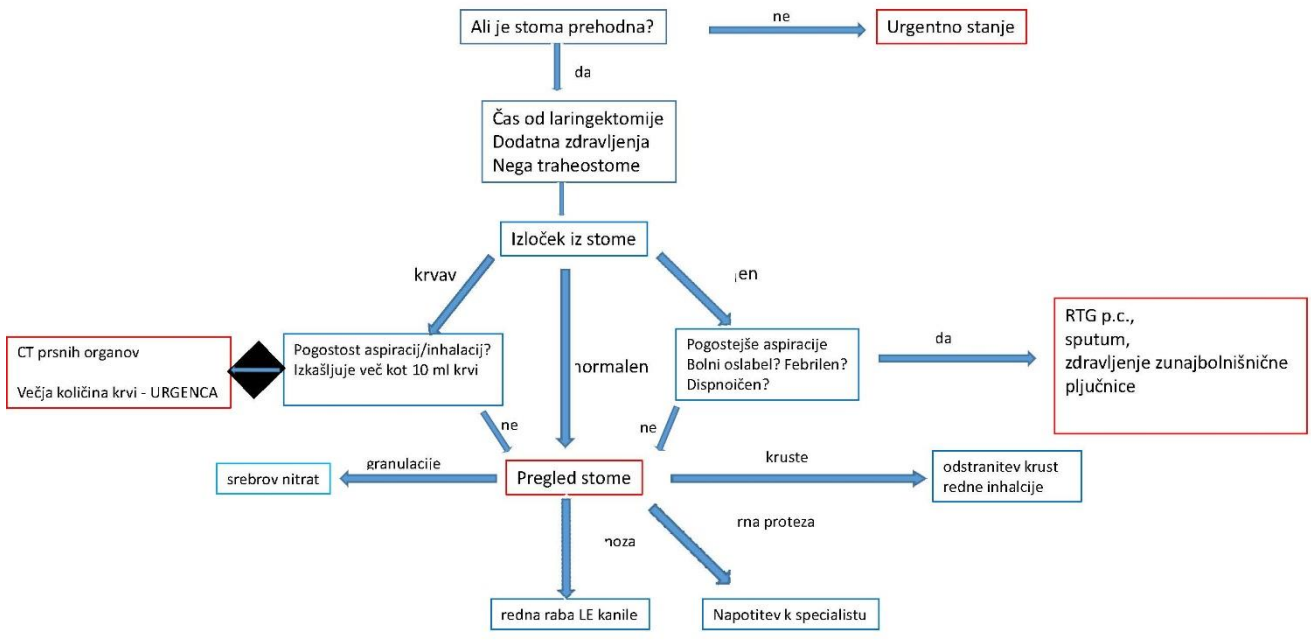
- življenje ogrožajoče masivne krvavitve, po opozorilni krvavitvi
- iz tumorja,
- kot posledica zdravljenja

Najpogostejši vzrok masivne krvavitve je slabo celjenje po kirurškem ali obsevalnem zdravljenju. K slabemu celjenju še dodatno prispevajo podhranjenost, slaba prekrvavitev tkiv in vnetja.

SKRBNNA PRESOJA IN USTREZNA NAPOTITEV

ART. ANONIMA





• **DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI RAKU GLAVE IN VRATU**

Miha Ložar, dr. med.

Klinika za ORL in kirurgijo glave in vratu, Univerzitetni klinični center Maribor

UVOD

Prvi korak k diagnozi raka glave in vratu se navadno začne v ambulanti družinskega zdravnika ali zobozdravnika, kamor pacienti prihajajo s simptomi bolečine v žrelu in ustni votlini, hripavega glasu, oteženega požiranja, spremembe ali razjede vidnih sluznic ali tipnih oteklin na vratu. Pogosto se ti simptomi prekrivajo z akutnimi infektivnimi obolenji kot so angina, aftozni stomatitis, akutni limfadenitis in podobno. Ob sumu na maligno obolenje je potrebna čimprejšnja napotitev k specialistu. Stadij bolezni ob postavitvi diagnoze je eden od glavnih napovednih dejavnikov preživetja ter določa možnosti zdravljenja (1).

V sekundarnem ali terciarnem centru izvedemo diagnostični postopek, čigar cilj je kvalitativna (patološka) in kvantitativna (zamejitvena) diagnoza ter nato izbira optimalnega načina zdravljenja glede na vrsto in napredovalost raka ter pacientove zmožnosti. Glede na klinične in radiološke najdbe tumor klasificiramo v skladu z 8. izdajo UICC (TNM) Tumor Staging Manual. Ob kliničnem pregledu naredimo natančno anamnezo, ki vključuje podatek o kajenju in uživanju alkohola, socialno anamnezo, pridruženih boleznih ter predhodnih rakavih obolenjih. Opravimo biopsijo tumorja, kadar je ta dosegljiv in biopsija ne zabriše meje bolezni ali poslabša prognoze (2).

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Oceno velikosti in napredovalosti primarnega tumorja napravimo s kliničnim pregledom, ki ga dopolnimo z endoskopskim in/ali rigidnim endoskopskim pregledom v splošni (redko tudi topikalni) anesteziji. V primeru metastaze na vratu neznanega izvora napravimo panendoskopijo v splošni anesteziji. Panendoskopija vključuje endoskopijo nosu in nazofarinksa, direktoskopijo ustne votline, žrela in grla, ezofagoskopijo in traheobronhoskopijo. Potreben je tudi pregled zobovja z načrtovanjem sanacije ali ekstrakcijo kariotičnih zob pred eventualnim obsevanjem. Za radiološko oceno lokalne razširjenosti tumorja opravimo CT s kontrastnim sredstvom. Izjemoma CT slikanja ne opravimo pri cT1 tumorjih ustne votline, glotisa, tonzile ali žleze slinavke. MR s kontrastnim sredstvom opravimo pri tumorjih nosu in

obnosnih votlin, tumorjih sprednje in lateralne možganske baze, tumorjih nazofarinksa in lokalno napredovalih ali recidivnih tumorjih žlez slinavk. Pri raku neznanega izvora z metastazami na vratu je potrebno opraviti PET-CT.

Prva preiskava za regionalno zamejitev bolezni je palpacija vratu med kliničnim pregledom. Nadalje je ultrazvok vratu poceni in hitra začetna preiskava za oceno bezgavk na vratu ter za tumorje žlez slinavk. Omogoča nam zelo dobro karakterizacijo povrhnjih mehkih tkiv vratu in je nepogrešljiv pripomoček za slikovno vodeno biopsijo (3). Pri metastazah kliničnega stadija cN2-N3 je priporočljiva zamejitev s CT/MR s kontrastnim sredstvom ali PET-CT. Kadar ima pacient na vratu klinično sumljivo bezgavko brez vidnega primarnega tumorja napravimo tankoigelno biopsijo, ob neuspeli preiskavi pa debeloigelno ali odprto biopsijo. Odprto biopsijo napravimo le v primeru, da biopsiji sledi kirurško zdravljenje. Tankoigelna biopsija je indicirana tudi v diagnostiki tumorjev žlez slinavk na vratu.

Za odkrivanje oddaljenih zasevkov opravimo RTG ali CT prsnega koša, UZ ali CT trebuha ali pa PET-CT celotnega telesa. RTG prsnega koša je priporočen le pri nizkem bremenu bolezni na vratu, v mednarodnih smernicah pa je povsem opuščen. PET-CT ima višjo občutljivost za odkrivanje oddaljenih metastaz ter sinhronih primarnih tumorjev kot CT s kontrastnim sredstvom (4, 5).

PATOLOŠKA DIAGNOZA

Kvalitativna diagnoza tumorja je v domeni patologa. Tip tumorja določi v skladu z veljavno WHO klasifikacijo tumorjev glave in vratu. Več kot 90% rakov glave in vratu je ploščatoceličnih karcinomov. Poleg histološkega tipa opiše tudi velikost, globino invazije (tumorji ustne votline), tip rasti (infiltrativna ali ekspanzivna), stanje kirurških robov, perinevralno in limfovaskularno invazijo ter stanje bezgavk z oceno preraščanja kapsule (6).

Poleg histološke opredelitve se pri ploščatoceličnem raku rutinsko uporabljajo tudi naslednje imunhistokemične preiskave:

- na protein p16, ki je označevalec okužbe s HPV pri tumorjih orofarinksa,
- na prisotnost DNK molekule Epstein-Barr virusa pri tumorjih nazofarinksa
- na stopnjo ekspresije proteina PD-L1 (angl. programmed death - ligand 1) pri razsejanem ali ponovljenem ploščatoceličnem raku glave in vratu.

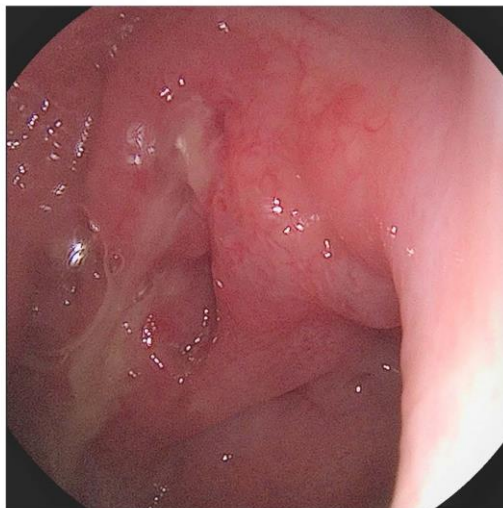
Vse omenjene histološke značilnosti so pomembne pri oceni tveganja za ponovitev bolezni ob odločanju o morebitnem adjuvantnem zdravljenju ter ob ponovitvi bolezni (7).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Miha Ložar, dr. med. spec. ORL
Klinika za ORL in kirurgijo glave in vratu UKC Maribor

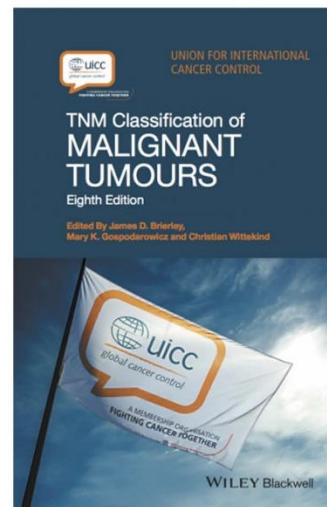
PRIMARNA RAVEN

- Družinski zdravniki, zobozdravniki, zdravniki urgentne medicine
- Stadij bolezni ob postavitvi diagnoze je eden glavnih napovednih dejavnikov
- Simptomi se pogosto prekrivajo z infektivnimi vnetji:
 - bolečina (pri požiranju, zobobol, glavobol)
 - trizmus
 - hripavost, spremenjen glas
 - oteklina na vratu
 - oteženo dihanje



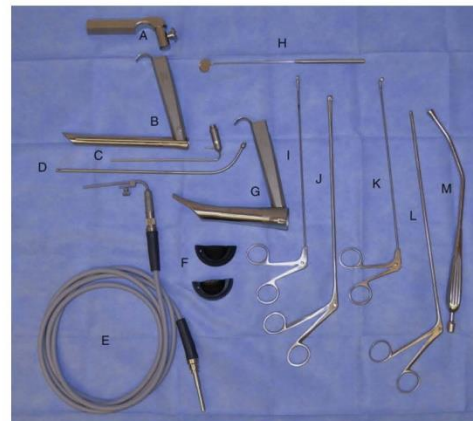
DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

- Namen je kvantitativna (zamejitvena) in kvalitativna (patološka) diagnoza
- Kvantitativno tumor klasificiramo v skladu z 8. izdajo UICC (TNM) Tumor Staging Manual
- Kvalitativno tumor klasificiramo v skladu s 4. izdajo WHO Classification of Head and Neck Tumors



PRIMARNI TUMOR - klinični pregled

- Klinični pregled v zrcalih in s fleksibilnim endoskopom: ocena funkcije, motorične in senzorične prizadetosti tkiv
- Direktoskopija (v splošni anesteziji, redko lahko v topikalni)
- Biopsija
- Panendoskopija:
 - Endoskopski pregled nosu in epifarinksa, ustne votline, žrela, grla, požiralnika in bronhov
 - Priporočena pri metastazah na vratu neznanega izvora
 - izvedemo jo v splošni anesteziji s pomočjo direktoskopov, rigidnih ter upogljivih endoskopov



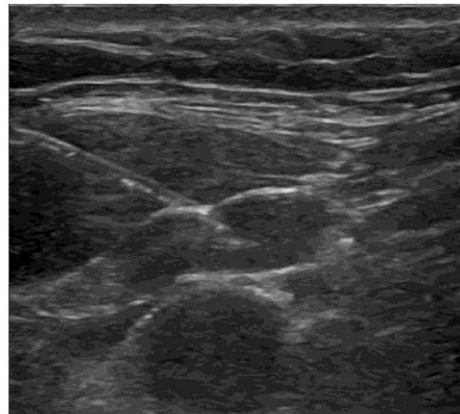
PRIMARNI TUMOR - radiološke preiskave

- CT s kontrastnim sredstvom: vsi tumorji razen cT1 tumorji ustne votline, tonzile, glotisa in žleze slinavke
- MR s kontrastnim sredstvom: tumorji obnosnih votlin, sprednje in lateralne lobanjske baze, nazofarinksa, napredovalih ali recidivantnih tumorjih žlez slinavk
- PET CT priporočen pri metastazah na vratu neznanega izvora



REGIONALNA ZAMEJITEV

- Palpacija vratu
- Ultrazvok vratu:
 - poceni in hitra začetna preiskava za pregled bezgavk in žlez slinavk
 - zelo dobra karakterizacija povrhnjih mehkih tkiv vratu
 - UZ vodena biopsija
- CT/MR s KS ali PET CT za vrat cN2-3
- Biopsija pri suspekti bezgavki brez vidnega primarnega tumorja in tumorjih žlez slinavk:
 - tankoigelnna
 - debeloigelnna
 - odprta incizijska biopsija (redko)



SISTEMSKA ZAMEJITEV

- RTG PC priporočen le pri nizkem bremenu bolezni na vratu, v mednarodnih smernicah pa opuščen
- CT prsnega koša (s KS)
- UZ ali CT abdomna
- PET CT ima višjo občutljivost za oddaljene metastaze in sinhrono primarne tumorje kot CT s KS

PATOLOŠKA ANALIZA

- Zelo heterogena skupina tumorjev, vendar >90% PCC!
- Pri PCC se rutinsko uporabljajo imunohistokemični označevalci:
 - p16 za karcinome orofarinksa povezane s HPV okužbo
 - DNK Epstein-Barr virusa za karcinome nazofarinksa
 - stopnja ekspresije PD-L1 proteina za sistemsko napredovale ali recidivantne PCC
- Poleg patološkega tipa patolog opiše še:
 - velikost
 - globino invazije (ustna votlina)
 - tip rasti (infiltrativna, ekspanzivna)
 - stanje kirurških robov
 - perilimfatično, perinevralno invazijo
 - preraščanje kapsule bezgavke
- Vse značilnosti prispevajo pri določanju primarne ali adjuvantne terapije

PACIENT ≠ TUMOR

- Za optimalno načrtovanje zdravljenja je pomembna celovita ocena:
 - pridružene bolezni
 - kronološka in biološka starost
 - stanje zmogljivosti (performance status)
 - prehranjenost
- Pregled zobovja ob načrtovanju operacije ali obsevanja (ortopanogram, ekstrakcija)
- Pogovor o prenehanju kajenja ali uživanja alkohola
- Socialna oskrba, vključevanje družinskih članov



Viri

1. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and neck cancers, version 1.2022. J Nat Compr Cancer Netw 2022;20:224-34.
2. Strojan P, Aničin A, Azarija J, idr. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. Onkologija. 2021;25:76-84.
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:1462-75.
4. López F, Mäkitie A, de Bree R, et al. Qualitative and quantitative diagnosis in head and neck cancer. Diagnostics 2021;11:1526.
5. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, et al. Head-to-head comparison of chest X-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18 F-FDG PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal, and laryngeal cancer. J Nucl Med 2017;58:1919-24.
6. Kim Y, Roh JL, Kim JS, et al. Chest radiography or chest CT plus head and neck CT versus 18F-FDG PET/CT for detection of distant metastasis and synchronous cancer in patients with head and neck cancer. Oral Oncol 2019;88:109-14.
7. Ferlito A, Boccato P, Shaha AR. The art of diagnosis in head and neck tumors. Acta Oto-Laryngol 2001;121:324-8.

• NAČELA ZDRAVLJENJA RAKA GLAVE IN VRATU

Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

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

e-pošta: pstrojan@onko-i.si

Povzetek predavanja

Incidenca rakov glave in vratu v Sloveniji je nizka, zato je njihovo zdravljenje centralizirano. Poteka samo v univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in Mariboru (kirurgija) in na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (radioterapija, sistemska terapija). Odločitev o namenu (kurativno, paliativno) in vrsti zdravljenja je vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, ki se odloča glede na učinkovitost in potencialno toksičnost razpoložljivih terapij ter splošno stanje in želje bolnika (1).

Lokalno omejeni tumorji (T1-2, N0-1, M0): Začetni tumorji so zdravljeni z enim samim terapevtskim načinom, kirurgijo ali radioterapijo. To so tumorji, veliki do 2 cm (T1) in brez ali z eno samo manjšo (do 3 cm) metastatsko bezgavko na vratu, brez znakov preraščanja kapsule (N0-N1). Izjemoma so unimodalno zdravljeni tumorji stadija T2.

Lokalno napreovali, še operabilni tumorji. Odločamo se med operacijo in nekirurškim zdravljenjem. V prvem primeru vedno sledi adjuvantna radioterapija, ob prisotnih neugodnih histopatoloških prognostičnih kazalnikih (preraščanje bezgavčne kapsule, nepopolna odstranitev) v kombinaciji s sočasno kemoterapijo (tedenski odmerki cisplatina ali karboplatina). Nekirurško zdravljenje obsega sočasno kemoradioterapijo. Tako pogosto zdravimo tumorje v orofarinksu, ki so povezani z okužbo s humanim virusom papiloma, in tumorje grla ali hipofarinksa, pri katerih je edina kirurška možnost odstranitev celotnega grla. Slednji so tudi kandidati za indukcijsko kemoterapijo, ki ji v primeru učinkovitega zmanjšanja tumorja sledi kemoradioterapija; v nasprotnem primeru so operirani.

Lokalno napreovali, neoperabilni tumorji: Te zdravimo s sočasno kemoradioterapijo. Kadar je tumor vzrok hudih bolečin in težav pri požiranju, ogroža prehodnost dihalnih poti ali se manifestira z obsežno regionalno boleznijo na vratu (še posebej z zasevki nizko ali na obeh straneh vratu, kar močno zvišuje tveganje za prisotnost sistemskih mikrozasevkov, lahko zdravljenje intenziviramo z dodatkom uvedne – indukcijske kemoterapije. Ta vključuje 2-4 aplikacije kemoterapevtikov docetaksela, cisplatina in 5-

fluorouracila: v primeru hitrega zmanjšanja tumorja si obetamo učinkovito sprostitev prebavne ali dihalne poti (bolnik se izogne hranilni ali dihalni stomi) in odpravo bolečine. Indukcijska kemoterapija tudi učinkovito uničuje morebitne sistemske mikrozasevke.

Sistemska razširjena bolezen (M1): Izhodišna metastatska bolezen se kaže najpogosteje z zasevki v pljučih, jetrih in/ali kosteh, redkeje so prizadeti tudi drugi organi. Ti bolniki prejmejo sistemske terapije, kombinirano ali mono-kemoterapijo ali imuno(kemo)terapijo, ki jo lahko sledi (kemo)radioterapija. Izbor možnih terapij in njihova intenzivnost ter zaporedje narekujejo razširjenost bolezni, težave, ki jih ta povzroča in splošno stanja bolnika. Oligometastatska bolezen se zdravi maksimalno intenzivno, lahko tudi kirurško.

Ponovitev bolezni, novi primarni tumorji v že zdravljenem področju. Možnosti zdravljenja so odvisne od predhodnega zdravljenja, že obstoječe morbiditete in splošnega stanja bolnika. Redko sta možni kirurgija in/ali (dodatno) obsevanje; večina bolnikov je deležna ene od oblik sistemskega zdravljenja ali samo podpornega zdravljenja. Izbor najprimernejšega zdravila je odvisen tudi od bioloških značilnosti tumorja (izraženosti faktorja PD-L1).

Prognoza: Ozdravljivost lokalno omejenih tumorjev je 80% ali več, lokalno napredovalih pa 20-80%. Razpon odraža heterogenost znotraj te skupine tumorjev. Metastatska bolezen je načeloma neozdravljiva, čeprav lahko pri manjšem deležu bolnikov (do 20%), zdravljenih z imuno(kemo)terapijo, pričakujemo tudi večletne remisije. Bolniki z recidivnimi ali novimi primarnimi tumorji imajo največ možnosti za ozdravitev, kadar so operirani (do 40% 5-letno preživetje).

1. Strojani P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. Onkologija 2021;25:76–84.



NAČELA ZDRAVLJENJA RAKOV GLAVE IN VRATU

Primož Strojani
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 1.12.2023

ZDRAVLJENJE

☛ **CENTRALIZIRANO**

nizka incidenca
večja uspešnost (specializirani MD timi)

☛ **DOREČENO NA MD KONZILIJU**

izbor modalitet(e) oz. kombinacije, zaporedje

UČINKOVITOST

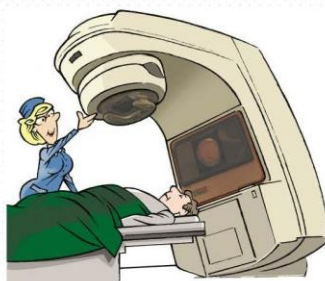
TOKSIČNOST



ZDRAVLJENJE: KJE?



UKC LJ in UKC MB



OIL



OIL

Ambulante:

zobozdravstvena oskrba in rehabilitacija za paliativno in podporno terapijo
za rehabilitacijo glasu, govora, požiranja za klinično prehrano
fizikalna medicina in rehabilitacija za terapijo bolečine
avdiolog za nego stom

ZDRAVLJENJE: RAZDELITEV

- LOKALNO OMEJENI TUMORJI
- LOKALNO NAPREDOVALI TUMORJI, OPERABILNI
- LOKALNO NAPREDOVALI TUMORJI, NEOPERABILNI
- SISTEMSKO RAZŠIRJENA BOLEZEN
- RECIDIVNI TUMORJI, NOVI PRIMARNI TUMORJI
(v že zdravljemem področju)

vs. stanje zmogljivosti
stanje prehranjenosti (izguba telesne teže)
pridružene bolezni
pretekla zdravljenja
socialno okolje
pričakovanja

LOKALNO OMEJENI TUMORJI, $T_{1-2}N_{0-1}M_0$

- **UNI-modalno** (operacija, radioterapija)

- T1 = do 2 cm ali eno podpodročje
- N0
- N1 = metastatična bezgavka do 3 cm, brez preraščanja kapsule
- T2 = večji od 2 cm (do 4 cm), več kot eno podpodročje (brez fiksacije)



LOKALNO NAPREDOVALI TUMORJI, OPERABILNI

➔ Večji primarni tumorji, običajno N+

KIRURGIJA → RT

Neugodni

prognostični kazalci: → **RT+ST**

- nepopolna odstranitev
- preraščanje kapsule

- cisplatin
- karboplatin

(TU ustne votline)

NEKIRURŠKO

= **SOČASNA KEMORADIOTERAPIJA**

(Tu nazofarinksa, orofarinksa p16/HPV+)

TU grla, hipofarinksa: → **organ ohranjujoče zdravljenje?**

- KRG: TLE
- ohranjena funkcija grla!

Uvodna KT: test kemo/radio-senzibilnosti

Odgovor DA: RT+KT

Odgovor NE: KRG→RT±ST

LOKALNO NAPREDOVALI TUMORJI, NEOPERABILNI

- **sočasna kemoradioterapija**
- IZJEMOMA: uvodna KT → RT+KT

2-4 krogi
TPF: docetaksel,
platina, 5FU

1. Kdo? Samo bolniki v dobrem splošnem stanju!

2. Kdaj?

- ✓ ↑ tvegaje sistemskih mikrometastaz (cT4, cN2c/3)
- ✓ Potrebno hitro zmanjšanje volumna tumorja:
 - za preprečitev nujnih intervencij (traheostoma, gastrostoma)
 - za obvladovanje motečih simptomov (trizmus, disfagija, bolečina)
 - za ↓ tveganja sevalne poškodbe (tumorji v bližini pomembne strukture → ↓ RT doze)
- ✓ Premositev intervala do začetka RT (popravilo zob, socialni problemi, čakalna doba na zdravljenje)

SISTEMSKO RAZŠIRJENA BOLEZEN, M₁

- *PRIMARNO* metastatski rak:
 - **sistemska terapija**
 - sistemska terapija → (kemo)radioterapija
 - lokalno
 - sistemski zasevki

Inenzivnost lokalnega zdravljenja:

- učinek predhodne KT
- število/velikost zasevkov (oligometastatska bolezen: obrnjeno zaporedje, ↑ intenzivna TH)

RECIDIVNI IN NOVI PRIMARNI TUMORJI

(v že zdravljem področju)

KRG

RT

SISTEMSKA TERAPIJA

kemoterapevtiki
tarčna zdravila
imunoterapevtiki
hormonska zdravila

monoterapija
kombinacije

- vrsta predhodnega zdravljenja
- morbiditeta
- stanje bolnika (PS, prehransko, socialno, pridružene bolezni)
- bolezen: mesto, breme, hitrost rasti,
- občutljivost na platino
- PD-L1 status

PROGNOZA

TUMORJI	OZDRAVLJIVOST
LOKALNO OMEJENI	80% +
LOKALNO NAPREDOVALI	20-80%
M+	0% (imunoterapija: dolgotrajne remisije, do 20%)
RECIDIVNI, NOVI PRIMARNI	KRG: do 40%

ZAKLJUČKI

Da bo zdravljenje uspešno:

- ✓ **PRILAGOJENO:**
telesni zmogljivosti bolnika
značilnostim bolezni
- ✓ **CENTRALIZIRANO**
- ✓ **specializirani**
MULTIDISCIPLINARNI TIMI

pstrojan@onko-i.si

• KIRURGIJA: TUMORJI USTNE VOTLINE, ŽRELA IN GRILA

Prim. Vojko Didanovič, dr. med., maksilofacialni kirurg, otorinolaringolog

Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

vojko.didanovic@gmail.com

Rak ustne votline, žrela in grla ni med najpogostejšimi raki v Sloveniji, zagotovo pa je med tistimi, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja in umiranja.

Z izjemo raka nazofarinksa in HPV pozitivnega raka ustnega žrela, je kirurgija pomembna modaliteta zdravljenja, ki pri veliki večini bolnikov določa tako preživetje kot tudi kakovost življenja. Zato so kirurgi, ki se usmerjeno ukvarjajo z zdravljenjem raka glave in vratu, pomembni člani onkoloških timov.

Tudi po več kot 100 letih od nastanka temeljev sodobne onkološke kirurgije glave in vratu ima kirurgija svoje omejitve, kot so: narava bolezni, razsežnost bolezni, pacientovo splošno zdravstveno stanje, znanje in izkušnje kirurškega tima, pripravljenost/sposobnost bolnika na sodelovanje v predlaganem kirurškem zdravljenju, tehnološke zmožnosti zdravstvenih ustanov, ki se ukvarjajo s kirurgijo glave in vratu, zdravstveni sistem ter pacientovo okolje, ki se mora vključiti v resocializacijo teh bolnikov po končanem zdravljenju.

Prva ustanova, ki je imela oddelek, ki se je usmerjeno ukvarjal z kirurgijo glave in vratu, kot jo poznamo sedaj, je bil Memorial Sloan-Kettering Cancer Center v New Yorku, ZDA. Leta 1914 so v okviru tega, še danes enega od najbolj znanih onkoloških centrov, ustanovili Head and Neck Service. Dr. Hayes Martin, ki je bil predstojnik službe za kirurgijo glave in vratu v letih 1934 – 1957, velja za očeta sodobne kirurgije glave in vratu. S sistematičnim delom in sledenjem je razvil kirurško tehniko ravnanja s tkivi in v bloku resekcije regionalnih vratnih bezgavk ter tumorja, ki so še danes osnova dobre kirurgije glave in vratu.

Zanimivo je, da so se na začetku delovanja Head and Neck Servisa, kirurgi zaradi velike perioperativne smrtnosti bolnikov, velike morbiditete operacij in slabih možnosti rekonstrukcij ukvarjali tudi z radioterapijo.

V več kot 100 letih so osnovni principi ostali enaki. Še vedno je cilj vsakega kirurškega zdravljenja raka glave in vratu R0 resekcija. Zaradi izboljšanja diagnostične obdelave, planiranja operacij, pridobljenih

izkušenj z upravičenostjo zmanjšanja radikalnosti operacije, izboljšanja intraoperativnega monitoringa in vodenja anestezije med posegom, postoperativne nege, možnosti rekonstrukcije se je tudi kirurgija glave in vratu spremenila. Dodatni razvoj so omogočile še tehnične inovacije, ki so omogočile, da so klasični kirurški nož in široki zunanji pristop nadomestile endoskopske tehnike, laserska ter robotska kirurgija. Vendar se cilj kirurškega zdravljenja ne gleda na uporabljeno tehniko in kirurški pristop ni spremenil. Cilj je R0 resekcija!

Dobra kirurgija pomembno izboljša preživetje in kakovost življenja bolnikov z rakom ustne votline, žrela in grla. Posledice kirurškega zdravljenja so kljub tehnološkem napredku ter napredovanju rekonstruktivne kirurgije odvisne predvsem od razširjenosti bolezni ob diagnozi, zato moramo stremeti k zgodnjemu odkrivanju, ki edino zagotavlja dobro preživetje in kakovostno življenje.⁴ Skrb za bolnika z rakom glave in vratu je zahtevna. Sodi na oddelke, ki imajo dostop do multidisciplinarnega konzilija in so dogovorno določeni v Priporočilih za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji¹.

REFERENCE

1. Strojani P, Aničin A, Azarija J et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021; 25:76-84.
2. Čizmarevič B. Pomen zaščitne bezgavke za izbiro zdravljenja raka ustne votline in srednjega dela žrela. Doktorska dizertacija. Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2006.
3. Došak T. Vpliv kirurškega zdravljenja in obsevanja na imunski status, stanje prehranjenosti ter vnetni odziv pri bolnikih z rakom ustne votline. Doktorska dizertacija. Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2018
4. Mafabaza. Podatkovna baza onkoloških bolnikov KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKCLJ. 2007-2022.

Kirurško zdravljenje raka ustne votline, žrela in grla

Vojko Didanovič, dr. med.

dr. Tadej Dovšak, dr. med., dr. dent. med.

Luka Prodnik, dr.med., dr. dent. med.

Matic Koren, dr. med., dr. dent. med.

Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKCLJ

SMERNICE ZA OBRAVNAVO RAKOV GLAVE IN VRATU V SLOVENIJI

Uredil Strojjan P¹

Aničin A,² Azarija J,¹ Battelino S,² Čizmarevič B,³ Didanovič V,⁴ Dovšak T,⁴ Dremelj M,¹ Fidler A,⁵ Glavan M,³ Grašič-Kuhar C,¹ Grošelj A,² Kansky A,⁴ Karner K,¹ Kokalj M,¹ Koren M,⁴ Krapež J,⁵ Kuralt H,⁵ Lanišnik B,³ Levart P,³ Orel J,³ Pavčič J,² Plavc G,¹ Prodnik L,⁴ Pukl P,² Šifrer R,² Švagan M,³ Urbančič J,² Zakotnik B,¹ Zidar, B,⁶ Žumer B¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

³Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor

⁴Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana

⁵Stomatološka klinika, UKC Ljubljana

⁶Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Strojjan P et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. Onkologija 2021; 25:76-84.



Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Head and Neck Service

Chiefs



Henry Janeway, MD
Chief 1914-1921



Douglas Quick, MD
Chief 1921-1933



Hayes Martin, MD
Chief 1934-1957



Edgar Frazell, MD
Chief 1957-1969



Elliot Strong, MD
Chief 1969-1992



Jatin Shah, MD
Chief 1992-Present



1892-1977

„Father of the Head&Neck Surgery“

- Cancer of the Head&Neck, J Am Med Assoc 1948
- Neck dissection, Cancer 1951
- Surgery of the head&neck tumors, New York Hoeber Harper 1957

Koliko onko bolnikov z rakom g&v je op?

- Onkobaza sbm 1/2001-4/2007
 - 564op/770pt (73%)
- Mafabaza ukclj 5/2007-11/2023
 - 1257op/1518pt (83%)
 - 1174/1518 (77%) PCC

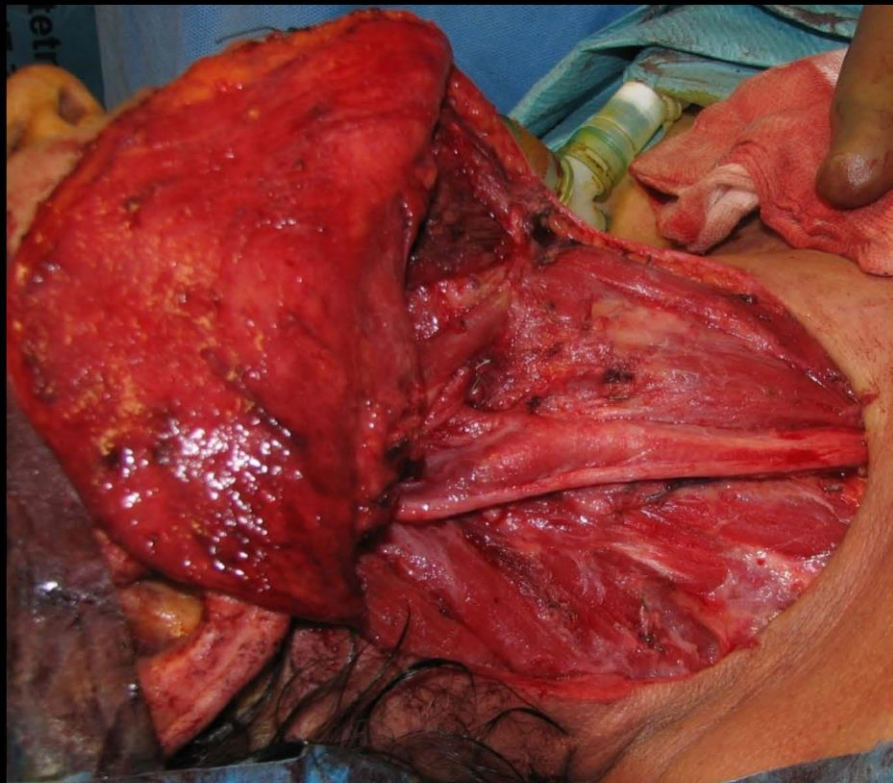
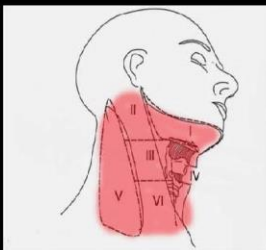
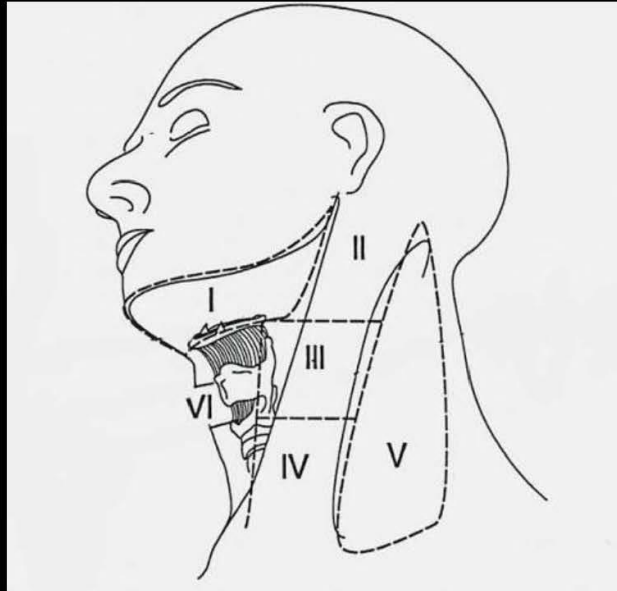
Kateri bolniki z rakom g&v niso op

- Imajo bolezen, ki se ne zdravi kirurško
 - Hpv+ orofarinks, epifarinks, „organ preservation“ protokoli
 - Krvni raki
 - Oddaljene meta
- Če ne moremo zagotoviti R0 resekcije
- če pt ne moremo po op ne moremo zagotoviti dostojnega življenja (QOL!!)
- Če pt za operacijo ni sposoben
- Če pt ne želi operacije

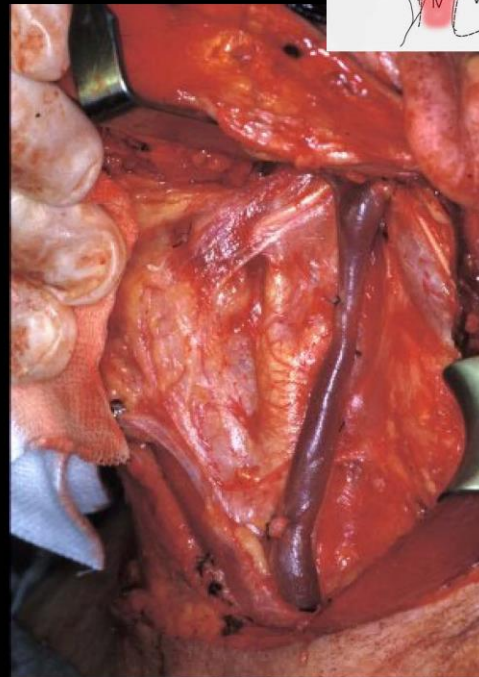
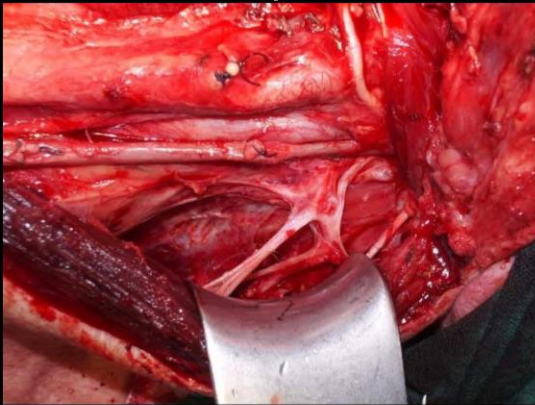
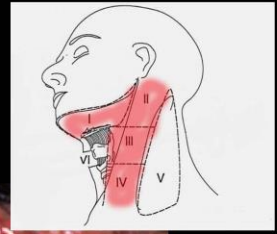
Regionalna bolezen

- (E)RND *Martin*
- MRND
- SND
- Varovalna bezgavka

- Elektivno zdravljenje
- Kurativno zdravljenje



MRND (Bocca, Suarez 1963)



- ohranitev nelimfatičnih struktur
- manjša morbiditeta

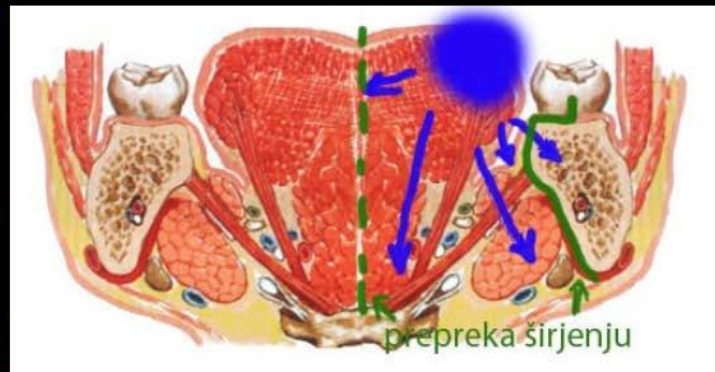
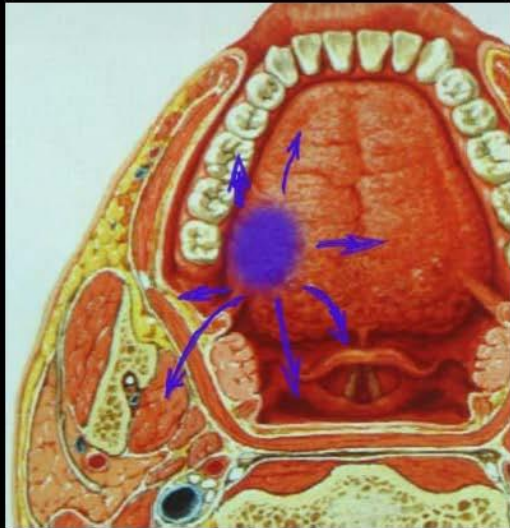
/147

9

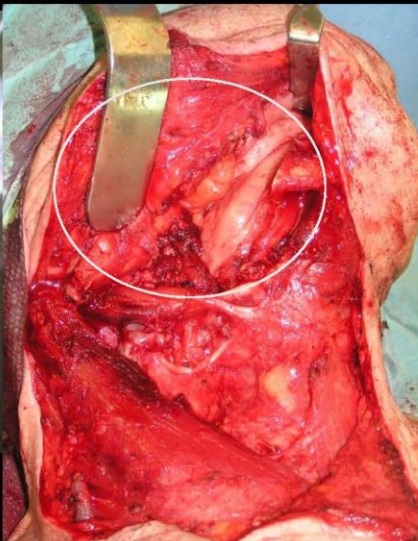
Lokalna bolezen

- Lokalizacija tumorja
- Razsežnost tumorja
- Pristop do tumorja
 - Zunanji
 - Endoskopski
 - Transoralni (mikrolaringoskopija, laser)
 - TORS

tumorji rastejo 3D!



Resekcija bezgavk in tumorja v bloku (komando op, segmentalna mandibulektomija) *Martin*

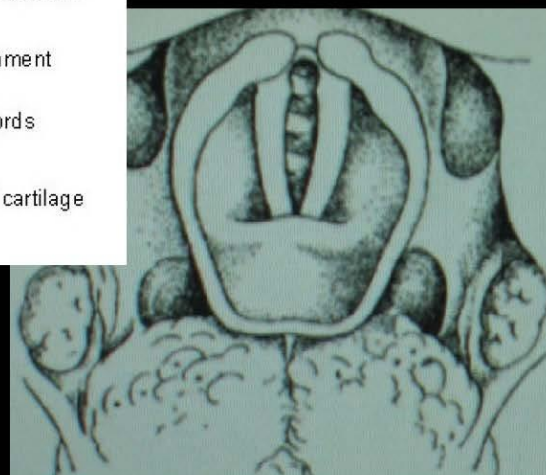
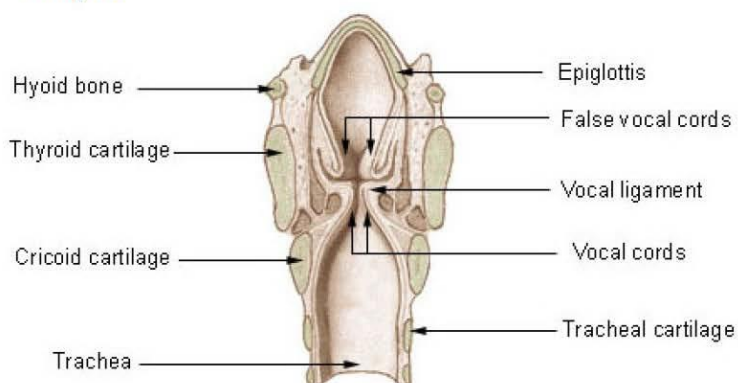


pristopi skozi mehka tkiva



„kompartimentalizacija!“ omogoča ohranitveno kirurgijo

Larynx



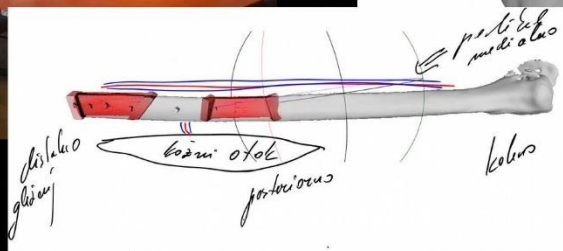
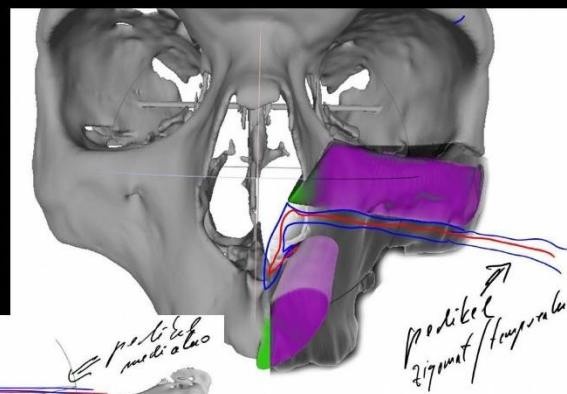
46% bolnikov z rakom ustne votline je na MAFA odkritih v napredovalem stadiju (Mafabaza)!!

2019:
77 OP
40 MV rekonstrukcija (57%)

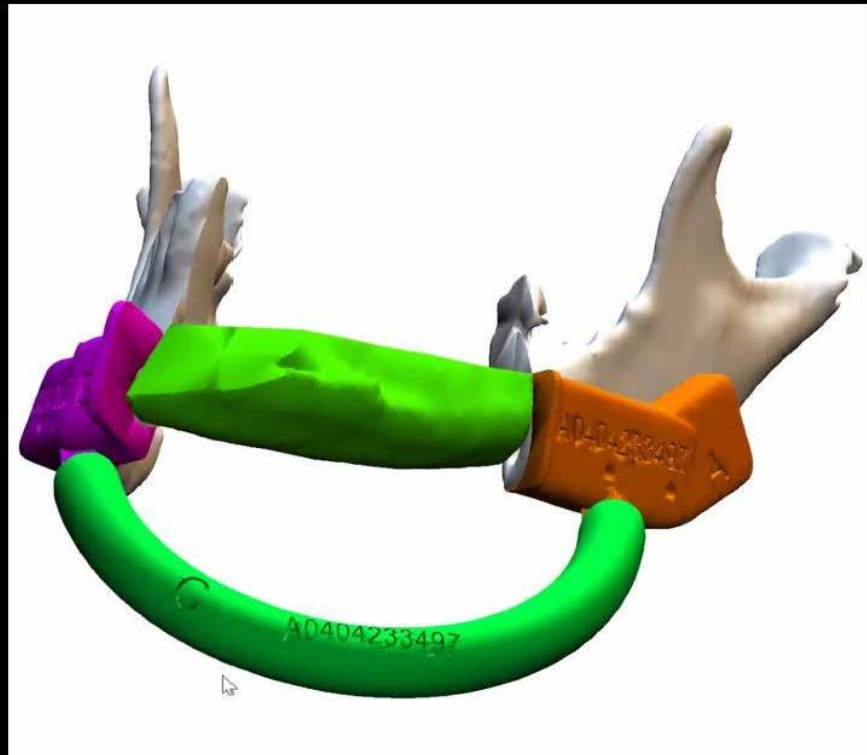
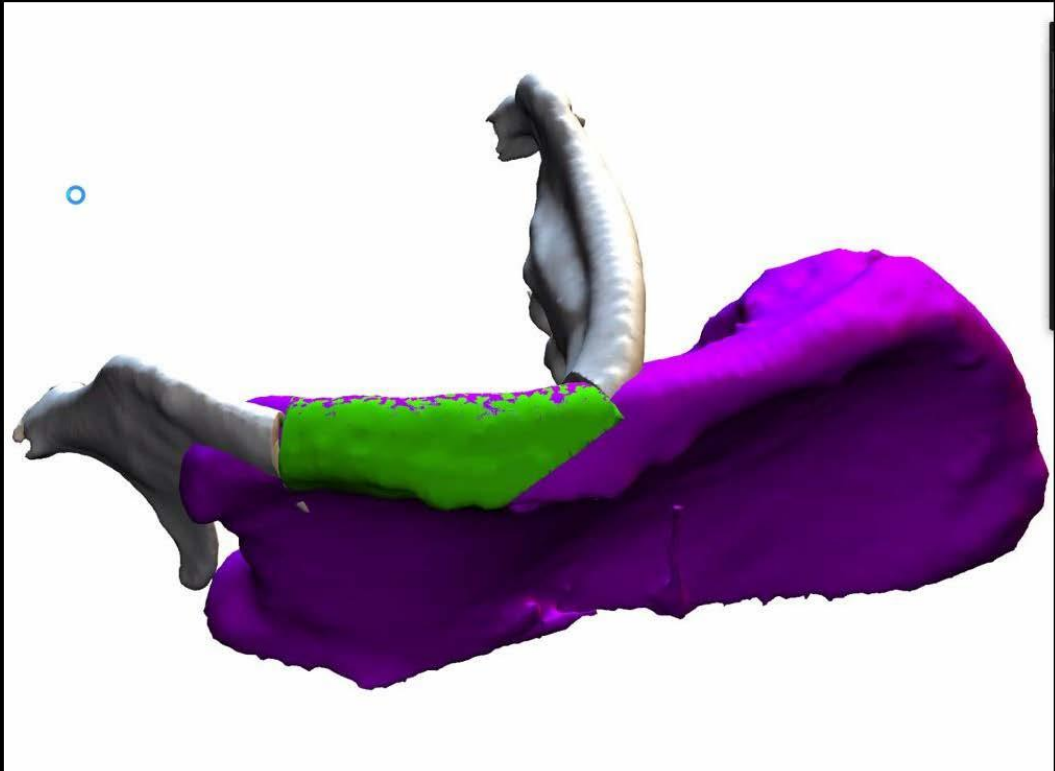


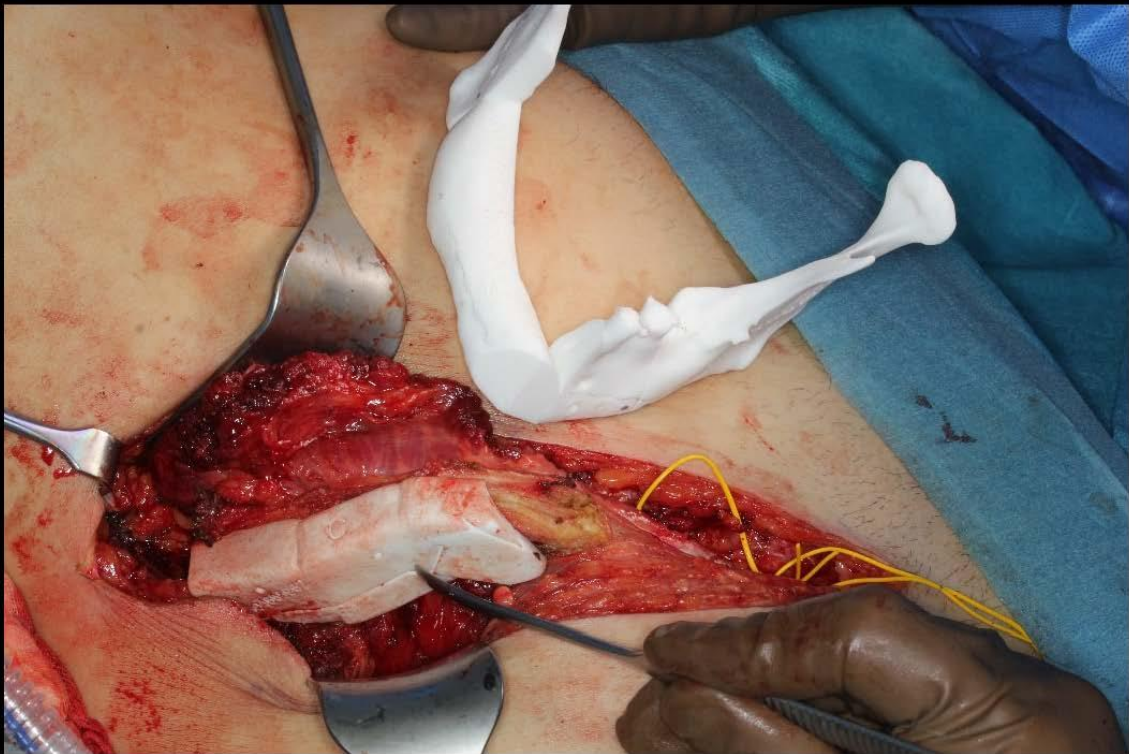
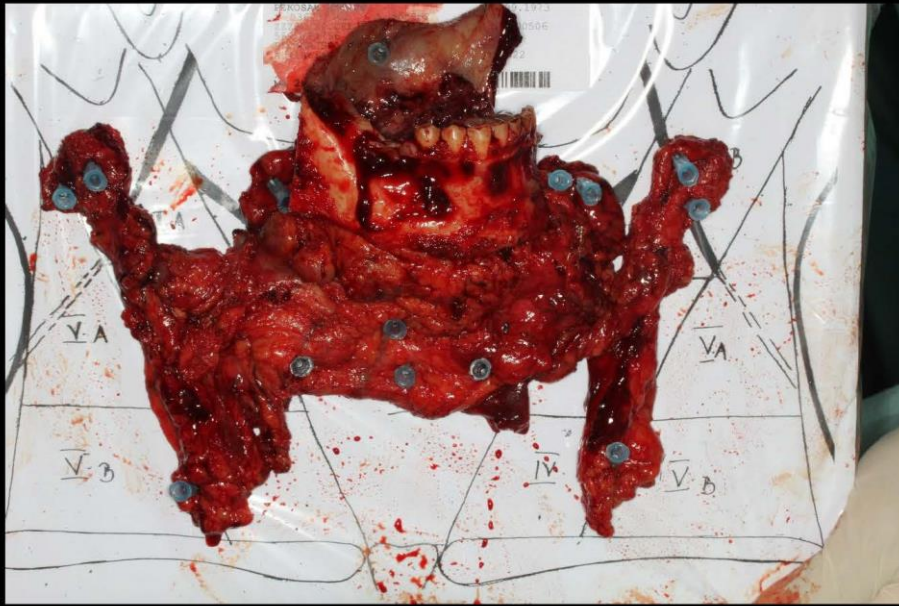
Napredovali stadij pomeni obsežno operacijo, slabo prognozo, večjo morbiditeto.
ZGODNJE ODKRIVANJE!!!

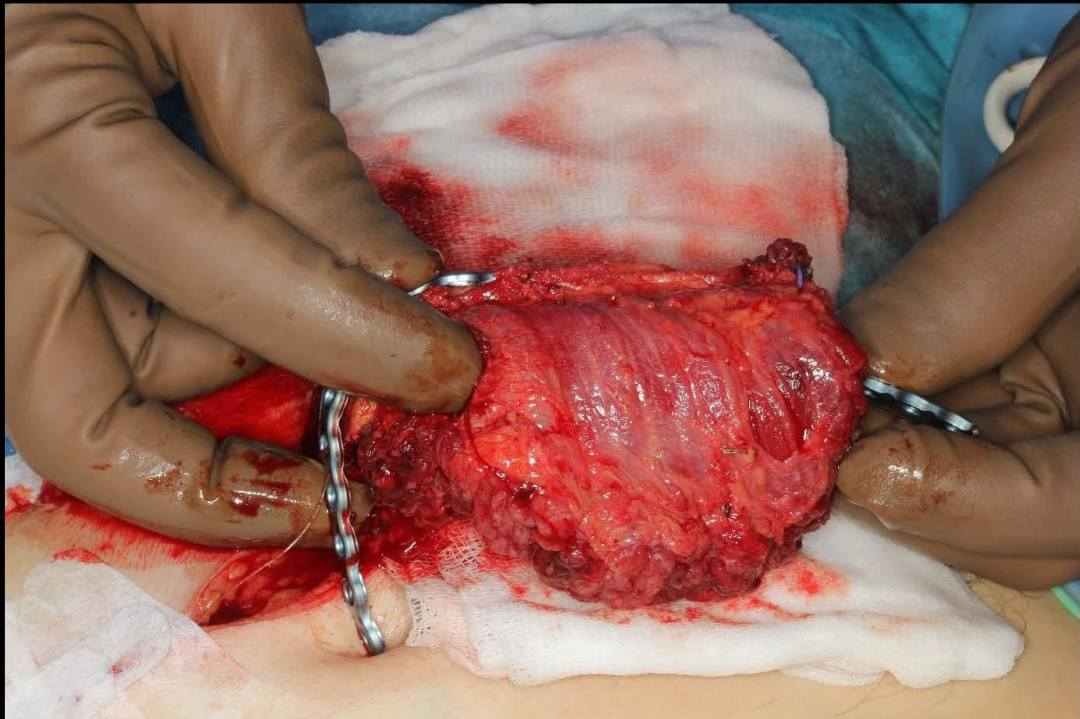
Rekonstrukcija defektov se prične za računalnikom - virtualna kirurgija

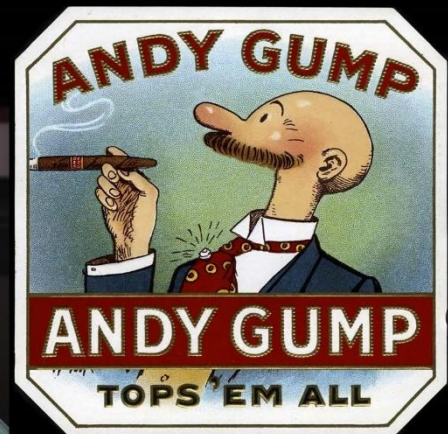


Modikel
Zigomat / Temporalis









zaključek

- Rak g&v je resna bolezen, ki jo je potrebno resno zdraviti, predvsem pa čim prej odkriti!
- Na rak je potrebno pomisliti
- Večino rakov g&v lahko odkrijemo s kiničnim pregledom
- Zdravljenje je MULTIDISCIPLINARNO v dogovorjenih centrih
- kirurgija pa je pomemben del zdravljenja
- QOL je pomembna!

• ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA RAKA GLAVE IN VRATU

Doc. dr. Robert Šifrer dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

robert.sifrer@kclj.si, robert_sifrer@hotmail.com

Zaplet zdravljenja pomeni nenameren, škodljiv dogodek, ki je nastal v zvezi z zdravljenjem bolezni. Navkljub vsemu znanju današnje medicine se ga ne da povsem preprečiti. Veliki (angl. major) zapleti pomenijo npr. propad mikrovaskularnih režnjev in življenje ogrožajoča stanja, medtem ko majhni (angl. minor) zapleti zahtevajo le minimalno oskrbo rane in konzervativne ukrepe (1). Druga razvrščanja temeljijo na razlikovanju med zapleti znotraj kirurškega polja in v drugih organih (2). Pogostejši so po rešilni kirurgiji ponovitve ali ostanka bolezni (3).

Kirurgija, obsevanje in kemoterapija predstavljajo osnovo zdravljenja raka glave in vratu. Za vse obstaja tveganje za zaplete, vendar pa so kirurški zapleti najpogostejši. Zmanjšanje morbiditete in zdravljenje posledic zapletov predstavljajo za kirurga velik izziv (4).

Faringokutana fistula je najpogostejši in najzahtevnejši zaplet celjenja po laringektomiji (LE) z incidenco od 0 do 80% (5, 6). Po primarni LE je incidenca okrog 0-25%, po rešilni pa 14-57% (7). V osnovi gre za je neuspešno celjenje žrela z iztekanjem sline na površino vratu (8).

Podobno kot za incidenco literatura ni enotna niti o vzrokih za fistulo. Najnovejši metaanalizi sta pokazali, da so vzroki starost nad 60 let, kajenje, kronična obstruktivna pljučna bolezen, koronarna ateroskleroza, sladkorna bolezen, predhodno obsevanje, predhodna traheotomija, nizki predoperativni albumini in hemoglobin, stadij T3-T4, supraglotisna lokalizacija tumorja, dodatna faringektomija, rešilna LE, primarna traheoezofagealna punkcija ter nizki pooperativni hemoglobin in proteini (9, 10).

Faringokutana fistula je na Kliniki za ORL in CFK najbolj raziskan zaplet. Spremljamo ga od leta 2004 (11). Naša največja raziskava fistul je zajela bolnike po LE zaradi raka glave in vratu od 2007 do 2020. Pridobili smo podatke o bolnikih, osnovnih boleznih, zdravljenju in postoperativnem poteku. Bolnike smo razdelili v skupini s fistulo in brez nje. Izračunali smo incidenco in skupini statistično primerjali glede na morebitne vzroke.

Od skupno 422 bolnikov je imelo 273 bolnikov (64,7 %) rak grla, 139 bolnikov (33,0 %) rak hipofarinksa, 8 bolnikov (1,9 %) rak orofarinksa, in po en bolnik (0,2 %) rak ustne votline in ščitnice. Povprečna starost je bila 64 let (razpon 37-89 let), 383 (90,8%) je bilo moških. Skupna incidenca fistul je znašala 23,9%

(101/422), po primarni LE 20,8% (65/312) in po rešilni 32,7% (36/110). Fistula se je v povprečju pojavila 12. dan po operaciji. Neodvisni napovedni dejavniki (binarna logistična regresija) so bili kirurška infekcija, invazija piriformnega žepa in rešilna kirurgija. Glavna napovedna dejavnika za razvoj fistule po primarni LE sta bila kirurška infekcija in invazija piriformnega žepa, po rešilni LE pa kirurška infekcija in obsevalna doza (7).

Rezultati najnovejše analize na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana so med 22 bolniki, zdravljeni z LE letu 2022 pokazali porast incidence fistule glede na prejšnjo raziskavo - 27.3% (6/22). V povprečju se je fistula pojavila 13. dan. Statistično pomembni dejavniki tveganja (univariatna analiza) so bili nizki predoperativni proteini, bolezn centralnega živčevja, predhodno obsevanje, klindamicin za antibiotično profilakso in kirurška infekcija.

Posledice fistule so dolgotrajno celjenje, zakasnitev možnosti požiranja, govorne rehabilitacije, adjuvantnega zdravljenja, dodatna operacija, podražitev zdravljenja, slabša prognoza (12) in hude krvavitve (13). Za uspešno preventivo zapletov je pomembno iskati vzroke zanje, opozarjati nanje in jih upoštevati pri vsakdanji obravnavi.

Ključne besede: incidenca; vzroki; celjenje; faringokutana fistula

Literatura

1. Lo SL, Yen YH, Lee PJ, Liu CC, Pu CM. Factors Influencing Postoperative Complications in Reconstructive Microsurgery for Head and Neck Cancer. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;75(4):867-873. doi: 10.1016/j.joms.2016.09.025. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27765549.
2. Nouraei SA, Middleton SE, Hudovsky A, Darzi A, Stewart S, Kaddour H, Alam P, Jallali N, Birchall MA, Ghufloor K, Aylin P, Clarke PM, Bottle A. A national analysis of the outcome of major head and neck cancer surgery: implications for surgeon-level data publication. *Clin Otolaryngol.* 2013 Dec;38(6):502-11. doi: 10.1111/coa.12185. PMID: 25470536.
3. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers, Version 1.2024 — October 9, 2023 [internet]. Plymouth: National Comprehensive CancerNetwork; [citirano 2023, November 19]. Dosegljivo na:
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
5. Ronen O, Robbins KT, Shaha AR, Kowalski LP, Mäkitie AA, Florek E, Ferlito A. Emerging Concepts Impacting Head and Neck Cancer Surgery Morbidity. *Oncol Ther.* 2023 Mar;11(1):1-13. doi: 10.1007/s40487-022-00217-0. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36565427; PMCID: PMC9935772.
6. Deniz M, Ciftci Z, Gultekin E. Pharyngoesophageal Suturing Technique May Decrease the Incidence of Pharyngocutaneous Fistula following Total Laryngectomy. *Surg Res Pract.* 2015;2015:363640. doi: 10.1155/2015/363640. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26366434; PMCID: PMC4541018. *Surg Res Pract* 2015, 2015, 363640. <https://doi.org/10.1155/2015/363640>.
7. Walton B, Vellucci J, Patel PB, Jennings K, McCammon S, Underbrink MP. Post-Laryngectomy stricture and pharyngocutaneous fistula: Review of techniques in primary pharyngeal reconstruction in laryngectomy. *Clin Otolaryngol.* 2018 Feb;43(1):109-116. doi: 10.1111/coa.12905. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28544550.
8. Šifrer R, Strojjan P, Tancer I, Dolenc M, Fugina S, Zore SB, Aničin A. The Incidence and the Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula following Primary and Salvage Total Laryngectomy.

- Cancers (Basel). 2023 Apr 12;15(8):2246. doi: 10.3390/cancers15082246. PMID: 37190174; PMCID: PMC10136624.
9. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1691-7. doi: 10.1002/hed.23804. Epub 2015 Jun 26. PMID: 24958209.
 10. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Predictive Value of Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula After Total Laryngectomy. *Laryngoscope*. 2023 Apr;133(4):742-754. doi: 10.1002/lary.30278. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35769042. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Predictive Value of Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula After Total Laryngectomy. *Laryngoscope*. 2023 Apr;133(4):742-754. doi: 10.1002/lary.30278. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35769042..
 11. Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B, Yu C. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Feb;277(2):585-599. doi: 10.1007/s00405-019-05718-9. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712878.
 12. Šifrer R, Žargi M. Incidenca in napovedni dejavniki za razvoj faringokutane fistule po laringektomiji. *Med Razgl*. 2008; 47 Suppl 2: 159–61.
 13. Davies JC, Hugh S, Rich JT, de Almeida JR, Gullane PJ, Orsini M, Eskander A, Monteiro E, Mimica X, McGill M, Cohen MA, Cracchiolo JR, Teaima A, Tam S, Wei D, Goepfert R, Zafereo M, Su J, Xu W, Goldstein DP. Association of Pharyngocutaneous Fistula With Cancer Outcomes in Patients After Laryngectomy: A Multicenter Collaborative Cohort Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Dec 1;147(12):1027-1034. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1545. PMID: 34323968; PMCID: PMC8323048.
 14. Slijepcevic AA, Roh J, Pipkorn P, Lipsey K, Bradley JP. Carotid Blowout Syndrome in Head and Neck Cancer Patients: Management of Patients At Risk for CBS. *Laryngoscope*. 2023 Mar;133(3):576-587. doi: 10.1002/lary.30157. Epub 2022 May 16. PMID: 35575599.

Zapleti kirurškega zdravljenja raka glave in vratu



Doc. dr. Robert Šifrer dr.med

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

2. Šola rakov glave in vratu
Onkološki inštitut Ljubljana, 1. december 2023

Zaplet

- Definicija

- Nenameren, škodljiv dogodek nastal v zvezi z zdravljenjem bolezni, ki se ga z današnjim znanjem medicine ne da preprečiti.



Zaplet

Delitev po velikosti

- Veliki (Major)
 - Propad režnjev
 - Življenje ogrožujoča stanja
- Mali (Minor)
 - Minimalna oskrba rane
 - Konzervativni ukrepi

Delitev po obsegu

- Kirurški
- Internistični
- Drugi
 - Psihiatrični
 - Preležanine



Kirurški zapleti

- Kirurški so pogostejši od ostalih zapletov.

Original Research—Head and Neck Surgery

AMERICAN ACADEMY OF
OTOLARYNGOLOGY—
HEAD AND NECK SURGERY
FOUNDATION

Otolaryngology—
Head and Neck Surgery
146(3) 385–389
© American Academy of
Otolaryngology—Head and Neck
Surgery Foundation 2012.
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/014599811428557
http://otojournal.org

SAGE

Contemporary Assessment of Medical Morbidity and Mortality in Head and Neck Surgery

Harrison W. Lin, MD^{1,2}, and Neil Bhattacharyya, MD^{2,3}

Table 3. Morbidity Data for Primary Head and Neck Procedure Groups with Comparison to Historical Data

Morbidity	2005-2007 Cases				1995-1997 Cases		
	No.	SE	Overall Incidence, %	SE	Overall Incidence, %	SE	P Value ^a
Pneumonia	10,900	1190	3.3	0.6	3.6	0.8	.749
Acute renal failure	2854	817	0.9	0.2	0.4	0.2	.063
Cerebrovascular accident ^b	2125	1285	0.6	0.4	0.3	0.1	.500
Acute myocardial infarction	890	303	0.3	0.1	0.2	0.1	.392
Pulmonary embolism ^b	655	316	0.2	0.1	0.0	0.0	.062
Deep vein thrombosis ^b	376	188	0.1	0.1	0.2	0.1	.476
Total morbidity	16,629	2448	5.0	0.7	4.5	0.9	.627
			mortaliteta	0.4 %			1.9 %

Abbreviation: SE, standard error.

- Pogostejši so po rešilni kirurgiji.
- Zmanjšanje morbiditete in zdravljenje zapletov sta izziv za kirurga.

Dejavniki tveganja

- Starost
- kajenje
- KOPB
- Ateroskleroza koronarnih arterij
- Lokalizacija (supraglotis)
- T stadij
- RT
- Predop. hipoalbuminemija
- Predop. anemija
- Rešilna LE

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
<https://doi.org/10.1007/s00405-019-05718-9>

HEAD AND NECK

Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis

Maohua Wang¹ · Youfang Xun¹ · Kaijian Wang² · Ling Lu^{3,4} · Aimin Yu² · Bing Guan² · Chenjie Yu^{3,4,5}

- Wang 2020
 - 52 študij
 - 8605 bolnikov

Dejavniki tveganja

- Lokalizacija (hipofarinks)
- RT-KT
- Transfuzija eritorcitov
- Disekcija vratu
- Pozitivni robovi

Review > Head Neck. 2015 Nov;37(11):1691-7. doi: 10.1002/hed.23804. Epub 2015 Jun 26.

Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors

Rogério Aparecido Deditis¹, Felipe Toyama Aires², Claudio Roberto Cernea¹, Lenine Garcia Brandão¹

Auris Nasus Larynx 42 (2015) 353–359

Contents lists available at ScienceDirect



Auris Nasus Larynx

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anl

Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors

Ji-Wang Liang, Zhen-Dong Li^{*}, Shu-Chun Li, Feng-Qin Fang, Yue-Jiao Zhao, Yan-Guo Li
Department of Head and Neck Surgery, Liaoning Cancer Hospital & Institute, 44 Xiaoheyan Road, Dadong District, Shenyang 110042, People's Republic of China

Kako smo spremljali fistule na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana?

Nekoč pred davnimi časi...

- Nekoč pred davnimi časi, v daljni deželi ... je incidenca fistule **močno narastla**
- Incidenca:
 - 54% 17/30
- Predstavljeno: Seminar na ORL kliniki



Bolniki in lokalizacija primarnih tumorjev

• Bolniki	422	100%
• Moški	383	90.8%
• Starost	64 let	37-89
• Lokalizacija:		
• Larinks	273	64.7%
• Hipofarinks	139	33.0%
• Orofarinks	8	1.9%
• Ustna votlina	1	0.2%
• Ščitnica	1	0.2%

Stadij

T stadij

• T1	11	2.6%
• T2	46	11.0%
• T3	206	49.3%
• T4a	155	37.1%

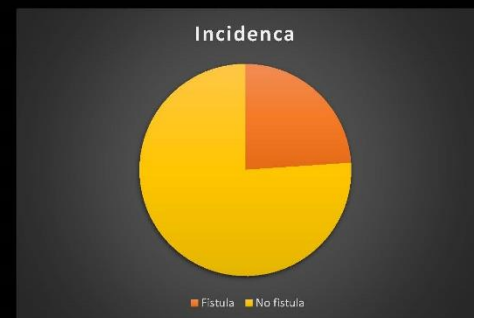
N stadij

• N0	207	49.2%
• N1	31	7.4%
• N2a	24	5.7%
• N2b	29	6.9%
• N2c	12	2.9%
• N3b	118	28.0%

Incidenca

- Incidenca

- vsi 101/422 23.9%
- Primarna LE 65/312 20.8%
- Rešilna LE 36/110 32.7%



Incidenca - Primarna LE



Incidenca - Rešilna LE



Dejavniki tveganja – vsi bolniki (Chi kvadrat)

Dejavnik tveganja	Skupaj	Fistula	Brez fistule	P
Vsi bolniki	422	101	321	
Kirurška infekcija	121 (28.7%)	76 (75.2%)	45 (14.0%)	< 0.001
Piriformni žep	166 (39.3%)	50 (49.5%)	116 (36.1%)	0.016
Rešilna LE	110 (26.1%)	36 (35.6%)	74 (23.1%)	0.012

7. študija: 2022

- Leonie Maja Tessa Doetsch, študentka iz Nemčije
- **Incidenca fistul je spet narastla:**
 - 27.3% 6/22
- **Dejavniki tveganja:**
 - predoperacijska hipoproteinemija
 - bolezni centralnega živčevja
 - RT
 - klindamicin za antibiotično profilakso
 - kirurška infekcija

Zaključek

- Zapletov se ne da izničiti.
- Več kot se operira, več bo zapletov.
- Praviloma so rešljivi.

- Cilj je nižanje incidence.

- Spremljati incidence.
- Iskati vzroke.
- Opozarjati na vzroke.
- Upoštevati vzroke.
- Sproti ukrepati.

Hvala za pozornost.

• RADIOTERAPIJA RAKOV GLAVE IN VRATU

asist. Gaber Plavc, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

gplavc@onko-i.si

Radioterapija predstavlja enega od treh stebrov zdravljenja rakov glave in vratu. Pričetki segajo v sam konec 19. stoletja, vsa dosedanja spoznanja pa dandanes omogočajo uspešno zdravljenje ob sprejemljivi toksičnosti.

S sodobnimi obsevalnimi tehnikami lahko pri sluzničnih karcinomih glave in vratu v zgodnjih stadijih dosežemo popolno lokalno kontrolo bolezni, medtem ko je pri lokoregionalni bolezni obsevanje pogosto edino zdravljenje, ki nudi možnost ozdravitve. Pri karcinomih nosnega dela žrela, kjer je že od petdesetih let prejšnjega stoletja dalje primarno zdravljenje nekirurško, z obsevanjem pri različnih stadijih dosežemo 70–90% lokoregionalno kontrolo bolezni. V področju nosne votline in obnosnih votlin je primarno zdravljenje z obsevanjem z namenom ozdravitve indicirano pretežno pri karcinomih nosnega preddvora, kjer s tem dosežemo lokalno kontrolo pri različnih T stadijih v razponu 50–95%. Pri karcinomih ustne votline so rezultati zdravljenja z intersticijsko brahiradioterapijo pri nizkih stadijih primerljivi s kirurgijo (90% lokalna kontrola pri 5 letih), a je v tem področju večinoma priporočljiv kirurški pristop. Pri karcinomih orofarinksa je poleg stadija izrednega pomena tudi etiologija karcinoma, predvsem v bazi jezika in v tonzilarni loži, saj so s humanim papilomavirusom (HPV) povezani karcinomi bistveno občutljivejši na ionizirajoče sevanje. Glede na stadij in povezanost s HPV je po obsevanju pričakovana 5-letna lokalna kontrola bolezni 50–95%. Pri karcinomih glotisa in supraglotisa, kjer je prednost zdravljenja z obsevanjem predvsem v možnosti ohranitve organa, se 5-letna lokalna kontrola bolezni po obsevanju giblje od 40–80% (T3–4) do 70–95% (T1–2). Izid zdravljenja je pri karcinomih spodnjega dela žrela pričakovano slabši, a tudi tu lahko pri začetnih stadijih z obsevanjem dosežemo relativno dobro kontrolo bolezni. Pri karcinomih posteriorne stene spodnjega dela žrela stadija T1–2 dosežemo 74–100% 5-letno lokalno kontrolo in pri karcinomih piriformnega sinusa stadija T1–2 tudi več kot 85% lokoregionalno kontrolo, kadar bolezen ni napredovala v področne bezgavke.

V prihodnosti lahko ob tehničnih napredkih, kot sta na primer uporaba adaptivnega pristopa k obsevanju in uporaba visokoenergijskih delcev z ugodnejšimi fizikalnimi lastnostmi, ter predvsem ob napredku v

razumevanju mehanizmov občutljivosti na obsevanje pričakujemo nadaljnje pomembne korake k izboljšanju uspehov radioterapije ob nespremenjeni ali celo zmanjšani toksičnosti.

Ključne besede: rak glave in vratu, radioterapija, obsevanje

Reference:

1. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Fernandes RP. Radiation Oncology for Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;31(1):31–8.
2. Chargari C, Magne N, Guy JB, Rancoule C, Levy A, Goodman KA, et al. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: Overview of a century. *Cancer Treat Rev* 2016;45:58–67.
3. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18(5):e266–73.

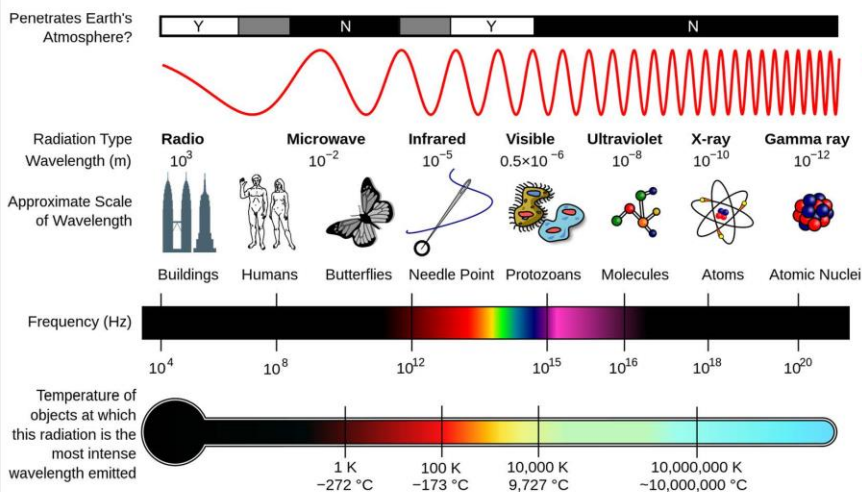


Radioterapija rakov glave in vratu

Gaber Plavc, dr. med.

Ljubljana, 1.12.2023

Obsevanje?

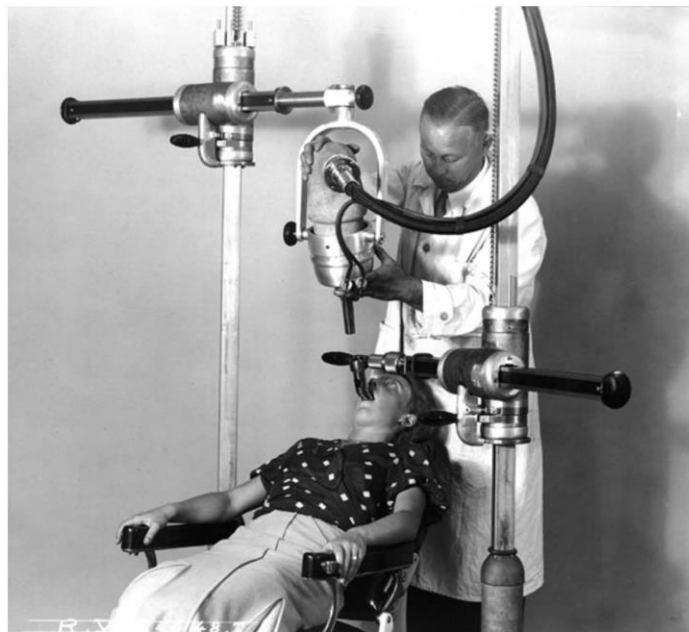


Class		Wave-length λ	Frequ-ency f	Energy per photon E	
Ionizing radiation	Y	Gamma rays	1 pm	300 EHz	1.24 MeV
	HX	Hard X-rays	10 pm	30 EHz	124 keV
	SX	Soft X-rays	100 pm	3 EHz	12.4 keV
			1 nm	300 PHz	1.24 keV
	EUV	Extreme ultraviolet	10 nm	30 PHz	124 eV
	NUV	Near ultraviolet, visible	100 nm	3 PHz	12.4 eV
			1 μ m	300 THz	1.24 eV
	NIR	Near infrared	10 μ m	30 THz	124 meV
	MIR	Mid infrared	100 μ m	3 THz	12.4 meV
	FIR	Far infrared	1 mm	300 GHz	1.24 meV
Micro-waves	EHF	Extremely high frequency	1 cm	30 GHz	124 μ eV
	SHF	Super high frequency	1 dm	3 GHz	12.4 μ eV
	UHF	Ultra high frequency	1 m	300 MHz	1.24 μ eV
Radio waves	VHF	Very high frequency	10 m	30 MHz	124 neV
	HF	High frequency	100 m	3 MHz	12.4 neV
	MF	Medium frequency	1 km	300 kHz	1.24 neV
	LF	Low frequency	10 km	30 kHz	124 peV
	VLF	Very low frequency	100 km	3 kHz	12.4 peV
	ULF	Ultra low frequency	1 Mm	300 Hz	1.24 peV
	SLF	Super low frequency	10 Mm	30 Hz	124 feV
ELF	Extremely low frequency	100 Mm	3 Hz	12.4 feV	



Obsevanje – kako izboljšati terapevtski indeks

Prikaz obsevanja
intraoralnega
tumorja z X-žarki
(okrog 1930,
Charité, Berlin)

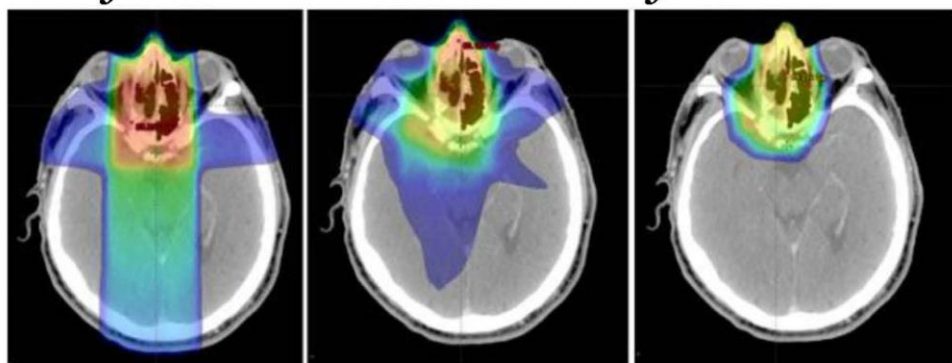


Prvo poročilo o
zdravljenju raka
glave in vratu z
obsevanjem sega v
leto **1897**, to je le
dobro leto po
odkritju X-žarkov.



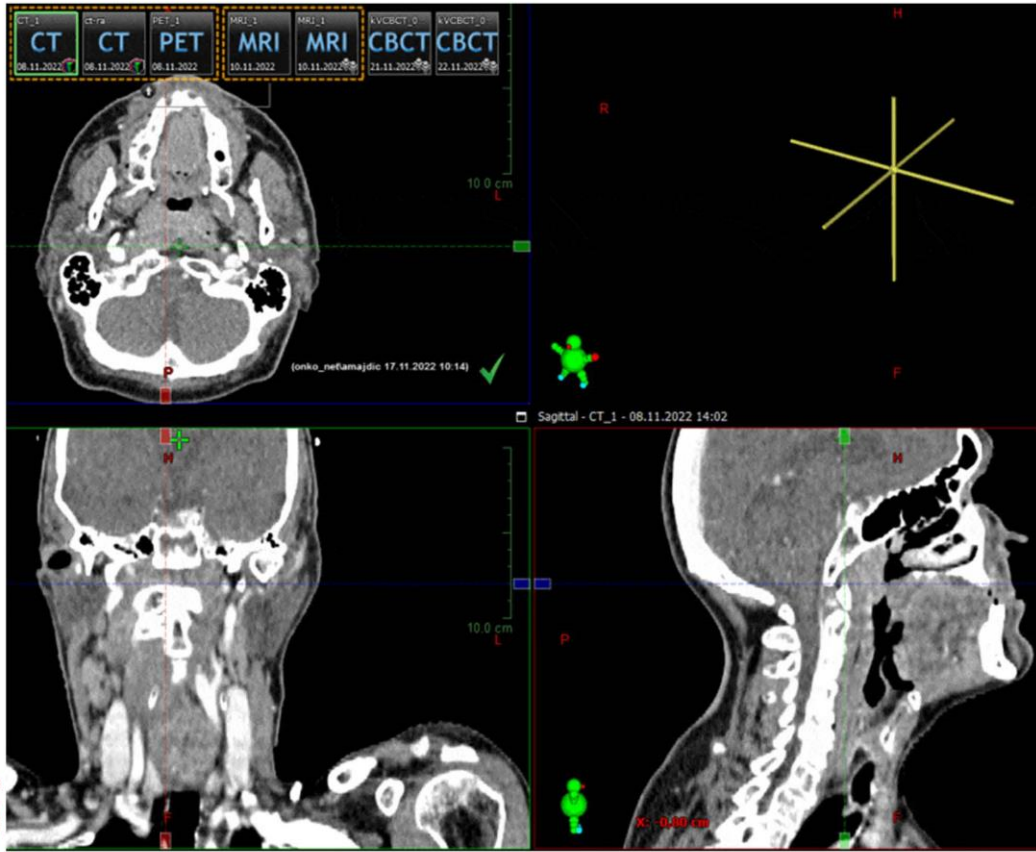
Rübe CE, et al. History of Radiation Oncology. In: Encyclopedia of Radiation Oncology Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 314-25.

Obsevanje – kako izboljšati terapevtski indeks - konformne tehnike obsevanja

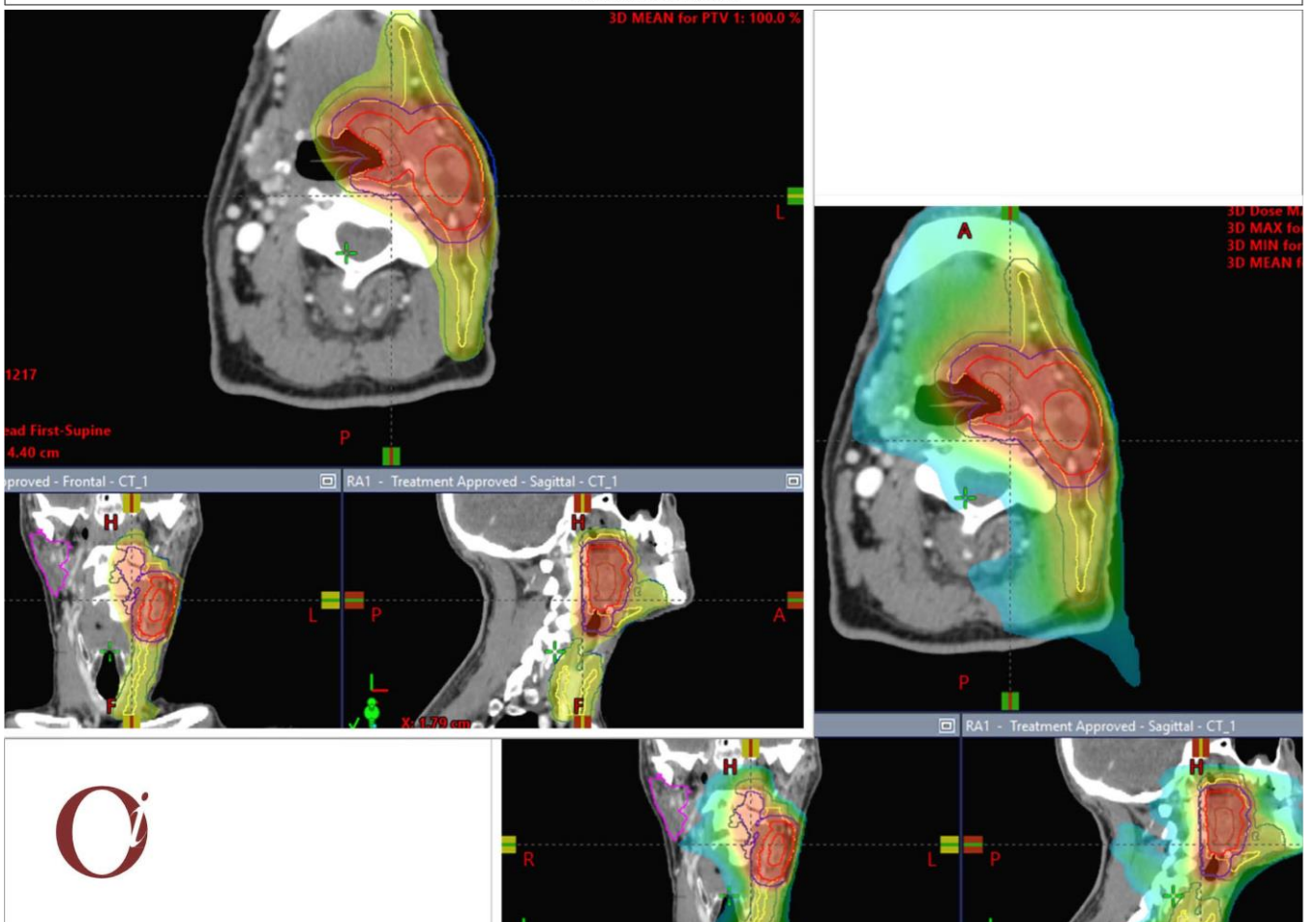


Primerjava razporeditev obsevalnih doz med 3D konformno radioterapijo (levo),
intenzitetno modulirano radioterapijo (sredina) in intenzitetno modulirano
protonsko terapijo (desno)

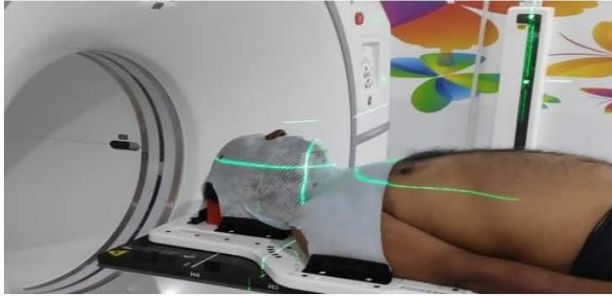




Onkološki inštitut Ljubljana



Obsevanje – kako izboljšati terapevtski indeks - konformne tehnike obsevanja



Verifikacija lege bolnika –
dnevni IGRT (image-
guided radiotherapy) s
CBCT (cone-beam CT)

Deb et al. International Journal of Research in Medical Sciences 2019.
<https://www.oncologysystems.com>

Table 1
Tonsillar region: 5-year outcomes after definitive radiotherapy patients)

Stage	No. of Patients	Local-Regional Control (%)	Distant Metastasis-Survival (%)
I	19	75	100
II	71	80	97
III	90	86	95
IV _A	264	81	87
IV _B	87	69	64

Table 2
Five-year outcomes after radiotherapy for base of tongue squamous cell carcinoma at the University of Florida (467 patients)

Stage	No. of Patients	Local-Regional Control (%)	Distant Metastasis-Free Survival (%)	Cause-Specific Survival (%)	Overall Survival (%)
I-II	29	96	92	87	66
III	71	84	92	80	70
IV _A	216	88	90	83	72
IV _B	151	62	69	48	36

Data from Christopherson K, Morris CG, Kirwan IM, et al. Radiotherapy alone or combined with chemotherapy for base of

Table 3
Literature review of local control after radiotherapy for nasopharyngeal cancer

Series	No. of Patients	RT Technique	Follow-up	T Stage					Overall Survival
				T ₁	T _{2A}	T _{2B}	T ₃	T ₄	
Leung et al, ¹⁶ 2006 ^a	1070	C-RT	Median 86 mo ^b Range 42–148 mo	88%	87%	82%	69%	69%	81% (5 y)
Lee et al, ¹⁷ 2005 ^a	2687	C-RT	Median 3.4 y Range <0.1–6.6 y	91%	87% (T ₂)	—	80%	77%	85% (5 y)
Yi et al, ¹⁸ 2005 ^a	905	C-RT	Median 105 mo Range 53–168 mo	82%	83% (T ₂)	—	83%	78%	~80% (5 y)
Mendenhall et al, ¹⁴ 2006 ^a	82	C-RT (74) IMRT (8)	Median 5 y Range 0.2–22.0 y	84% (T ₁₋₃)	—	—	—	68%	78% (5 y)
Kam et al ¹⁹	63	IMRT	Median 29 mo Range 8–45 mo	—	—	—	—	—	92% (3 y)
Kwong et al ²⁰	33	IMRT	Median 29 mo Range 11–42 mo	—	—	—	—	—	100% (3 y)
Lee et al ²¹	67	IMRT	Median 31 mo Range 7–72 mo	—	—	—	—	—	98% ^c (4 y)

Abbreviations: C-RT, conventional RT; IMRT, intensity modulated RT.

Table 5
T₁ to T_{2N0} glottic larynx: 5-year outcomes after radiotherapy in 585 patients treated at the University of Florida

Stage	No. of Patients	Local Control (%)	Ultimate Local Control (%)	Local Control with Larynx Preservation (%)	Cause-Specific Survival (%)	Overall Survival (%)
T _{1A}	253	94	98	95	97	82
T _{1B}	72	93	97	94	99	83
T _{2A}	165	80	96	81	94	76
T _{2B}	95	70	93	74	90	78

Data from Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. T_{1N0} to T_{2N0} squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(2):461–6.

Table 6
University of Florida outcomes for T₃ to T₄ glottic squamous cell carcinoma treated with definitive radiotherapy

T Stage	Local Control	Ultimate Local Control
T ₃	58 of 87 (67%)	77 of 87 (89%)
T ₄	18 of 22 (82%)	19 of 22 (86%)

From Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, et al. T₃ and T₄ true vocal cord squamous carcinomas treated with external beam irradiation: a single institution's 35-year experience. Am J Clin Oncol 2007;30(2):182; with permission.

Table 4
Local control at 5 years after definitive radiotherapy at the University of Florida for supraglottic squamous cell carcinoma

T Stage	No. of Patients	5-y Local Control (%)
T ₁	22	100
T ₂	125	86
T ₃	99	62
T ₄	29	62

Data from Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. Head Neck 2002;24(5):456–67.

Table 7
T₁ to T₂ pyriform sinus squamous cell carcinoma treated with definitive radiotherapy: 5-year outcomes from the University of Florida

Stage	No. of Patients	Local-Regional Control (%)	Cause-Specific Survival (%)	Overall Survival (%)
I-II	24	86	83	58
III	21	65	73	43
IV _A	54	83	62	31
IV _B	24	24	22	13

Data from Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T₁-T₂ squamous cell carcinoma of pyriform sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(2):351–5.

Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Fernandes RP. Radiation Oncology for Head and Neck Cancer. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2019;31(1):31–8.

• STRANSKI UČINKI OBSEVANJA GLAVE IN VRATU

Marko Kokalj, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

mkokalj@onko-i.si

Stranske učinke zdravljenja z ionizirajočim sevanjem oz. radioterapijo delimo na akutne, ki se pojavijo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja, in pozne ali kronične, ki se razvijajo mesece in leta po zaključenem zdravljenju. Akutni stranski učinki se pojavljajo v tkivih z visoko proliferativno aktivnostjo (npr. koža, sluznice...) in so posledica z obsevanjem povzročene poškodbe matičnih celic v bazalnih slojih teh tkiv ter pridruženega vnetnega odgovora. Celjenje, ki je v večini primerov popolno, temelji na obnovi tkiva s pomočjo preživelih matičnih celic na mestu obsevanja ali matičnih celic, ki migrirajo iz okolnega neobsevanega tkiva. V kolikor so akutni stranski učinki zelo izraziti in celjenje ni popolno, lahko v nekaterih tkivih pride do pojava v t.i. posledičnih poznih stranskih učinkov (*angl.* consequential late effects), ki temeljijo na okvari zaščitne funkcije povrhnjice in posledični kemični oz. biološki poškodbi spodaj ležečih tkiv. V največji meri pa pozni stranski učinki odražajo kombinirane okvare parenhimskih, endoteljskih in mezenhimskih celic. Okvara endotelija privede do telangiektazij in atrofije tkiv, z obsevanjem poškodovane mezenhimske celice (zlasti fibroblasti) pa so odgovorne za nastanek fibroze. Za razliko od akutnih, so pozne posledice obsevanja pogosto ireverzibilne in s časom napredujejo.

Najpogostejša akutna stranska učinka obsevanja glave in vratu sta **radiodermatitis** in **radiomukozitis**, ki se pojavljata pri več kot 90% obsevanih bolnikov. Oba se razvijata postopoma in sta odvisna od časa trajanja obsevanja, prejete celokupne doze in bioloških posebnosti tkiva posameznika. Reakcija se stopnjuje do zaključka obsevanja, ko se prične proces regeneracije. Pri blagih oblikah radiodermatitisa in radiomukozitisa večina znakov in simptomov izzveni v 2 tednih, pri hujših pa lahko simptomatika vztraja 4 do 6 tednov po zaključenem obsevanju in v nekaterih primerih pušča tudi dolgoročne posledice.

Med pogostejšimi akutnimi stranskimi učinki so še pomanjkanje sline (kserostomija), motnje okusa (disgevizija) in težave pri požiranju (disfagija). **Kserostomija** se pojavi pri večini bolnikov, ki so obsevani zaradi raka glave in vratu. Gre za akutni stranski učinek (prvi znaki se lahko pojavijo že po nekaj prejetih Gy obsevanja), ki se pogosto prevesi v kroničnega, zlasti kadar celokupna doza, ki jo prejmejo velike žleze slinavke (predvsem parotidni žlezi), preseže 30 Gy. Kronično pomanjkanje sline zviša tveganje za

nastanek postobsevalnega kariesa in disfagije. Tudi **disgevzija** (motnja okusa) se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja. Prizadene približno 75% bolnikov, ki se obsevajo zaradi raka glave in vratu, njena pojavnost pa je odvisna predvsem od doze, ki jo prejme področje korena jezika in zgornjega dela grla ter sluznica ustne votline. Simptomi so najbolj izraženi 4-8 tednov po zaključenem obsevanju, nato se postopoma prične regeneracija, ki lahko traja do 2 leti, pri nekaterih bolnikih pa se okus nikoli v celoti ne povrne.

Bolečine, ki jih povzroča radiomukozitis, v kombinaciji s kserostomijo in disgevzijo, privedejo do **disfagije**, ki jo lahko še dodatno poslabša lega tumorja, ki z infiltracijo anatomskih struktur, sodelujočih pri požiranju, krni njihovo funkcionalnost ali pa preprosto predstavlja oviro prehodu hrane. Z obsevanjem povzročen edem okolnih mehkih tkiv lahko stanje še dodatno poslabša. Disfagija je tudi eden izmed najbolj problematičnih poznih stranskih učinkov, saj znatno vpliva na kakovost življenja bolnikov po zdravljenju raka glave in vratu. Vzrok za dolgoročno oteženo požiranje je običajno kombinacija z obsevanjem povzročenih poznih posledic (kserostomija, fibroza, okvara žrelnih mišic) in zaradi primarne bolezni okvarjenih funkcionalnih struktur žrela. V najbolj izraziti obliki lahko privede do popolne nezmožnosti požiranja s posledično odvisnostjo od alternativnih poti hranjenja (npr. gastrostome) in življenje ogrožujočih tih aspiracij.

Med pomembnejše pozne posledice zdravljenja štejemo še **osteoradionekrozo mandibule**. Gre za ishemično nekrozo kostnine, ki je posledica kombinacije visoke doze obsevanja in nekaterih lokalnih dejavnikov (kserostomija, slaba ustna higiena, ekstrakcije zob po obsevanju). V skrajni obliki lahko privede do patoloških fraktur in nastanka orokutanih fistul. V zadnjih letih je incidenca v upadu, zlasti na račun modernih obsevalnih tehnik, ki omogočajo znižanje doze obsevanja na kostnino, bistvena pa je tudi temeljita obravnava bolnikov pred pričetkom obsevanja s strani stomatologov in oralnih kirurgov.

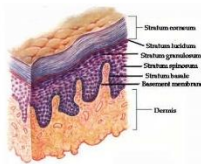


Stranski učinki obsevanja glave in vratu

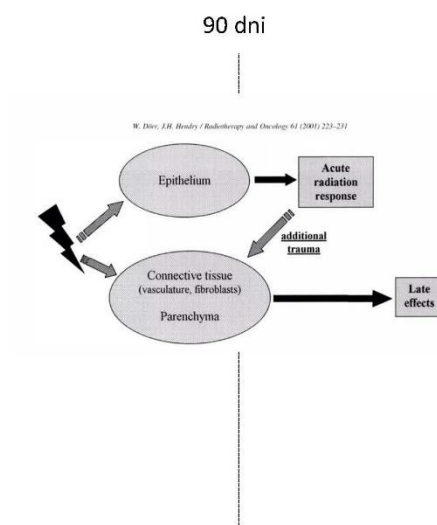
Marko Kokalj

Akutni vs kronični

- Tkiva z visoko proliferativno aktivnostjo (okvara matičnih celic + vnetje);



- celjenje običajno popolno



- Okvara endotelijskih, parenhimskih in mezenhimskih celic
- telangiektazije, atrofija, hipofunkcija žlez, fibroza
- ireverzibilni, napredujoči



Radiodermatitis

Kožna reakcija	Čas od pričetka obsevanja	Dozni prag
Pordelost	7 - 10 dni	6 - 10 Gy
Suho luščenje	3 - 4 tedne	20 - 25 Gy
Vlažno luščenje	> 4 tedne	30 - 40 Gy
Razjede	> 5 tednov	> 40 Gy

- Lokacija bolezni
- Intrinzični dejavniki (biološke značilnosti tkiva, kajenje, ITM, podhranjenost...)
- Ekstrinzični dejavniki (doza, režim obsevanja, površina obsevanega področja, sočasna KT...)



Stopnja**1**

NCI CTCAE	Blag eritem, suho luščenje
------------------	----------------------------

RTOG/EORTC	Blag eritem, suho luščenje, epilacija, zmanjšano potenje
-------------------	--



Stopnja**2**

NCI CTCAE	Zmeren eritem ali edem, področja vlažnega luščenja v kožnih gubah
------------------	---

RTOG/EORTC	Eritem, zmeren edem, omejena področja vlažnega luščenja
-------------------	---



	Stopnja 3	Stopnja 4
NCI CTCAE	Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub, krvavitve ob manjših travmah	Globoka nekroza oz. ulceracije, spontane krvavitve
RTOG/EORTC	Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub	Ulceracije, krvavitve, nekroza

- Preventiva

- uporaba sodobnih obsevalnih tehnik (IMRT)
- nošenje ohlapnih oblačil, izogibanje soncu, odsvetuje se britje ter kopanje v morju, jezerih ali v bazenu
- skrbna higiena (pH-nevtralna mila, deodoranti) in vlažilne kreme brez lanolina in brez dišav

- Zdravljenje

- vzpostavitev vlažnega okolja, ki spodbuja regeneracijo (obkladki oz. obloge s FR, hidrogeli in hidrokoloidi)
- antimikrobne obloge (z medom, s srebrom)
- antibiotična terapija v primeru sekundarne okužbe
- protibolečinska terapija

SLOVENSKA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO AKUTEGA RADIODERMATITISA:
<https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Radiodermatitis-priporocila.pdf>

- Dolgoročne posledice

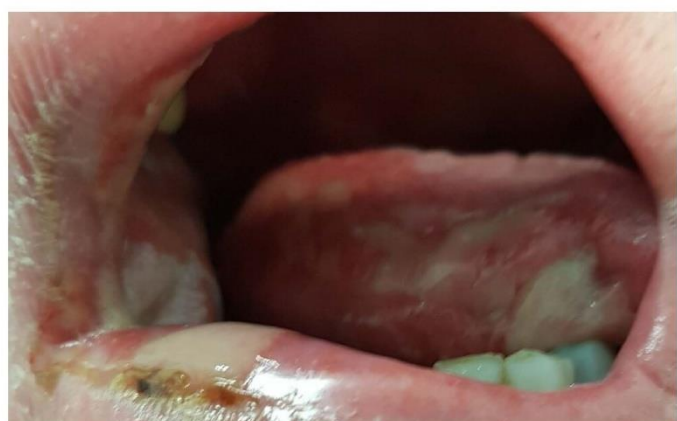
- Hipo- / hiper-pigmentacija;
- Telangiektazije, atrofija, fibroza...



Radiomukozitis

eritem sluznice	->	edem, površinske razjede	->	globoke ulceracije
> 10 Gy	>	>	>	> 30 Gy

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
NCI CTCAE	Blaga simptomatika; intervencija ni potrebna	Zmerna bolečina, ki ne vpliva na hranjenje; potrebna je le modificirana prehrana	Huda bolečina, ki vpliva na hranjenje	Življenjsko ogrožajoči zapleti; potrebna je urgentna intervencija	Smrt
RTOG/EORTC	Blag edem; blaga bolečina, ki ne potrebuje terapije	Omejena področja mukozitisa; zmerna bolečina ki zahteva analg. terapijo	Konfluentni mukozitis; huda bolečina, ki zahteva opioidno terapijo	Ulceracije, krvavitve, nekroza	Smrt



Radiomukozitis 3. stopnje

- Preventiva

- ustna higiena in redno izpiranje ustne votline (grgranje) z blagim čajem z dodatkom sode bikarbone
- benzidamin (Tantum Verde®)
- redno čiščenje zobnih protez ter minimalna uporaba le-teh (npr. le med hranjenjem)
- skrb za ustrezno hidracijo ter izogibanje alkoholnim pijačam in kajenju

- Zdravljenje oz. lajšanje simptomov

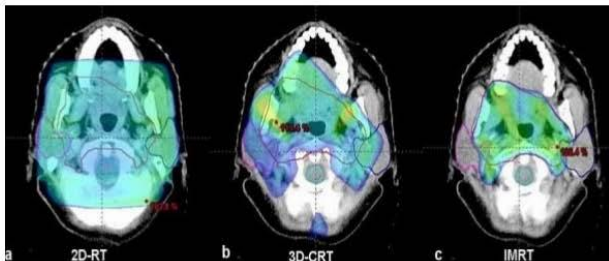
- protibolečinska terapija (šibki analgetiki, lokalni anestetiki -> opioidni analgetiki)
- vnos hranil in tekočin (per os/NGS/PEG/i.v.)
- antibiotična terapija v primeru sekundarne okužbe
(orofaringealna mikoza, povzročena s *Candida albicans*)

- Dolgoročne posledice

- Atrofija sluznice, kronične bolečine, ponavljajoča se ulcerozna vnetja sluznice
- Disfagija

Pomanjkanje sline - kserostomija

- Pri večini bolnikov, ki so obsevani zaradi raka glave in vratu
- Prvi znaki po nekaj Gy, pri **> 30 Gy** na velike slinavke kronično pomanjkanje sline
- IMRT tehnika obsevanja omogoča znižanje doze na slinavke

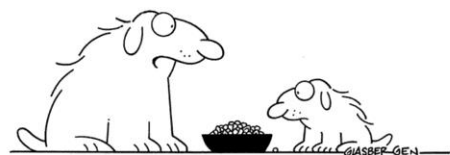


- TH: sintetični nadomestki sline na osnovi metilceluloze, holinergični analogi (pilocarpin)

Motnje okusa - disgevizija

- 75% bolnikov, ki so obsevani zaradi raka glave in vratu
- doza na področje ustne votline in korena jezika (po nekaj Gy)
- simptomi najbolj izraženi 4-8 tednov po RT
- simptomatika lahko vztraja do 2 leti
- ni preventivnih ukrepov/zdravljenja
- vzpodbujanje k vnosu hranil!!!

© Randy Glasbergen
www.glasbergen.com



"The round bits taste like circles, the square bits taste like squares, and the triangular bits taste like triangles."

Težave pri požiranju - disfagija

- Bolečina zaradi RM + kserostomija + disgevizija =
- Lega tumorja, edem ob RT
- Zmanjšan vnos hranil, hujšanje, splošna oslabelost
- Prekinitve zdravljenja
- TH: NGS/PEG, parenteralna prehrana



Kronična disfagija

- z obsevanjem povzročene pozne posledice (kserostomija, fibroza, okvara žrelnih mišic)
- tumorsko povzročena funkcionalna okvara ustne votline in žrela



- Odvisnost od alternativnih prehranskih poti



- Aspiracijska pljučnica
- do 25% bolnikov
- 40% višje tveganje za smrt

• Preprečevanje

- omejitev doze na žrelne konstriktorje
- rehabilitacija po zaključenem zdravljenju

Osteoradionekroza

- Cca. 7% bolnikov, najpogosteje prizadeta mandibula
- Ishemična nekroza kostnine – sekvstri, frakture, fistule
- Riziki dejavniki
 - doza na kost
 - pomanjkljiva ustna higiena (trizmus, kserostomija)
 - ekstrakcije zob v obsevanem področju
- Preventiva
 - priprava bolnikov na RT
 - omejitev doze na mandibulo
 - skrb za ustno zdravje po zaključeni RT
- Zdravljenje
 - KRG +/- hiperbarični kisik



• **SISTEMSKA TERAPIJA: NEMETASTATSKI RAK GLAVE IN VRATU**

asist. Anja Kovač, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Sistemsko zdravljenje raka glave in vratu (RGV) z namenom ozdravitve vključuje konkomitantno kemoradioterapijo (KRT) in indukcijsko kemoterapijo (IKT). **KRT** uporabljamo v sklopu radikalnega primarnega zdravljenja (brez operacije) ali pooperativno. Odločitev o zdravljenju je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, ki poleg lastnosti bolezni (stadij, patohistološki podtip, pri karcinomu ustnega dela žrela tudi HPV status) upošteva tudi lastnosti in želje bolnika (stanje zmogljivosti, pridružene bolezni). Večino RGV predstavlja ploščatocelični karcinom, zato se bomo v prispevku osredotočili na zdravljenje le-tega. Definitivno KRT uporabljamo pri lokalno (napredovali cT2, vsi T3-4) in/ali področno (N2-3) napredovalih tumorjih, pooperativno KRT uporabljamo pri R1/R2 resekcijah ali resekcijah s tesnim robom ter pri preraščanju karcinomskih celic preko bezgavčne kapsule. Med KRT kot citostatik uporabljamo cisplatin, v primeru zadržkov za cisplatin lahko uporabimo karboplatin. Preparati platine imajo vlogo senzibilizatorja in izboljšajo tako lokoregionalno kontrolo bolezni kot preživetje. Pri odločitvi glede dodatka preparatov platine k obsevanju upoštevamo starost bolnika, stanje zmogljivosti, prehranski status, primerno ledvično, jetrno in srčno funkcijo, odsotnost periferne polinevropatije, periferne arterijske okluzivne bolezni ter naglušnosti. Cisplatin lahko apliciramo visokodozno (3x 100 mg/m² na 21 dni) ali tedensko (6-7x 40 mg/m² na 7 dni). Zaradi manjše akutne toksičnosti se večinoma odločamo za tedenski režim, študije potrjujejo, da je pravzaprav najbolj pomembna kumulativna (celokupna) prejeta doza cisplatina med obsevanjem, ki naj bi bila vsaj 200 mg/m² ne glede na režim aplikacije. Dodatek kemoterapije poveča učinkovitost, vendar tudi akutno toksičnost zdravljenja (npr. večja pogostnost radiodermatitisa, radiomukozitisa). Glede na dokazano dobrobit dodatka imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri ponovljenem/metastatskem RGV so bile zastavljene študije tudi pri nemetastatski obliki, vendar se tu žal dobrobit dodatka imunoterapije k kemoterapiji ni pokazala, zato je ne uporabljamo. **Indukcijsko kemoterapijo** v kombinaciji treh citostatikov (cisplatin, docetaksel in 5-fluorouracil (TPF)) uporabljamo redko. Indicirana je pri bolnikih v stanju zmogljivosti po WHO 0-1, brez pomembnih pridruženih bolezni ter z velikim bremenom bolezni na vratu (stadij N3) ali z namenom hitrega zmanjšanja tumorja na določenih lokacijah (ustna votlina,

orofarinks) ter pri bolnikih z namenom ohranitve grla (rak grla in spodnjega dela žrela) ali pri bolnikih z rakom nosnega dela žrela. Bolniki, zdravljeni z IKT, imajo manjšo verjetnost pojava oddaljenih zasevkov, vendar je preživetje v primerjavi s KRT enako. IKT apliciramo 3x na 21 dni, nato ji sledi bodisi operativno zdravljenje, radioterapija ali v izbranih primerih KRT. Občutljivost na IKT je napovedni dejavnik odgovora na nadaljnje zdravljenje s (K)RT. Pri zdravljenju karcinoma nosnega dela žrela uporabljamo IKT v kombinaciji gemcitabina in cisplatina pri bolnikih s stadijem bolezni III-IVA, IKT je izboljšala preživetje brez ponovitve bolezni in srednje preživetje ob pogoju, da je bilo nadaljnje zdravljenje s KRT bilo izvedeno optimalno (brez odlogov, prilagoditev odmerkov RT zaradi posledic neželenih učinkov zdravljenja s KT). Zdravljenje bolnikov z RGV je kompleksno, vodenje v centrih, ki imajo izkušnje z vsemi tremi modalitetami zdravljenja (kirurgija, radioterapija, sistemska terapija) je za bolnike najbolj varno in uspešno. Poleg samega zdravljenja je ključna tudi prisotnost in vključitev strokovnjakov podpornih služb (npr. dietetik, logoped, psiholog).



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

SISTEMSKA TERAPIJA: NEMETASTATSKI RAK GLAVE IN VRATU

asist. Anja Kovač, dr. med.

Ljubljana, 1. december 2023

Navzkrižja interesov

AK:

Honorarji: Amgen, MSD, Novartis

Stroški poti in nastanitve: MSD, Pfizer

Sponzorirana predavanja: AstraZeneca, Ewopharma, Novartis,
MSD

Svetovanje: Amgen, MSD



Sistemska terapija

INDUKCIJSKA KEMOTERAPIJA (IKT)

- = neoadjuvantna kemoterapija (KT)
- sledi ji bodisi obsevanje (\pm KT) bodisi operacija
- namen: zmanjšanje bremena bolezni za optimalno
 - načrtovanje operacije (lahko sprememba tumorja iz neresektabilnega v resektabilnega) in načrtovanje obsevanja
 - možnost ohranitve grla (karcinom larinksa in hipofarinksa).



KONKOMITANTNA KEMORADIOTERAPIJA (KRT)

- sočasno z obsevanjem
- namen: izboljšanje lokoregionalne kontrole bolezni in preživetja

Indukcijska kemoterapija

DOBROBITI

- Manjše tveganje pojava oddaljenih zasevkov
- Glede na odgovor optimizacija nadaljnjega radikalnega zdravljenja

TVEGANJA

- Odlog/prilagoditev radikalnega zdravljenja zaradi zapletov ob/po IKT
- Toksičnost



Po indukcijski kemoterapiji

- Sledi definitivno zdravljenje, ki je lahko bodisi operacija bodisi obsevanje ali KRT.



Budach W, et al. Radiother Oncol. 2016; PMID: 26589131.
Gau M, et al. Oral Oncol. 2019; PMID: 31345386.

Indukcijska kemoterapija



- Najbolj učinkovita je kombinacija treh citostatikov (TPF):
 - cisplatin
 - docetaksel
 - 5-fluorouracil
- Primerna za skrbno izbrane bolnike: stanje zmogljivosti po WHO 0-1, brez pomembnejših pridruženih bolezni.
- POZOR: toksičnost in nezmožnost dokončanja radikalnega zdravljenja!
- Ne izboljša preživetja (z izjemo karcinoma nosnega dela žrela: izboljšanje preživetje, bolj učinkovita je kombinacija gemcitabina in cisplatina vs TPF)



Budach W, et al. Radiother Oncol. 2016; PMID: 26589131.
Gau M, et al. Oral Oncol. 2019; PMID: 31345386.

Kemoradioterapija



POOPERATIVNA

- Indikacije: visoko tveganje ponovitve bolezni:
 - R1/R2 resekcija, resekcija s tesnim robom
 - preboj kapsule bezgavke.

RADIKALNA

- lokoregionalno napredoval RGV:
 - lokalno (napredovali cT2, vsi T3-4)
 - in/ali področno (N2-3) napredovali tumorji.



Strojan P, et al. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Slovenska_priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_raki_glave_in_vratu_2020.pdf
Bhatia A, Drugs. 2023; PMID: 36645621.

Kemoradioterapija



DOBROBITI

- Izboljšanje lokoregionalne kontrole
- Izboljšanje preživetja

TVEGANJA

- Zgodnja toksičnost:
↑toksičnost RT,
mielotoksičnost,
emetogenost
- Pozna toksičnost:
nefrotoksičnost,
nevrotoksičnost,
ototoksičnost

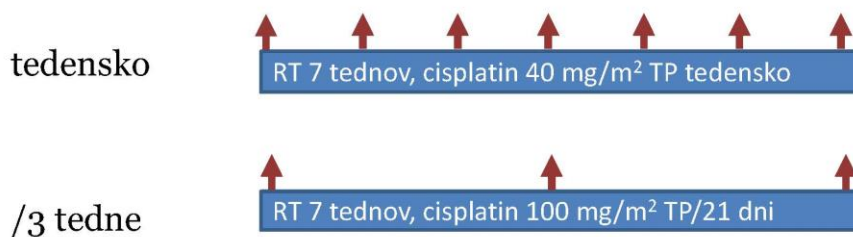


Parmar K, et al. Cancer Treat Res Commun. 2022; PMID: 36279709.

Kemoradioterapija - režim



- Zlati standard je cisplatin – pomembna je celokupna doza (>200 mg/m² TP) bolj kot sam režim aplikacije:



- V primeru kontraindikacij za cisplatin uporabljamo karboplatin.
- Dodatek imunoterapije h KRT ni pokazal dobrobiti pri izboljšanju preživetja.



Strojan P et al. Head Neck. 2016; PMID: 25735803.
Parmar K, et al. Cancer Treat Res Commun. 2022; PMID: 36279709.

Zaključki

- Načrt zdravljenja je sprejet na multidisciplinarnem konziliju, ki pri odločitvi upošteva tako:
 - lastnosti bolnika (stanje zmogljivosti, pridružene bolezni, lab. odstopanja, želje) kot
 - lastnosti bolezni (stadij, patohistologija, HPV status).
- Načrt zdravljenja z namenom ozdravitve večinoma vključuje vsaj dve modaliteti zdravljenja (kirurgija, obsevanje, sistemska terapija) z izjemo zgodnjih stadijev bolezni.
- Tako bolezen kot samo zdravljenje (kirurgija, obsevanje in sistemske zdravljenje) povzročajo številne neželene učinke, zato je pri preprečevanju in zdravljenju potrebno zgodnje vključevanje podpornih služb (zajeto v drugih prispevkih zbornika).



• **SISTEMSKA TERAPIJA RAKA GLAVE IN VRATU: METASTATSKI RAK IN PONOVI TEV BOLEZNI**

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., spec. internist onkolog

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

Uvod

Po podatkih registra raka Slovenije je leta 2020 od 440 novih bolnikov z rakom glave in vratu (RGV) imelo 58% ob diagnozi regionalno razširjen stadij, le v 5% je bil rak primarno razsejan¹. Kljub radikalnemu zdravljenju se pri regionalno razširjenem stadiju rak ponovi pri okrog polovici bolnikov. Možnosti za radikalno zdravljenje z operacijo ali radioterapijo pri ponovitvi RGV so majhne, saj so bolniki predhodno že prejeli multimodalno zdravljenje (kirurško/obsevalno/sistemsko). V tem primeru ostane na voljo le še sistemsko zdravljenje. Pri primarno metastatskem raku so bolniki v večini že od začetka zdravljeni sistemsko, kasneje se lahko priključi lokalno zdravljenje. Predstavljeno bo sistemsko zdravljenje najpogostejše skupine raka, to je ploščatoceličnega RGV, ki predstavlja okrog 90% vseh primerov RGV.

Dejavniki, ki vplivajo na odločitev o sistemskem zdravljenju

Pomembni dejavniki, ki odločajo o vrsti sistema zdravljenja so²:

- Ali gre za bolezen, še občutljivo na zdravljenje s preparati platine (cisplatinom ali karboplatinom). Bolniki, ki zdravljenja s platino še niso prejeli ali je preteklo vsaj 6 mesecev od zaključenega zdravljenja s platino, se smatrajo za občutljive.
- Stanje zmogljivosti bolnika po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)³; če je bolnik v stanju popolne zmogljivosti (ECOG 0) ali z nekaj simptomi, ki omogočajo, da je večinoma pokonci in zmerno aktiven (ECOG 1), je sposoben za agresivnejše zdravljenje. Bolniki v stanju zmogljivosti 2, ki so vezani na posteljo manj kot polovico časa, so pogojno sposobni za zdravljenje z monokemoterapijo ali mono-imunoterapijo. Bolniki v stanju zmogljivosti 3 in 4 so primerni le za podporno simptomatsko zdravljenje.
- Izraženost PD-L1 (programme death ligand 1), ki je eden od kriterijev izbora za primernost zdravljenja z zaviralcem imunskih kontrolnih točk pembrolizumabom v prvi liniji zdravljenja metastatske/ponovljene bolezni. PD-L1 se določa po metodi CPS (combined positive cells), rezultat CPS \geq 1 je pogoj za odločitev za pembrolizumab.

- Pridružene bolezni, ki so omejujoč dejavnik pri izbiri kemoterapije (ledvična, jetrna, pljučna, srčna funkcija, okvare živcev, sluha, ravnotežja) ali imunoterapije (avtoimunske bolezni, imunosupresivna terapija)
- Razširjenost bolezni in hitrost napredovanja simptomov
- Pričakovanja bolnikov in svojcev

Bolezen, občutljiva na platino

Pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti (ECOG 0 in 1), kjer tumor izraža PD-L1 (CPS \geq 1), bolnike zdravimo s kemo-imunoterapijo (5-fluorouracil, cisplatin ali karboplatin in pembrolizumab) ali samo z imunoterapijo (pembrolizumab)⁴. Za mono-imunoterapijo se odločimo, če tumor izraža PD-L1 \geq 20, ob tem pa je breme bolezni majhno, brez ogrožujočih simptomov (npr. samo pljučni zasevki) ali bolezen napreduje počasi. Pričakovani delež objektivnih odgovorov s kemo-imunoterapijo je 35-40%, z imunoterapijo pa le 15-20%, vendar je trajanje remisije v pri imunoterapiji lahko dolgotrajno (tudi več let). V kolikor PD-L1 ni izražen ali so prisotne kontraindikacije za imunoterapijo (avtoimunske bolezni in druga stanja), bolnika v dobrem stanju zmogljivosti zdravimo s kombinacijo kemoterapije (5-fluorouracil ali docetaksel in cisplatin ali karboplatin) in tarčnega zdravila cetuksimaba, ki ga dajemo tudi vzdrževalno po zaključeni kemoterapiji⁵. Če bolnik ni primeren za polikemoterapijo, obstaja možnost zdravljenja z monokemoterapijo (tedenki paklitaksel, metotreksat, gemcitabin...).

Bolezen, neobčutljiva na platino

Pri bolnikih, ki so neobčutljivi na zdravljenje s platino, kjer je potreben hiter odgovor na zdravljenje, prihaja v poštev mono-kemoterapija (npr. paklitaksel, gemcitabin, metotreksat). V primeru počasnega progressa ali manjšega bremena bolezni je možno zdravljenje z imunoterapijo z nivolumabom v prvi liniji, sicer pa v drugi liniji po progresu na mono-kemoterapijo².

Bistvene razlike v neželenih učinkih med kemoterapijo in imunoterapijo

- **Neželeni učinki kemoterapije (predvidljivi):**
 - **Akutni:** slabost, bruhanje, vnetje sluznic ustne votline in gastrointestinalnega trakta, hematološki neželeni učinki (anemija, nevtropenija, trombocitopenija), okvare organov (ledvična funkcija, nevrotoksičnost, okvara sluha in ravnotežja), splošna oslabelost
 - **Kronični:** gonadna toksičnost, ledvična insuficienca
- **Neželeni učinki imunoterapije (zaenkrat nepredvidljivi, a redki):**
 - **Slabše delovanje endokrinih žlez** (večinoma hipofunkcija ščitnice, možno tudi nadledvične žleze, hipofize...)
 - **Možno vnetje kateregakoli organa:** najpogosteje vnetje črevesja z driskami, kožna toksičnost, imunsko pogojen hepatitis, pnevmonitis, miokarditis, encefalitis...)

Dosežki sistemskega zdravljenja v zadnjih desetletjih

-dodatek cetuksimaba h kemoterapiji (5-fluorouracil+cisplatin/karboplatin) je podaljšal mediano celokupno preživetje (OS) za 2,7 mesecev

-dodatek pembrolizumaba h kemoterapiji (pri CPS \geq 1) je napram cetuksimabu + kemoterapiji podaljšal mediani OS za 3 mesece

- pembrolizumab (pri CPS \geq 20) je napram cetuksimabu + kemoterapiji podaljšal mediani OS za 4,1 mesece

Poleg podaljšanja medianega OS je ob imunoterapiji s pembrolizumabom zelo pomemben delež dolgotrajnih preživetij (30-35% pri 2 letih in 21% pri 4 letih)⁶. Dolgotrajne remisije so možne tudi pri nivolumabu. Pri zdravljenju z imunoterapijo se moramo izogibati sočasni uporabi zdravil, ki bi lahko vplivale na črevesno mikrobioto (zaviralci protonske črpalke in antibiotiki) ter imunosupresivom (npr. kortikosteroidi).

Simptomatska podporna terapija

Ves čas zdravljenja ponovljene bolezni je zelo pomembna podporna terapija s strani različnih timov: prehranske in protibolečinske ambulante ter patronažne službe za oskrbo traheostome, gastrostome in morebitnih malignih ran.

Zaključek

Sistemska terapija je temeljni način zdravljenja bolnikov s ponovljenim ali metastatskim RGV. Poleg že uveljavljene kemoterapije s platino si je v zadnjem desetletju utrla pot imunoterapija (pembrolizumab in nivolumab). Pri manjšem deležu bolnikov so ob zdravljenju z imunoterapijo možne večletne remisije bolezni.

Literatura:

1. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf; dostopano: 16. 11. 2023
2. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1462-75.
3. [ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group](#); dostopano: 16. 11. 2023
4. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-28.
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
6. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):790-802.

Sistemska terapija raka glave in vratu: metastatski rak in ponovitev bolezni

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Razkritje navzkrižja interesov

To predavanje je sponzorirano s strani Merck Sharp and Dohme, inovativna zdravila d.o.o. (MSD).

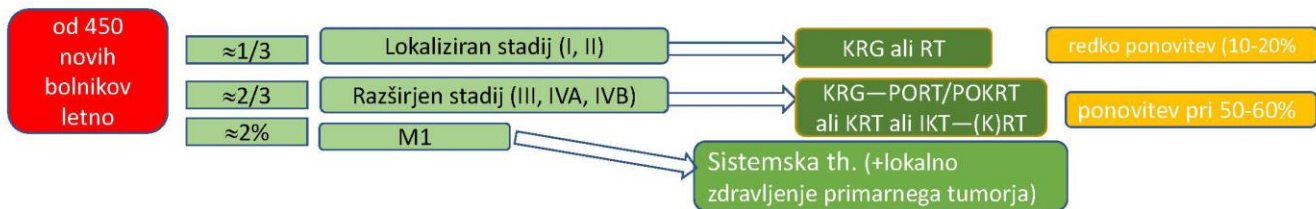
Vsi pogledi in informacije, predstavljene v tem predavanju, predstavljajo mnenje predavatelja in ne družbe MSD.

MSD ne priporoča uporabe svojih zdravil izven odobrenih indikacij.

Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Razkritje navzkrižja interesov: predavanja in strokovni posveti za Šolo raka glave in vratu

Rak glave in vratu (RGV)



Ponovljen/metastatski RGV



SISTEMSKA TERAPIJA pri ponovljenem/metastatskem RGV

Kaj vpliva na odločitev o vrsti zdravljenja?

- Cisplatin- občutljiva ali rezistentna bolezen
- Bolnik primeren za zdravljenje s platino
- Potreben hiter odgovor na zdravljenje ali ne
- Izraženost PD-L1 (po metodi CPS≥1%)
- Bolnikovo stanje zmogljivosti, pridružene bolezni...

SISTEMSKA TERAPIJA pri ponovljenem/metastatskem RGV

kemoterapija

imunoterapija

tarčna terapija

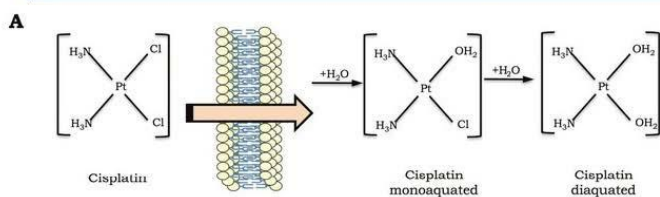
Kemoterapija (KT)

Skupina	predstavnik	Mehanizem delovanja	pogoji	neželjeni učinki
Alkilirajoči agensi	CISPLATIN, KARBOPLATIN	-veže se na DNK, posega v transkripcijo DNK in podvajanje DNK -ni fazno specifičen	Dobra ledvična, jetrna, srčna funkcija. Brez PAOB, PNP, aktivne koronarne srčne bolezni, brez naglušnosti	Hematološki, nevrološki, renalni, na gonade Slabost, bruhanje , utrujenost
Agensi, ki delujejo na mitotično vreteno	paklitaksel, docetaksel, vinorelbin	-zavirajo sestavljanje mikrotubulov, kar povzroči razpad mikrotubulov -fazno specifični za fazo mitoze	Ni nevroloških okvar, dobra jetrna funkcija.	PNP, nevtropenija, aritmija
Antimetaboliti	5-fluorouracil, kapecitabin	-ovirajo sintezo DNK -so strukturni analogi baz za DNK ali zavirajo več encimov -fazno specifični za S fazo	DPD testiranje Ni koronarne bolezni	Vazospastična angina pectoris (akutni koronarni sindrom) Driska, nevtropenija
Antimetaboliti	Metotreksat	-zavira encima dihidrofolatno reduktazo in timidilatno sintazo -zavira sintezo purinskih in timidinskih baz -moti sintezo DNK, popravila in replikacijo	Dobra ledvična in jetrna funkcija	Hematotoksičnost, kopičenje v tretjem prostoru
Antimetaboliti	Gemcitabin	-inkorporira se v DNK kot nuklotid namesto citidina -s tem se DNK replikacija zaustavi	Ni PAOB	Gripozni simptomi, pljučna toksičnost, toksičnost za endotelij (tromboze)

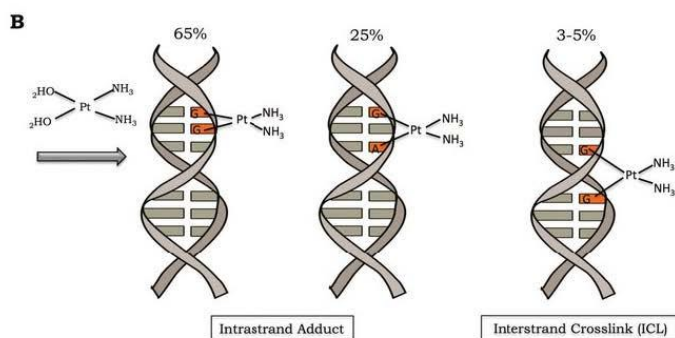
KT aplicira se intravensko (izjema kapecitabin:p.o.=. Povzroča akutno slabost, bruhanje, hematološke stranske učinke, okvare specifičnih organov.

PAOB: periferna arterijska okluzivna bolezen, PDP: dihidropiridin dehidrogenaza, PNP: periferna polinevropatija.

Mehanizem delovanja cisplatina



- A) Proces aktivacije cisplatina poteka z izmenjavo enega ali dveh njegovih kloridov za molekule vode
- B) Cisplatin lahko tvori kovalentne vezi z DNK. Odstotki predstavljajo pogostost posameznih vrst poškodb DNK, ki jih povzroči cisplatin.

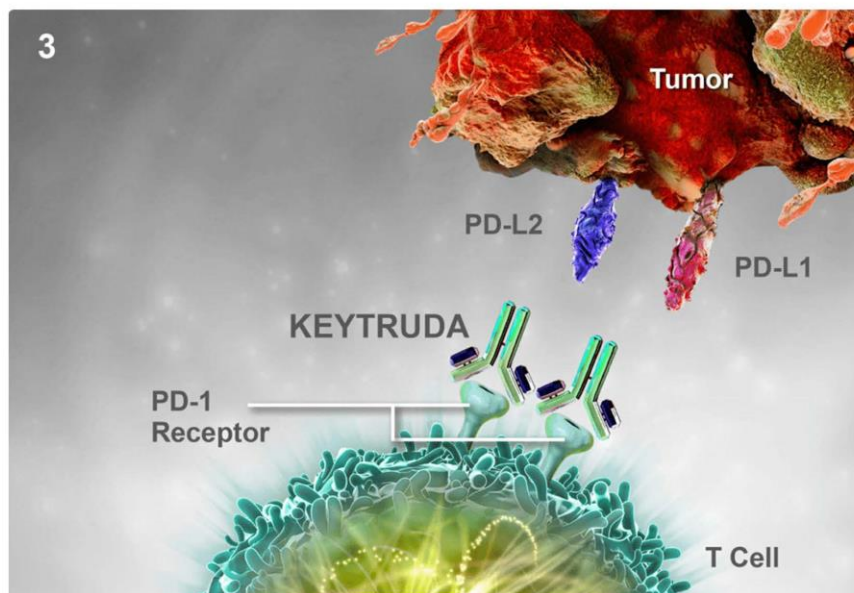


https://www.researchgate.net/publication/327352081/figure/fig1/AS:665850885447680@1535762630074/Cisplatin-activation-and-DNA-damage-induction-A-The-cisplatin-activation-process_W640.jpg

Imunoterapija (zaviralci imunski kontrolnih točk - ZIKT)

Skupina	predstavnik	Mehanizem delovanja	pogoji	neželeni učinki
Monoklonsko protitelo proti PD-1	pembrolizumab	-vezava na PD-1 preprečuje vezavo liganda PD-L1 ali PD-L2 -sprosti se zavora imunskega odgovora sproži in protitumorski odgovor	Izraženost PD-L1 (prva linija th: CPS \geq 1: zdravljenje s kemo-imunoterapijo CPS \geq 20: zdravljenje lahko samo z imunoterapijo)	Imunsko pogojeni: -itisi (avtoimunske reakcije proti lastnim organom) -prizadet je lahko katerikoli organski sistem -najpogosteje na endokrine žleze (ščitnica, nadledvičnica, hipofiza) -koža, GIT -hepatitis, pneumonitis
Monoklonsko protitelo proti PD-1	nivolumab	enako	Neodvisno od PD-L1	enako
	Aplicira se intravensko. Ne povzroča akutne slabosti, bruhanja, alopecije, kot npr. kemoterapija.			
	Čeprav je to redko , imajo lahko nekateri ljudje ob prejetju zdravila zelo hude in včasih smrtonosne neželene učinke .			
	ZIKT: zaviralec imunskih kontrolnih točk, angl. check-point inhibitor PD-1. programirana celična smrt, PD-L1: ligand za PD-1.			

Mehanizem delovanja pembrolizumaba



<https://www.keytrudahcp.com/static/70ad1499819fb8279292ed342f86724d/54d5a/hcp-opt-hcp-feature-3.png>

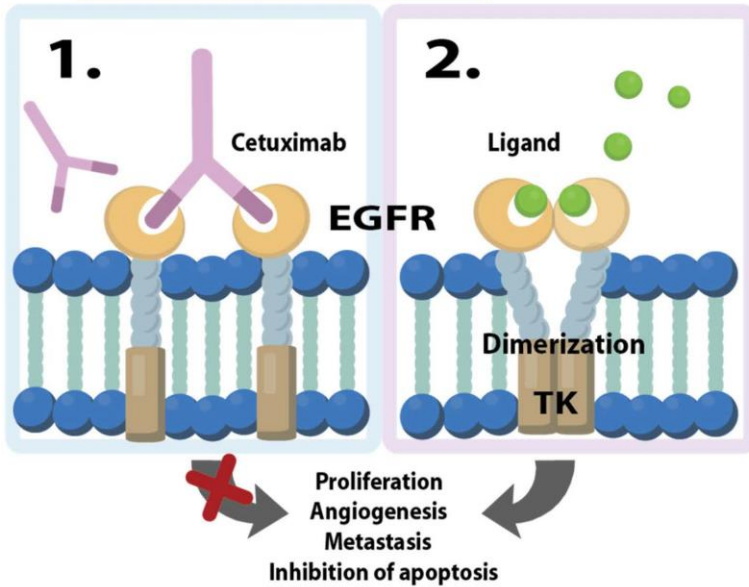
tarčna terapija

Skupina	predstavnik	Mehanizem delovanja	pogoji	neželeni učinki
Monoklonsko protitelo proti EGFR	Cetuksimab (<i>Panitumumab</i>)*	Zavira EGFR	Če kontraindikacije za ZITK ali če PD-L1 po metodi CPS<1	Kožni tokičnost Alergična reakcija/v slovenski populaciji tudi G3/4
(Tirozin-kinazni inhibitorji)	(<i>Afatinib</i> <i>Lenvatinib</i>)*		Premalo učinkoviti	

ZITK: zaviralec imunskih kontrolnih točk, angl. check-point inhibitor; CPS: combined positive score
*raziskave s temi zdravili niso pokazale učinkovitosti pri raku glave in vratu

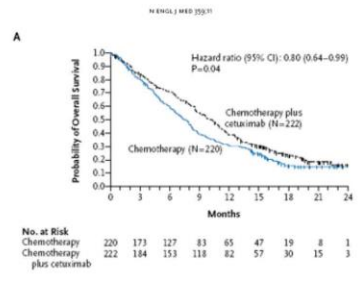
Mehanizem delovanja cetuksimaba

EGFR: receptor za epidermalni rastni dejavnik



<http://parts.igem.org/wiki/images/thumb/8/89/EGFRM.png/600px-EGFRM.png>

Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer Vermorken JB et al. NEJM 2008



CELOTNO PREŽIVETJE
7,4→10,1 MESECA

50

Ponovljena/metastaska boelzen

Na platino občutljivi bolniki

>6 mesecev od terapije s KT platino (občutljivi na platino)/prejeli so jo med radioterapijo ali je še niso prejeli

PS 0-1 (2)

PD-L1 (CPS \geq 1) (85%)

PD-L1 (CPS \geq 20)

5FU+cisplatin + pembrolizumab

pembrolizumab

PD-L1 (CPS<1) (15%) ali kontraindikacije za imunoterapijo

5FU+cisplatin + cetuximab

docetaksel+cisplatin + cetuximab

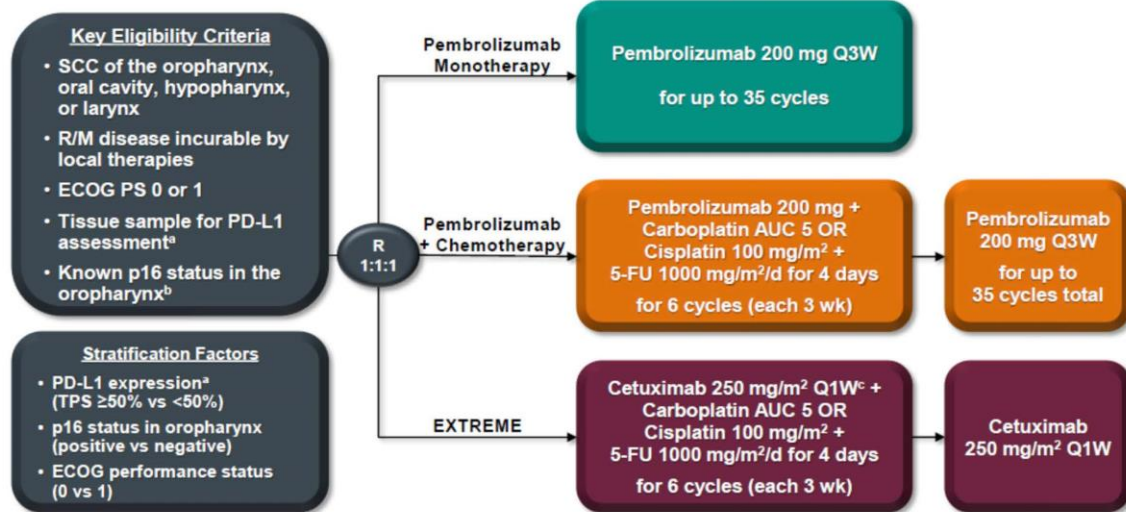
ECOG Performance Status Scale

Status	Definition
0	Normal activity
1	Symptoms, but ambulatory
2	In bed <50% of time
3	In bed >50% of time
4	100% bedridden

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

<https://www.medical-definitions.net/wp-content/uploads/2022/08/ecog-performance-status-ecog-performance-scale.png>

KEYNOTE-048 Study Design (NCT02358031)



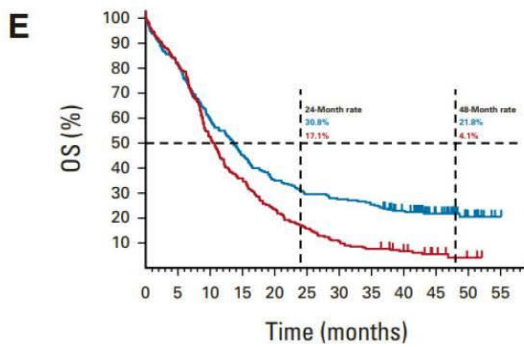
^aAssessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent). TPS = tumor proportion score = % of tumor cells with membranous PD-L1 expression. ^bAssessed using the CINtec p16 Histology assay (Ventana); cutpoint for positivity = 70%. ^cFollowing a loading dose of 400 mg/m².

PD-L1 CPS ≥ 1

Harrington KJ et al, J Clin Oncol 41:790-802.

Pembrolizumab-chemotherapy	189/242 (78.1)	13.6 (10.7 to 15.5)	0.64 (0.53 to 0.78)	.00001
Cetuximab-chemotherapy	221/235 (94.0)	10.6 (9.1 to 11.7)		

PD-L1 CPS ≥ 20

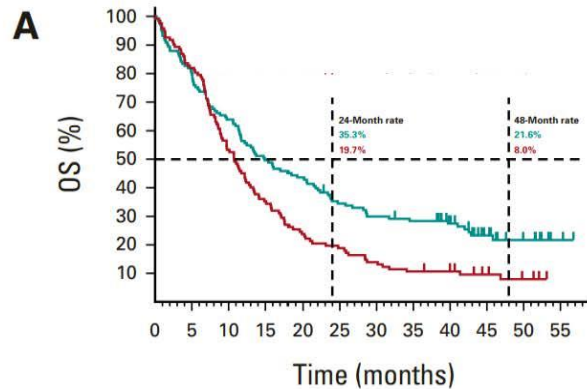


No. at risk:

Pembrolizumab-chemotherapy	242	197	144	109	84	71	66	61	48	29	9	1
Cetuximab-chemotherapy	235	191	123	84	55	37	25	18	12	6	2	0

KDAJ: če potreben hiter odgovor, če veliko breme bolezni

Pembrolizumab	101/133 (75.9)	14.9 (11.5 to 20.6)	0.61 (0.46 to 0.81)	.00034
Cetuximab-chemotherapy	111/122 (91.0)	10.8 (8.8 to 12.8)		



No. at risk:

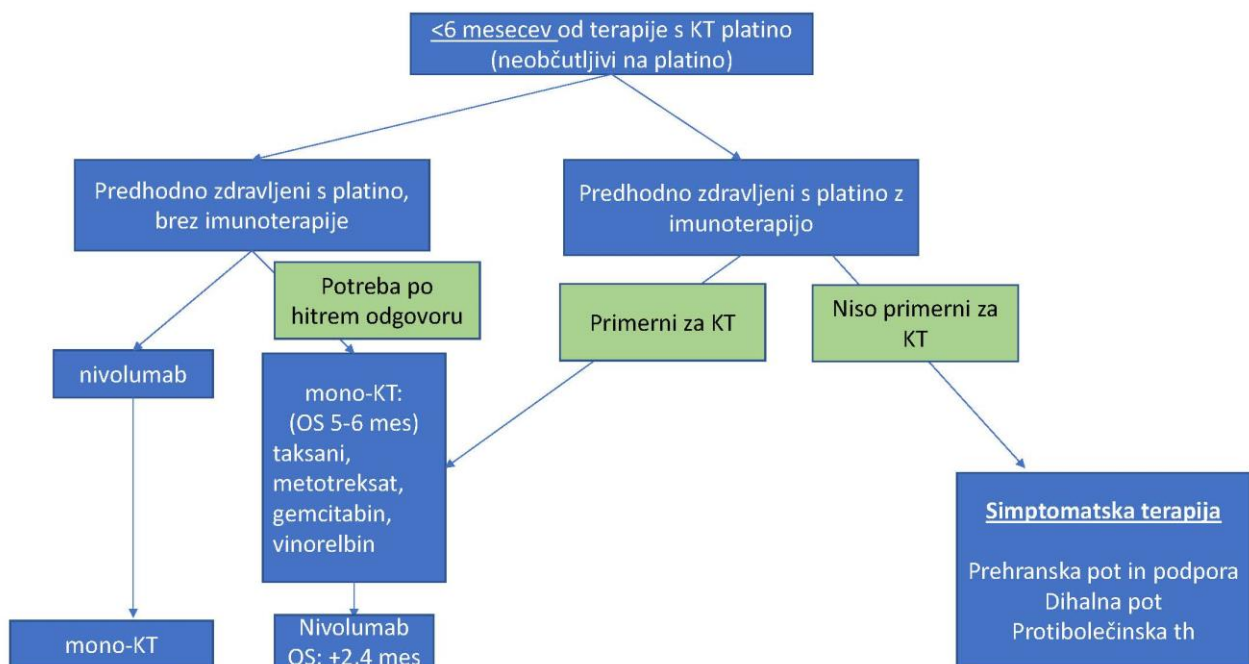
Pembrolizumab	133	107	85	66	58	45	39	36	30	17	9	2
Cetuximab-chemotherapy	122	100	65	43	29	23	17	13	11	7	4	0

KDAJ: če ni potreben hiter odgovor, če malo bolezni, pljučni zasevki

Pregled vpliva novih zdravil na preživetje (OS)

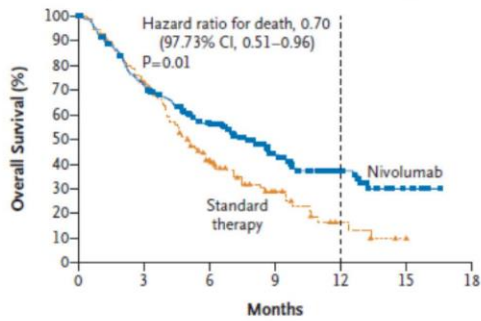
Vrsta terapije	Linija terapije	Študija	OS v kontrolni roki	Absolutno povečanje OS v študijski roki	HR (95% CI)
Cetuximab + kemoterapija	1. red P/M RGV	EXTREME	Samo KT : 7,4 mes	Cetuximab: + 2,7 mes	0,80 (0,64-0,99)
Pembrolizumab + kemoterapija	1. red P/M RGV	KEYNOTE-048	KT+cetuximab: 10,6 mes	Kemoth + pembro (PDL-1 CPS \geq 1): +3 mes	0,64 (0,53-0,78)
Pembrolizumab	1. red P/M RGV	KEYNOTE-048	KT+cetuximab: 10,4 mes	Pembro (PDL-1 CPS \geq 1): +1,9 mes	0,74 (0,61-0,89)
Pembrolizumab	1. red P/M RGV	KEYNOTE-048	KT+cetuximab: 10,8 mes	Pembro (PDL-1 CPS \geq 20): +4,1 mes	0,61 (0,46-0,81)

Vermorken J et al, N Engl J Med. 2008. 339:1116-27
 Harrington KJ et al, J Clin Oncol 41:790-802.



Check Mate 141

	No. of Patients	No. of Deaths	1-Yr Overall Survival Rate % (95% CI)	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	240	133	36.0 (28.5–43.4)	7.5 (5.5–9.1)
Standard Therapy	121	85	16.6 (8.6–26.8)	5.1 (4.0–6.0)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	240	167	109	52	24	7	0
Standard therapy	121	87	42	17	5	1	0

mOS: 7.5 vs. 5.1 months

NIVOLUMAB

OS: +2,4 mes

This article was published on October 9, 2016, at NEJM.org.

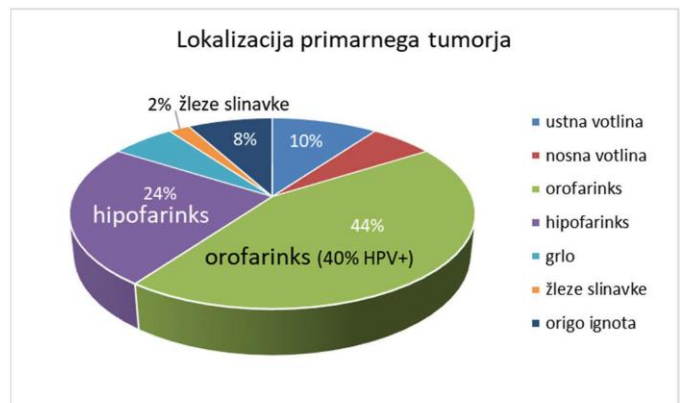
Slovenske izkušnje z imunoterapijo s pembrolizumabom v 1. redu ponovljene/metastatske bolezni RGV

Odobritev raziskave na OIL
ERIDNPVO-0055/2023

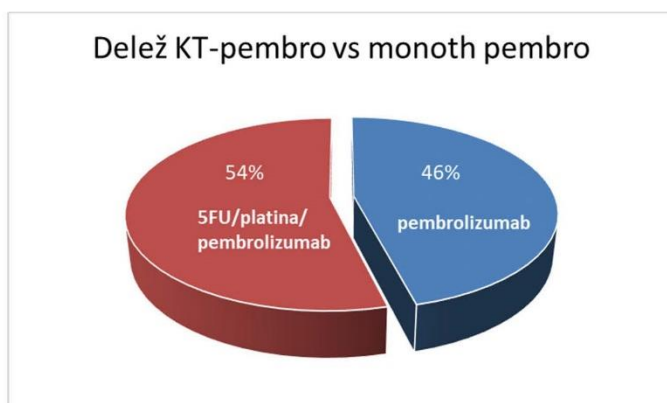
2021-maj 2023: zdravljenih **50 bolnikov**

Mediana starost **59,5 let** (IQR 59,8-65,4)

Spol: 3:1



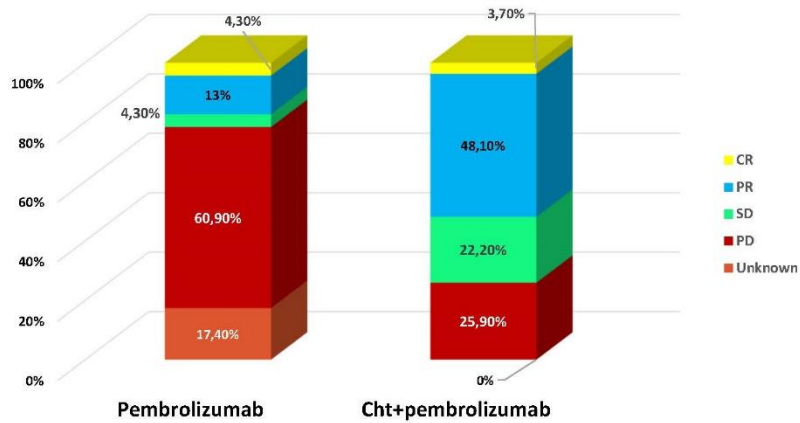
56% je bilo že zdravljenih s platino
44% platina-naivnih



Trajanje zdravljenja s **pembrolizumabom (mono+kemoterapija)**: mediana **4,2 meseca** (IQR 2,1-7,5), min 0,1, max 35 mesecev

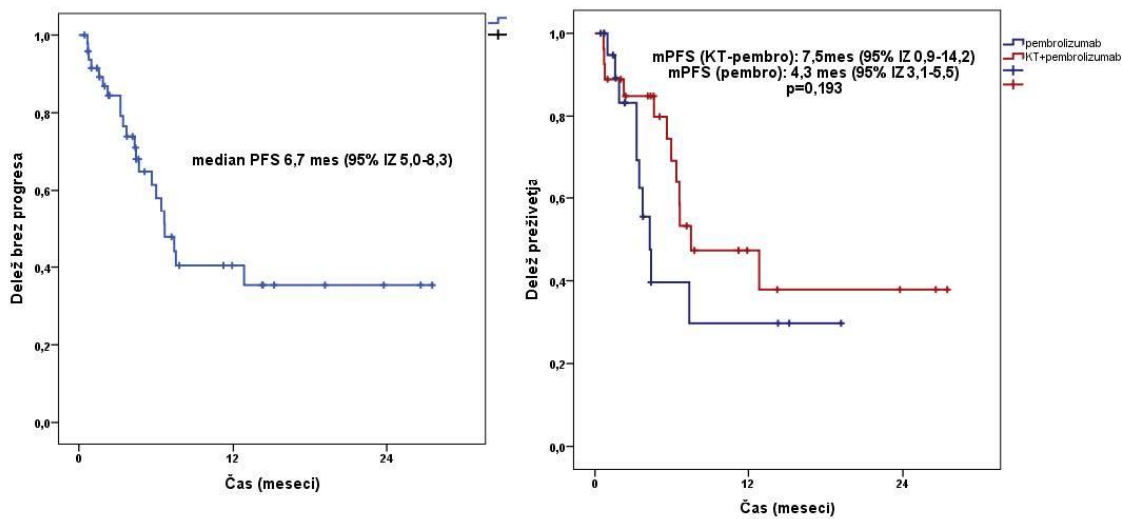
Pembrolizumab monoth: mediana **2,8 mes** (0,4-19,2)
Pembro-KT: mediana **6,4 mes** (0,1-35)

Najboljši odgovor na zdravljenje

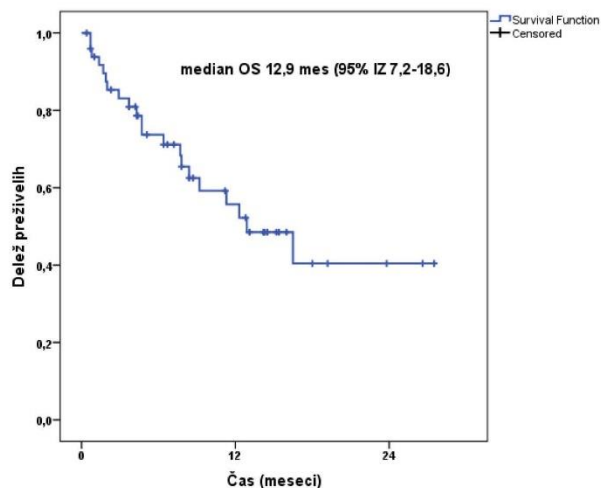


Preživetje brez progressa bolezni (PFS)

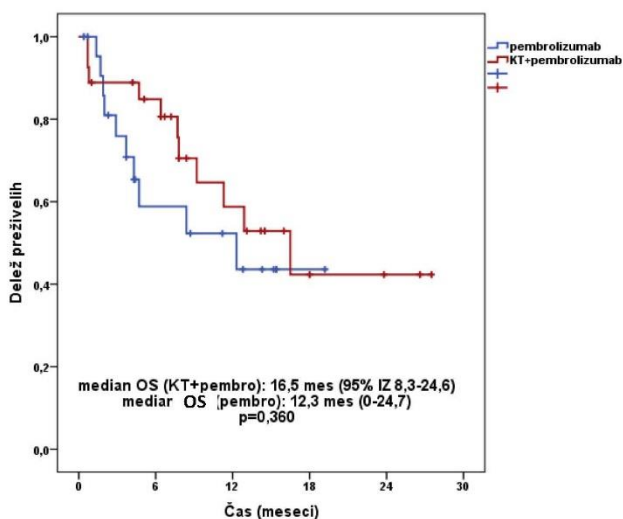
Srednji čas spremljanja (mFU)=12,8 mesecev



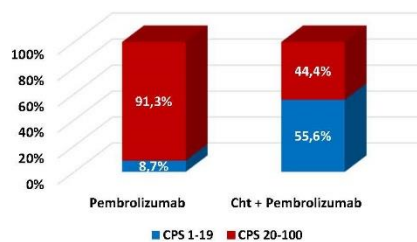
Celokupno preživetje-OS (od začetka (kemo)imunoterapije)



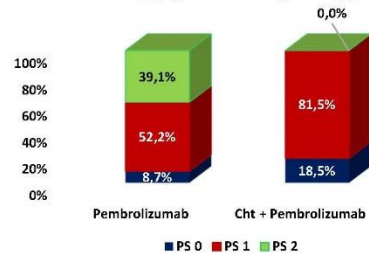
OS glede na vrsto terapije



Izbira terapije glede na PD-L1

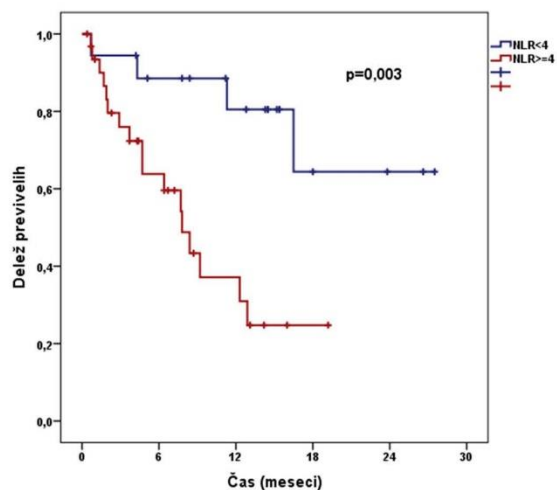


Izbira terapije glede na stanje zmogljivosti

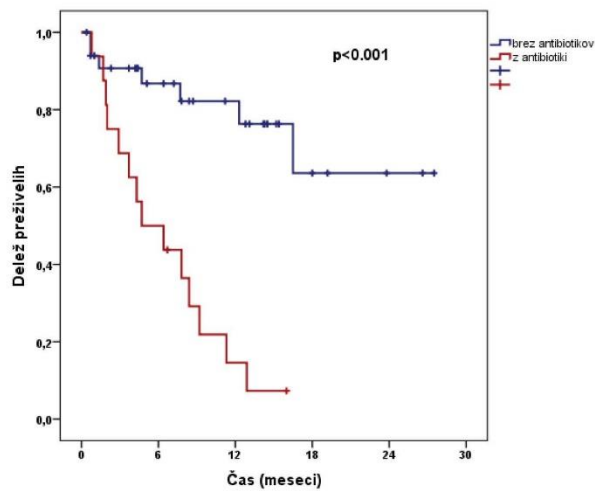


Celokupno preživetje

OS glede na razmerje neutrofilci/limfociti



OS glede uporabo antibiotikov



Neželeni učinki zdravljenja (NUZ)



Trajna ukinitiv imunoterapije

3 bolniki



Pneumonitis (ddg. postiradiacijski pneumonitis po Rt vene kave superior)



Invazivna pljučna aspergiloza



Kolitis

Zgodnja smrt

3 bolniki



Hepatična encefalopatija



Perforacija črevesa



Krvatitev iz tumorja

Zaključki

- **Pri RGV je ob ponovitvi bolezni potrebno oceniti:** prosti interval od primarnega zdravljenja, breme bolezni, stanje zmogljivost in pridružene bolezni
- Sistemska terapija je kombinacija **kemo-imunoterapije** ali **mono kemoterapija** ali **mono-imunoterapija**
- Večina bolnikov **v dobrem stanju zmogljivosti** prejme oboje
- KT in imunoterapija imata **različen čas do odgovora, različno trajanje odgovora in različne neželene učinka zdravljenja**
- Poznavanje neželenih učinkov pripomore k **optimalnemu vodenju bolnika**
- **Podporna protibolečinska, prehranska terapija in optimalna dihalna pot** so cilji, ki spremljajo specifično sistemske terapijo

• **PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU**

Maja Ivanetič Pantar, dr.med

Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Paliativna oskrba je pristop, ki izboljšuje kakovost življenja bolniku, ki se sooča z neozdravljivo boleznijo in njegovi družini. Primerna je že zgodaj v poteku bolezni, skupaj z zdravljenjem, ki podaljšuje bolnikovo življenje. Preprečuje in lajša trpljenje z zgodnjo prepoznavo in oceno ter oskrbo telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Pri obravnavi je potreben timski pristop (1,2). Podporna terapija je širši pojem, ki vključuje obravnavo bolnika ne glede na fazo bolezni, torej tudi med radikalnim zdravljenjem in po njem ter vključuje obravnavo ozdravljenega bolnika (3). Bolniki z rakom glave in vratu imajo kompleksne in specifične potrebe zaradi simptomov, ki so posledica tako same bolezni kot tudi multimodalnega zdravljenja s kirurgijo, radioterapijo in sistemskim zdravljenjem. Tako kot ostali bolniki z rakom, potrebujejo ustrezno podporno in paliativno terapijo med samim zdravljenjem in po njem ter v obdobju, ko s specifičnim onkološkim zdravljenjem na bolezen ne morem več vplivati.

Bolniki imajo pogosto okrnjene osnovne funkcije, kot so hranjenje, govor in dihanje ter imajo zaradi same bolezni pa tudi zaradi pripomočkov za vzpostavitev v dihalne in prehranske poti spremenjen videz (4). Ti simptomi lahko še poglobijo psihološke stiske in socialno izolacijo ter jih podvržejo večjemu tveganju za samomor v primerjavi s splošno populacijo bolnikov z rakom zlasti v povezavi s preekzistentnimi duševnimi motnjami, kot so depresivna motnja, panična motnja, bipolarna motnja ter odvisnost od alkohola, nikotina in prepovedanih drog (4, 5). Bolniki z rakom glave in vratu imajo v povprečju deset telesnih simptomov. Najpogostejši simptomi so bolečina (40-95%), utrujenost (77-81%) in hujšanje. Drugi pogosti simptomi so težave s hranjenjem in požiranjem, suha usta, inkontinenca, krvavitve, dispneja, maligna rana, kašelj, težave s komuniciranjem, zaprtje, nespečnost in zastajanje sluzi. Za bolnikove bližnje pa so najbolj moteči simptomi bolečina, nezmožnost hranjenja in maligna rana (4). K bremenu simptomov in percepciji le-teh pomembno vpliva tudi pogosto nižji socio-ekonomski status in s tem povezane socialne stiske (6).

Bolniki z rakom glave in vratu potrebujejo ustrezno in pravočasno prepoznavanje, oceno in zdravljenje telesnih, psiholoških in socialnih težav. Simptome obravnavamo glede na mednarodna in slovenska priporočila obravnave posameznih simptomov (7, 8). Posebnost predstavlja predvsem obravnava težav z govorom, dihanjem in hranjenjem, kjer je potrebna ocena funkcij, ustrezna rehabilitacija in v primeru nezmožnosti hranjenja vzpostavitev ustrezne prehranske poti (9,10). Potrebna je multidisciplinarna obravnava.

Čeprav si tudi bolniki z rakom glave in vratu v veliki meri želijo umreti v domačem okolju, pogosto umrejo v bolnici, saj celo v zadnjih tednih življenja potrebujejo akutne intervencije. Le te so povezane zlasti s zapleti kot so krvavitve, težave z dihalno potjo, hranjenjem, okužbami in hiperkalcemijo (4, 11). Pomembno je, da se z bolniki in njihovimi svojci pravočasno in odkrito pogovorimo o bolezni in prognozi, saj je v nasprotnem primeru velika verjetnost za agresivne ukrepe ob koncu življenja, oskrba pa ni prilagojena bolnikovim željam in potrebam (11).

KLJUČNE BESEDE: paliativna oskrba, podporna terapija, rak glave in vratu

LITERATURA

1. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, Blanchard C, Bruera E, Buitrago R, Burla C, Callaway M, Munyoro EC, Centeno C, Cleary J, Connor S, Davaasuren O, Downing J, Foley K, Goh C, Gomez-Garcia W, Harding R, Khan QT, Larkin P, Leng M, Luyirika E, Marston J, Moine S, Osman H, Pettus K, Puchalski C, Rajagopal MR, Spence D, Spruijt O, Venkateswaran C, Wee B, Woodruff R, Yong J, Pastrana T. Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Oct;60(4):754-764. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.027. Epub 2020 May 6. PMID: 32387576; PMCID: PMC8096724.
2. Ebert Moltara M, Bernot M, Benedik J, et al (ur). Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, 2020
3. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, Brunelli C, Caraceni A, Cervantes A, Currow DC, Deliens L, Fallon M, Gómez-Batiste X, Grotmol KS, Hannon B, Haugen DF, Higginson IJ, Hjermstad MJ, Hui D, Jordan K, Kurita GP, Larkin PJ, Miccinesi G, Nauck F, Pribakovic R, Rodin G, Sjøgren P, Stone P, Zimmermann C, Lundebj T. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e588-e653. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30415-7. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344075.
4. Mayland CR, Ho QM, Doughty HC, et al. The palliative care needs and experiences of people with advanced head and neck cancer: A scoping review. *Palliat Med* 2021;35:27– 44
5. Kam D, Salib A, Gorgy G, Patel TD, Carniol ET, Eloy JA, Baredes S, Park RC. Incidence of Suicide in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Dec;141(12):1075-81. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2480. PMID: 26562764.
6. Lin C, Kang SY, Donermeyer S, Teknos TN, Wells-Di Gregorio SM. Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Aug;163(2):356-363. doi: 10.1177/0194599820912029. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32178571
7. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32119322.

8. Bossi P, Giusti R, Tarsitano A, et al. The point of pain in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;138:51–9.
9. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition*. 2020 Jan;69:110548. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.028. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31563019.
10. Boltežar G, Pavlovec F, Hočevlar-Boltežar I, Fischinger J. Vpliv načina sporazumevanja na kakovost življenja pri boniki po odstranitvi grla. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 389–95
11. Vukkadala N, Fardeen T, Ramchandran K, et al. End-of-Life practice patterns in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2021;131:1769–73.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Maja Ivanetič Pantar, dr.med

Ljubljana, 1. december 2023

Navzkrižje interesov

BREZ



Paliativna in podporni oskrba

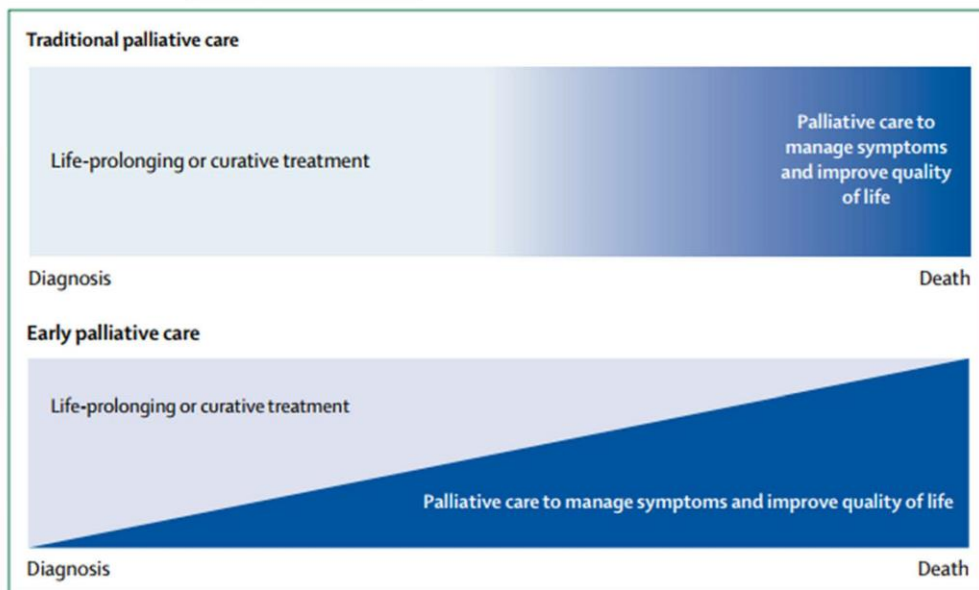
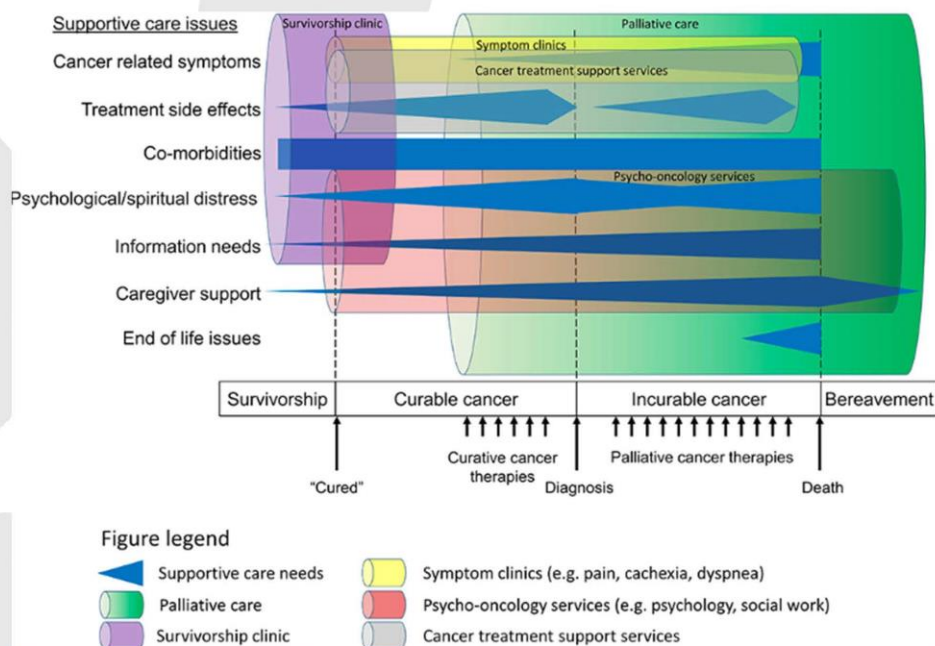


Figure 1: Traditional versus early palliative care

Kaasa S et al, Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. Lancet Oncol. 2018

Paliativna in podporni oskrba



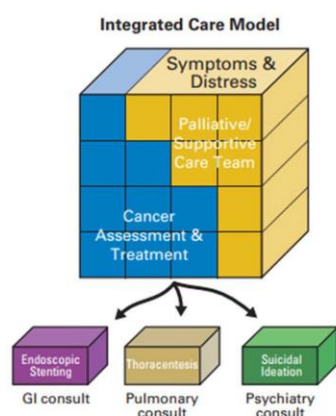
Hui D, Hoge G, Bruera E. Models of supportive care in oncology. Curr Opin Oncol. 2021

Posebnosti potreb bolnikov z raki glave in vratu

- imajo **kompleksne potrebe** zaradi simptomov, ki so posledica tako bolezni kot tudi multimodalnega zdravljenja
- okrnjene osnovne funkcije, kot so hranjenje, govor in dihanje
- spremenjen videz, NGS, traheostoma
- pogosteje nižji socio-ekonomski status in odvisnost od nikotina ter alkohola
- psihološke stiske, socialna izolacija, visoko tveganje za samomor
- neujemanje želja bolnikov in njihovih bližnjih po informacijah in vključevanju v odločanje glede obravnave
- celo v zadnjih tednih življenja lahko potrebujejo akutne intervencije



Potrebna multidisciplinarna obravnava



Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol.* 2010



Najpogostejši simptomi

➤ povprečno imajo 10 **telesnih** simptomov, vsaj v 50% psihološki simptomi (predvsem anksioznost in depresija)

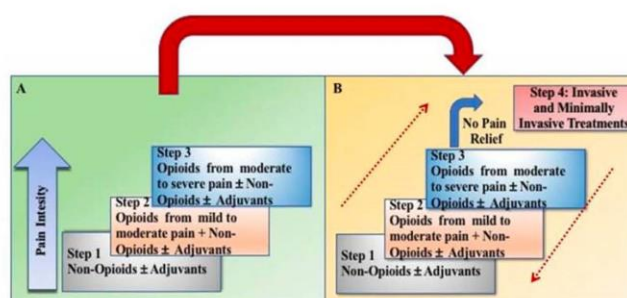
bolnik	svojci
Bolečina (40-95%)	Bolečina
Utrujenost (77-81%)	Težave s hranjenjem
Izguba telesne teže	Tumorska rana
motnje požiranja	
inapetenca	
suha usta	
krvavitve	
dispneja	
eksulceriran tumor	
zaprtje	
nespečnost	



Mayland CR, et al. Palliat Med. 2021;35(1):27-44.

1. Bolečina

- zelo pogosta (40-95%)
- najpogosteje lokoregionalno, lahko zaradi zasevkov (kosti, jetra, drugo)
- nociceptivna, nevropatska, mešana
- izbira th odvisna od tipa, jakosti, pogostosti bolečine in možnosti vnosa (NGS, gastrostoma, per os, sc, sublingvalno, transdermalno-problem kaheksija)
- WHO bolečinska lestvica
- pomisliti na **TOTALNO BOLEČINO**
- mukozna bolečina (zdravljenje glivične, virusne okužbe, benzidamin, klorheksidin ev steroidi in lokalni anestetiki)
- Pomisliti na lokalno zdravljenje (RT, KRG)



Transition from the original WHO three-step analgesic ladder (A) to the revised WHO fourth-step form (B). The additional step 4 is an “interventional” step and includes invasive and minimally invasive techniques. This updated WHO ladder provides a bidirectional approach.

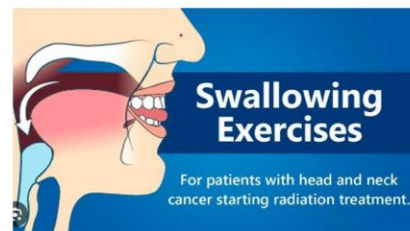
Bossi P, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;138:51-9.
Cocks H, et al. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S198-S207

Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023



2. Motnje požiranja

- eden najpogostejših in za bolnika najbolj problematičnih simptomov
- do 30% že pred th, med th do 70%
- dolgotrajna disfagija v cca 40 %
- Posledice številne (slaba prehranjenost, dehidriranost, nevarnost dušaja, aspiracijske pljučnice, slabša zmogljivost, socialna izoliranost-↓QOL)
- priporoča se pravočasna evaluacija požiranja (FEES) in učenje ustreznih tehnik požiranja (foniater)
- ustrezna izbira prehranske poti (NGS za krašje obdobje, gastrostoma)
- Prehransko svetovanje in obravnava



Schrijvers D, et al. *Front Oncol.* 2022;12:769003.
Ringash J et al, *Head and Neck Cancer Survivorship: Learning the Needs, Meeting the Needs.* *Semin Radiat Oncol.* 2018
Kristensen et al, *Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer.* *Nutrition.* 2020

3. Motnje govora

- močno vpliva na QOL
- govora rehabilitacija
- zagotovitev za bolnika primernih načinov komunikacije (papir, računalnik, telefon, piši/briši tablica)



4. Psihološki simptomi

- Več kot 50% izražalo psihološke simptome (zaskrbljenost, strah, žalost, depresivno razpoloženje)
- pogoste že preeksistentne psihiatrične motnje (depresivna motnja, panična motnja, bipolarna motnja, odvisnost od alkohola, nikotina, prepovedanih drog)
- Se čutijo v breme svojcev
- 3x večja verjetnost za samomor (moški, hipofarinks, motnje hranjenja, traheostoma, socialna izolacija, največje tveganje v 5 letih po diagnozi)
- Multidisciplinarna obravnava depresije, ne le antidepresivi
- Zmedenost in nemir v zadnjih tednih življenja



Mayland CR, et al. Palliat Med. 2021;35(1):27-44.
 Kam D, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(12):1075-81.
 Lin C, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(2):356-63.

5. Socialna problematika

	No.	%
Male	59	73.8
Race		
Caucasian	63	78.8
Black	13	16.3
Asian	1	1.3
Other	3	3.8
Marital status		
Single	15	18.8
Married	32	40.0
Divorced	18	22.5
Other	14	17.6
Support		
Limited	12	15.0
Adequate	28	35.0
Excellent	36	45.0
Employment status		
Full-time	8	10.0
Part-time	2	2.5
Retired	10	12.5
Unemployed	12	15.0
Disability	47	58.8
Financial resources		
Difficulty paying bills/medical expenses	43	53.8
At risk of losing home	9	11.3
No financial difficulties	26	32.5

- Pogosto nižji socio-ekonomski status
- pogosto živijo sami
- vključitev socialnih delavcev, krepitev socialne mreže



Lin C et al, Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020

Komunikacija in odločanje

- pogosto je komunikacija otežena
- želje o informiranju glede bolezni in prognoze med bolnikom in svojci so lahko različne
- zdravniki pogosto precenimo preživetje (v 60%)
- če ni pogovora o ciljih zdravljenja in prognozi, več verjetnosti za agresivno tih ob koncu življenja in pozno vključitev v paliativno zdravljenje

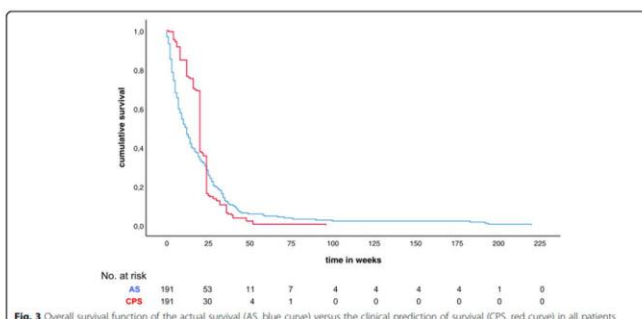


Fig. 3 Overall survival function of the actual survival (AS, blue curve) versus the clinical prediction of survival (CPS, red curve) in all patients

Mayland CR, et al. Palliat Med. 2021;35(1):27-44.
Hoesseini A, et al. BMC Palliat Care. 2020;19(1):176.
Vukkadala N, et al. Laryngoscope. 2021;131(8):1769-73.

Okrba ob koncu življenja

- pogosto znajdejo na urgenci, tudi na intenzivi in so hospitalizirani tudi v zadnjem mesecu življenja
- Razlogi: -hiperkacemija
 - težave z dihanjem in dihalno potjo
 - okužbe
 - krvavitve
 - težave s požiranjem
- pogosto so hospitalizirani in umrejo v bolnici tudi ob vključitvi paliativnih timov



Kaj lahko naredimo?

- Zavedanje kompleksnih potreb bolnikov
- proaktivno iskanje, ocena in ustrezno lajšanje simptomov na vseh nivojih obravnave
- obravnava bolnika mora biti **MULTIDISCIPLINARNA**
- zgodnja vključitev v paliativno oskrbo, če so simptomi težko obvladljivi, ne šele ob koncu življenja!



Zaključek

- Tako bolezen kot zdravljenje (operacija, obsevanje in sistemsko zdravljenje) povzročajo **številsne simptome**, vplivajo na **izgled** bolnika in **okrnijo osnovne funkcije**, kot so sposobnost požiranja, dihanja ter govora.
- Ob pravočasnem prepoznavanju simptomov in pravilnem ukrepanju lahko bolnikovo pomembno izboljšamo **kakovost življenja** in **vplivamo na preživetje**, ne samo med in po zdravljenju ampak tudi ko na samo bolezen ne moremo več vplivati.

• VLOGA PREHRANSKE OBRAVNAVE PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Nada Rotovnik Kozjek, dr.med.^{1,2}

Luka Puzigača, dr. med. ^{1,3}

Korespondenca: nkozjek@onko-i.si

¹ Oddelek za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana;

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana

³ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Povzetek

V povzetku je očrtana klinična pot prehranske obravnave bolnikov z raki glave in vratu in odgovori na najpogostejše klinične dileme pri vključevanju prehranske obravnave in ukrepov klinične prehrane v celostno obravnavo teh bolnikov.

Tim za klinično prehrano je multidisciplinarna skupina strokovnjakov (zdravnik, dietetik, diplomirana medicinska sestra, po potrebi farmacevt, psiholog, fizioterapevt/kineziolog) z dodatnimi znanji klinične prehrane, ki je vključen v multidisciplinarno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu tekom celotnega zdravljenja.

Bolnika prepoznamo preko *presejanja na prehransko ogroženost in/ali preko kliničnega pregleda, že pred začetkom zdravljenja*. Obvezno je presejanje na prehransko ogroženost z validiranimi orodji ob postavitvi diagnoze (npr. NRS 2002, MNA, SGA). Presejanje redno izvajamo v smiselnih intervalih *tudi* do 3 mesece po zaključenem zdravljenju. Bolnike presejamo tudi na kaheksijo.

Ocena prehranskega stanja bolnika je del kliničnega pregleda, prehransko ogroženega bolnika prepoznamo preko specifičnih simptomov (anoreksija, motnje požiranja, oslabelost, zmanjšanje zmogljivosti) in znakov (shujšan videz, nedavna izguba telesne mase, vidna izguba mišične in maščobne mase).

Bolnike, ki niso prehransko ogroženi, seznanimo z pomenom dobrega prehranskega stanja za potek zdravljenja in osnovnimi izhodišči ustrezne prehrane med zdravljenjem.

Vse prehransko ogrožene bolnike je potrebno takoj napotiti na individualno prehransko obravnavo. Potrebno je vnos hrane prilagoditi bolnikovim potrebam, praviloma se dodajajo tudi oralna prehranska dopolnila (OPD). Kadar le-ta ne zadoščajo in črevo deluje, se uvede enteralno prehrano po sondi ali

stomi. Kadar bolnik potrebuje hranjenje po želodčni cevki več kot 4 tedne, je potrebna formacija gastrostome. Profilaktična vstavitve gastrostome vsem bolnikom ni smiselna.

Parenteralno pot vnosa prehrane uporabimo takrat, kadar zaradi različnih razlogov preko drugih poti vnosa hrane ne moremo pokriti energijskih in hranilnih potreb bolnika, ali pri hospitaliziranih afagičnih bolnikih, pri katerih črevo sicer deluje, v kontekstu dohranjevanja.

Priporočeni energijski vnos je vsaj 30 – 35 kcal/kg telesne mase. Potrebe po energijskem vnosu se lahko zvišajo med zdravljenjem, zato je potrebno ves čas zdravljenja prilagajati energijski vnos.

Priporočeni beljakovinski vnos je 1,2 – 1,5 g/kg telesne mase. Med zdravljenjem so lahko potrebe po beljakovinah zvišane, zato je takrat potrebno ustrezno prilagoditi vnos.

V prehransko obravnavo je potrebno vključiti presejanje na kaheksijo, po potrebi tudi njeno ustrezno zdravljenje. Uporaba EPA in arginina modulira vnetni odziv tako, da je manj izražen ter prispeva k stabilizaciji telesne mase.

Primarno podhranjeni bolniki pred prvim zdravljenjem potrebujejo individualno naravnano prehransko podporo (10-14 dni), tudi če je zaradi tega potrebno odložiti elektivni operativni poseg. Priporočila se preoperativno zaužitje ogljikohidratnih napitkov. Vadba požiranja pred posegom lahko zmanjša stopnjo pooperativne disfagije. Priporočila se zgodnje oralno hranjenje po večjih operativnih posegih zaradi raka na področju vratu in glave, saj je povezano z manj zapleti in krajšim časom hospitalizacije. Pri bolnikih, kjer zgodnje oralno hranjenje ni možno, se priporočila hranjenje po hranilni cevki v prvih 24 urah.

Med radio(kemo)terapijo se prehransko stanje pacienta oceni 1x na teden. 17% bolnikov na radikalnem obsevanju zaradi rakov glave in vratu bo imelo potrebo po hospitalnem urejanju akutnih prehranskih zapletov, nastalih med zdravljenjem. Aktivno iskanje takšnih bolnikov med tedenskimi kontrolami je smiselno. Tudi pri paliativni radioterapiji je potrebna individualno naravnana prehranska intervencija. Pri odločanju o prehranski podpori in terapiji ter načinu hranjenja so v ospredju pričakovanja in želje bolnika.

Za uspešnost prehranske oskrbe med zdravljenjem je pomembna aktivna vključitev bolnikov in njihovih skrbnikov v celoten proces prehranske obravnave, podpore in terapije.

Literatura

1. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997; 19(5):419–425.
2. Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional Issues in Head and Neck Cancer Patients. *Healthcare (Basel)*. 2020 Apr 17;8(2):102. doi: 10.3390/healthcare8020102
3. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care* 1999;8:133–6.

4. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer--prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. *Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1675-83.
5. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck*. 2010;32(3):290-300.
6. Couch ME, Dittus K, Toth MJ, Willis MS, Guttridge DC, George JR, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck*. 2015;37(4):594-604.
7. Argiris A., Li Y., Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. An analysis of two eastern cooperative oncology group randomized trials. *Cancer*. 2004;101: 2222-29.
8. Nguyen T., Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer*. 2002;95:553-62.
9. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S32-S40.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
11. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition*. 2020;69:110548. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.028.
12. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;71(11):1853-60.
13. Lin MC, Shueng PW, Chang WK, Mu-Hsin Chang P, Feng HC, Yang MH, Lou PJ. Consensus and clinical recommendations for nutritional intervention for head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Taiwan. *Oral Oncol*. 2018;81:16-21.
14. Gill A, Farwell DG, Moore MG. Nutrition and Perioperative Care for the Patient with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018 Nov;30(4):411-20.
15. Gill A, Givi B, Moore MG. AHS Series - Do you know your guidelines?: Assessment and management of malnutrition in patients with head and neck cancer: Review of the NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines). *Head Neck*. 2019;41(3):577-83.
16. Giles KH, Kubrak C, Baracos VE, Olson K, Mazurak VC. Recommended European Society of Parenteral and Enteral Nutrition protein and energy intakes and weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38(8):1248-57.
17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr*. 2017; 36:11-48.
18. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913.
19. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. 2015 Jan 5;7(1):265-76.

20. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017 ;36(3):623-50.
21. Anakapu K, Wilson M, Findlay M, Brown T, Bauer J. Nutritional outcomes in patients undergoing transoral robotic surgery for head and neck cancers compared to conventional open surgery. Systematic review. *Head Neck.* 2022 Jan;44(1):238-253.
22. Cantwell LA, Fahy E, Walters ER, Patterson JM. Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2022 Aug 1. doi: 10.1007/s00520-022-07239-4.
23. Hiatt JS, Brown TE, Banks M, Lewis CA, Bauer J. Patient and carer experience of nutrition care throughout treatment for head and neck cancer: a systematic qualitative review and thematic synthesis. *Support Care Cancer.* 2020 Dec;28(12):5633-47.
24. Martinovic D, Tokic D, Puizina Mladinic E, Usljebrka M, Kadic S, Lesin A, et al. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer-A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2023 Apr 13;15(8):1864.
25. Fahy E, Brooker RC, Fleming JC, Patterson JM. A review of unplanned admissions in head and neck cancer patients undergoing oncological treatment. *Support Care Cancer.* 2023;31(6):328.
26. Leis C, Arthur AE, Chen X, Greene MW, Frugé AD. Systematic Review of Nutrition Interventions to Improve Short Term Outcomes in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 29;15(3):822.
27. Roche KF, Bower KL, Collier B, Neel D, Esry L. When Should the Appropriateness of PEG be Questioned? *Curr Gastroenterol Rep.* 2023 Jan;25(1):13–9.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Vloga prehranske obravnave pri zdravljenju bolnikov z rakom glave in vratu

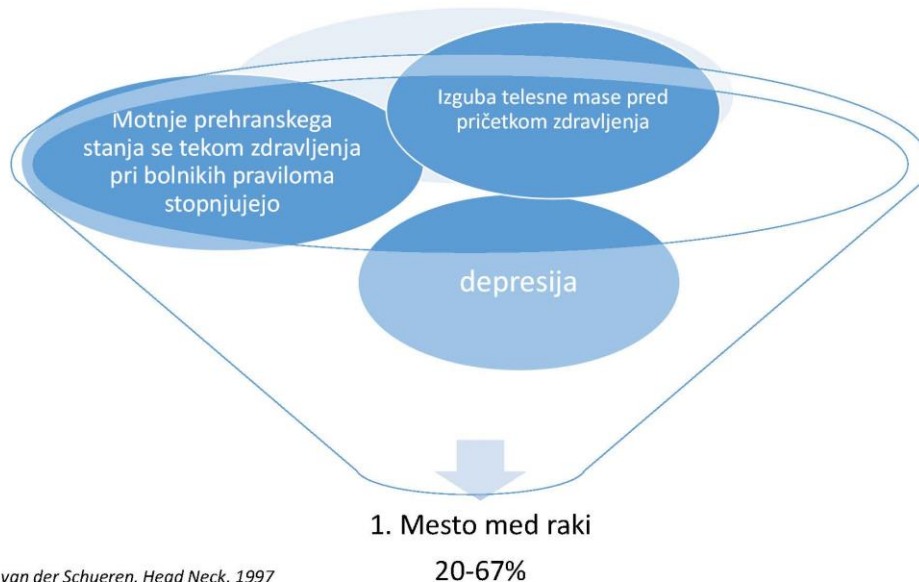
Nada Rotovnik Kozjek

Luka Puzigača

VSEBINA

1. Velikost zdravstvenega problema
2. „Sindrom glava vrat“
3. Pregled literature - Klinična vprašanja
4. Zaključek

Prehransko stanje bolnika za rakom glave in vratu vpliva na učinkovitost zdravljenja in preživetje!



van Bokhorst-de van der Schueren, *Head Neck*, 1997
Bozzetti *Healthcare (Basel)*, 2020
Lees J. *Eur J Cancer Care*
Jager-Wittenaar, *Support Care Cancer*, 2011
Kubrak C, *Head Neck*, 2010

Why do Patients with Weight Loss have a Worse Outcome when Undergoing Chemotherapy for Gastrointestinal Malignancies?

Andreyev et al, *Eur J Cancer*, 1998

- **Izguba TM** → krajši čas brez zapletov ($P < 0.0001$)
krajše celokupno preživetje ($P < 0.0001$),
zmanjšan odziv na zdravljenje ($P = 0.006$),
kvaliteta življenja quality of life ($P < 0.0001$)
performance status ($P < 0.0001$).
- Izguba telesne mase ob ugotovitvi bolezni je bila neodvisna prognostična variabla (hazard ratio = 1.43).
- Bolniki pri katerih se je izguba telesne mase prenehala so imeli boljše splošno preživetje 15.7 mes Vs 8.1 mes ($P = 0.0004$).

Sindrom glava vrat

<i>Tumorski dejavniki:</i> prizadetost oralne poti za vnos hrane, disfagija
<i>Dejavniki, odvisni od pacienta:</i> vedenjske spremembe, pomanjkanje volje, obnemoglost, sarkopenija, slabo zobovje, socialni in kulturni dejavniki
<i>Kaheksija:</i> anoreksija, izguba telesne mase, katabolizem
<i>Sopojavi zdravljenja rakaste bolezni:</i> stomatitis, mukozitis, kserostomija, odinofagija, trizmus, navzea, bruhanje, driska

Couch ME, Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. Head Neck. 2015

Ljudje, ki zbolijo za rakom in izgubijo 10% ali več telesne mase, ne živijo enako dolgo kot tisti z enakimi raki, v podobnem stadiju, ki ostanejo dobro prehranjeni

(DeWys 1980, Ottery 1995, Fearon et al 2001...)

! velja tudi za BOLNIKE Z PREKOMERNO TELESNO MASO

Kolikšna izguba telesne MASE je klinično pomembna?

✓ **10% telesne MASE pred boleznijo**

✓ **Izguba tt 2.5 Kg v 6 – 8 tednih**

Fearon et al, JCO, 2006

“The poor prognosis cancer types studied, where progressive & symptomatic wt loss is the norm, stabilization of additional wt loss & even a small wt gain of 1 – 2 kg is likely to be clinically important to pts”

Citak, E., Tulek, Z. & Uzel, O. Nutritional status in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer* 27, 239–247 (2019).

242

Support Care Cancer (2019) 27:239–247

Table 2 Nutrition-related characteristics, anthropometric, and laboratory parameters over time ($n = 54$)

Characteristics ^a	Baseline		At the EORT		1 month after EORT		3 months after EORT		Cochran's Q	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
No. of malnourished patients (according to PG-SGA)	5	9.3	40	74.1	5	9.3	1	1.9	94.559	<0.001
Mean scores of PG-SGA ^b	4.7	–	13.9	–	5.8	–	3.0	–	107.755	<0.001
Way of nutrition										
Oral normal	47	87.0	19	35.2	50	92.6	53	98.1	75.769	<0.001
Supplementation (oral/enteral)	7	13.0	35	64.8	4	7.4	1	1.9		
Food intake (% of meals)										
> 50%	52	96.3	21	38.9	51	94.5	54	100.0	85.500	<0.001
< 50%	2	3.7	33	61.1	3	5.6	–	–		
Anthropometrics ^b										
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	χ^2	p
Weight (kg)	71.65 ± 15.46	68.30 ± 14.99	68.92 ± 15.19	70.54 ± 15.05	44.187	<0.001				
BMI (kg/m ²)	25.03 ± 4.84	24.02 ± 4.49	24.20 ± 4.56	24.56 ± 4.65	39.923	<0.001				
TSF (mm)	21.79 ± 4.47	21.31 ± 3.98	21.50 ± 3.93	21.81 ± 4.00	15.997	0.001				
MUAC (cm)	27.42 ± 3.41	26.64 ± 3.26	26.79 ± 3.48	26.94 ± 3.27	18.654	<0.001				
MAMA (cm ²)	24.77 ± 9.94	22.68 ± 9.14	23.04 ± 10.16	23.13 ± 9.55	10.510	0.015				
Laboratory measures ^b										
Total protein (mg/dl)	6.97 ± 0.65	6.50 ± 0.68	6.88 ± 0.50	7.00 ± 0.54	50.884	<0.001				
Albumin (mg/dl)	3.62 ± 0.42	3.41 ± 0.35	3.69 ± 0.34	3.78 ± 0.49	68.371	<0.001				

^a Cochran's Q test was used to compare percentages of the same group at different times and McNemar test was used for further analysis; ^b Friedman analysis of variance test was used to compare averages of the same group at different times and Wilcoxon's signed rank test was used for further analysis. (BMI body mass index, TSF triceps skinfold thickness, MUAC mid-upper arm circumference, MAMA mid-arm muscle area)



„KLINIČNI POTEK... PODHRANJENOSTI“

- Napredovali rak
- RT-KT
- Toksičnost terapije bistveno bolj izražena pri podhranjenih bolnikih – začaran krog
- Antropometrični in lab rezultati korelirajo s podhranjenostjo
- Uživanje samo običajne hrane
- Profilaktični PEG pri zelo podhranjenih ne izboljša prehranskega stanja...

Citak, Support Care Cancer, 2019



Kako pristopimo k problemu?

Priporočila, smernice, pregledni članki



Odgovori na klinična vprašanja

Kako prepoznamo podhranejnega bolnika?

Klinična pot

- Presejanje na prehransko ogroženost **in/ali** preko kliničnega pregleda, že pred začetkom zdravljenja.
- Obvezno je presejanje na prehransko ogroženost z validiranimi orodji ob postavitvi diagnoze (npr. NRS 2002, MNA, SGA).
- Presejanje redno izvajamo v smiselnih intervalih tudi do 3 mesece po zaključenem zdravljenju.
- V prehransko obravnavo je potrebno vključiti presejanje na kaheksijo, po potrebi tudi njeno ustrezno zdravljenje → Uporaba EPA in arginina modulira vnetni odziv tako, da je manj izražen ter prispeva k stabilizaciji telesne mase.

Integracija klinične prehrane v zdravstveno obravnavo pacientov

- Ocena prehranskega stanja bolnika je del kliničnega pregleda
- Prehransko ogroženega bolnika **prepoznamo preko specifičnih simptomov** (anoreksija, motnje požiranja, oslabelost, zmanjšanje zmogljivosti) in **znakov** (shujšan videz, nedavna izguba telesne mase, vidna izguba mišične in maščobne mase).
- ***Bolnike, ki niso prehransko ogroženi, seznanimo z pomenom dobrega prehranskega stanja za potek zdravljenja in osnovnimi izhodišči ustrezne prehrane med zdravljenjem.***
- **Med radio(kemo)terapijo se prehransko stanje pacienta oceni 1x na teden.** 17% bolnikov na radikalnem obsevanju zaradi rakov glave in vratu bo imelo potrebo po hospitalnem urejanju akutnih prehranskih zapletov, nastalih med zdravljenjem.
- **Aktivno iskanje takšnih bolnikov med tedenskimi kontrolami** je smiselno. Tudi pri paliativni radio-kemoterapiji je potrebna individualno naravnana prehranska intervencija. Pri odločanju o prehranski podpori in terapiji ter načinu hranjenja so v ospredju pričakovanja in želje bolnika.

Predoperativna priprava

- Primarno podhranjeni bolniki pred prvim zdravljenjem potrebujejo individualno naravnano prehransko podporo (10-14 dni), tudi če je zaradi tega potrebno odložiti elektivni operativni poseg.
- Priporoča se preoperativno zaužitje ogljikohidratnih napitkov.
- Vadba požiranja pred posegom lahko zmanjša stopnjo po-operativne disfagije.

Po operativnem posegu

- Priporoča se zgodnje oralno hranjenje po večjih operativnih posegih zaradi raka na področju vratu in glave, saj je povezano z manj zapleti in krajšim časom hospitalizacije.
- Pri bolnikih, kjer zgodnje oralno hranjenje ni možno, se priporoča hranjenje po hranilni cevki v prvih 24 urah.
- Pri podhranjenih bolnikih, ki niso zmožni hranjenja preko prebavil, je potrebna PP
- Zgodnje oralno hranjenje po totalni laringektomiji od 1-7 dneva je povezano z manj zapleti (fistule) in krajšim časom hospitalizacije, kot če se prične oralno hranjenje po > 7dneh po operativnem posegu.
- Prehranska obravnava pacientov naj traja **še 3 mesece po prenehanju zdravljenja** oziroma dokler imajo prisotne motnje prehranskega stanja.
- Redne kontrole funkcije požiranja

Kdo prehransko ogrožene bolnike obravnava?

- **Tim za klinično prehrano** je multidisciplinarna skupina strokovnjakov (zdravnik, dietetik, DMS, po potrebi farmacevt, psiholog, fizioterapevt/kineziolog) z dodatnimi znanji klinične prehrane, ki je vključen v multidisciplinarno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu tekom celotnega zdravljenja
- **Vse prehransko ogrožene bolnike je potrebno takoj napotiti na individualno prehransko obravnavo.** Vnos hrane je potrebno prilagoditi bolnikovim potrebam, praviloma se dodajajo tudi oralna prehranska dopolnila (OPD).
- **Tudi pri simptomatsko naravnani paliativni radio-kemoterapiji je potrebna individualno naravnana prehranska intervencija.** Pri odločanju o prehranski podpori in terapiji ter načinu hranjenja so v ospredju pričakovanja in želje bolnika

Medicinska prehrana

- Kadar prehransko prilaganje ne zadošča in črevo deluje, se uvede **enteralno prehrano po sondi ali stomi**. Kadar bolnik potrebuje hranjenje po želodčni cevki >4 tedne je potrebna formacija gastrostome. Profilaktična vstavitvev gastrostome vsem bolnikom ni smiselna.
- **Parenteralno pot vnosa** prehrane uporabimo takrat, kadar zaradi različnih razlogov preko drugih poti vnosa hrane, ne moremo pokriti energijskih in hranilnih potreb bolnika, ali pri hospitaliziranih afagičnih bolnikih, pri katerih črevo sicer deluje, v kontekstu dohranjevanja.

Energijske in hranilne potrebe

- Priporočeni energijski vnos je vsaj 30 – 35 kcal/kg telesne mase. Potrebe po energijskem vnosu se lahko zvišajo med zdravljenjem, zato je potrebno ves čas zdravljenja prilagajati energijski vnos.
- Priporočeni beljakovinski vnos je 1,2 – 1,5 g/kg telesne mase. Med zdravljenjem so lahko potrebe po beljakovinah zvišane, zato je takrat potrebno ustrezno prilagoditi vnos.



- Za uspešnost prehranske oskrbe med zdravljenjem pomembna aktivna vključitev bolnikov in njihovih skrbnikov v celoten proces prehranske obravnave, podpore in terapije.

Literatura

1. van Balkhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Sauerwein HP, Kulk DJ, Smeets GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997; 19(5):419-425.
2. Bozzetti F, Cotonigi P. Nutritional issues in Head and Neck Cancer Patients. *Healthcare (Basel)*. 2020 Apr 17;8(2):102. doi: 10.3390/healthcare8020102
3. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care*. 1999;8:133-6.
4. Jäger-Wittenaar H, Dijkstra PU, Visiok A, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer—prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. *Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1675-83.
5. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck*. 2010;32(3):290-300.
6. Couch ME, Dimas K, Toth M, Willis MS, Guttridge DC, George JR, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck*. 2015;37(4):594-604.
7. Argüés A., Li Y., Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. An analysis of two eastern cooperative oncology group randomized trials. *Cancer*. 2004;101: 2222-29.
8. Nguyen T., Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer*. 2002;95:553-62.
9. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donalson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(52):532-540.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
11. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition*. 2020;89:110548. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.028.
12. Alshadwi A, Naderahm M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BI. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;71(11):1853-60.
13. Lin MC, Shuang PW, Chang WK, Mu-Hsin Chang P, Feng HC, Yang MH, Lou P. Consensus and clinical recommendations for nutritional intervention for head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Taiwan. *Oral Oncol*. 2018;81:16-21.
14. Gill A, Farwell DG, Moore MG. Nutrition and Perioperative Care for the Patient with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018 Nov;30(4):411-20.
15. Gill A, GM B, Moore MG. AHSN Series - Do you know your guidelines? Assessment and management of malnutrition in patients with head and neck cancer: Review of the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Head Neck*. 2019;41(3):577-83.
16. Gilles KH, Kubrak C, Baracos VE, Olson K, Mazurak VC. Recommended European Society of Parenteral and Enteral Nutrition protein and energy intakes and weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38(8):1248-57.
17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelémy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36:11-48.
18. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelémy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2998-913.
19. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. 2015 Jan 5;7(1):265-76.
20. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017; 36(3):623-50.
21. Anakapu K, Wilson M, Findlay M, Brown T, Bauer J. Nutritional outcomes in patients undergoing transoral robotic surgery for head and neck cancers compared to conventional open surgery: Systematic review. *Head Neck*. 2022 Jan;44(1):238-253.
22. Cantwell LA, Fahy E, Walters ER, Patterson JM. Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2022 Aug 1. doi: 10.1007/s00520-022-07239-4.
23. Hiatt JS, Brown TE, Banks M, Lewis CA, Bauer J. Patient and carer experience of nutrition care throughout treatment for head and neck cancer: a systematic qualitative review and thematic synthesis. *Support Care Cancer*. 2020 Dec;28(12):5633-47.
24. Martinovic D, Tokic D, Puzina Mladinic E, Udjebirka M, Kadic S, Levin A, et al. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023 Apr 13;15(8):1864.
25. Fahy E, Brocker RC, Fleming JC, Patterson JM. A review of unplanned admissions in head and neck cancer patients undergoing oncological treatment. *Support Care Cancer*. 2023;31(6):328.
26. Lees C, Arbur AE, Chen X, Greene MW, Frugé AD. Systematic Review of Nutrition Interventions to Improve Short Term Outcomes in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 29;15(3):822.
27. Roche KG, Bower KL, Collier B, Neal D, Ery L. When Should the Appropriateness of PEG be Questioned? *Curr Gastroenterol Rep*. 2023 Jan;25(1):13-9.

Problem?

“.... it is almost astonishing to find that health professionals in a modern society are incapable of providing one of the basics of care – the provision of food”

*Ljungqvist O
Clin Nutr 2002; 21(6)449*

• OSKRBA ZOBOVJA PRED, MED IN PO ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU

Jana Krapež, dr. dent. med., spec. zobnih bolezni in endodontije

Kristina Pavlova, dr. dent. med., spec. zobnih bolezni in endodontije

Red. prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med., spec. zobnih bolezni in endodontije

Zdravljenje raka glave in vratu (RGV) je običajno multidisciplinarno, največkrat je potreben operativni poseg, obsevanje in sistemska terapija; večina bolnikov pa ima številne in doživljenjske stranske učinke v ustni votlini. Obsevanje poleg rakavega tkiva poškoduje tudi zdrava tkiva, kot so žleze slinavke, ustna sluznica in zobje. Več kot 90 % bolnikov med obsevanjem ima stranske učinke, med njimi so težko obvladljiva stanja, kot so poobsevalni karies (PK) in osteoradionekroza (ORN). Poobsevalni karies je neželen stranski učinek pri zdravljenju RGV, ki se začne pojavljati od 6 do 12 mesecev po obsevanju; od običajnega kariesa se razlikuje predvsem po hitrem napredovanju in mestih, na katerih se pojavlja. Najpogosteje opazamo luščenje (delaminacijo) sklenine v področju zobnih vratov ter vrškov in incizalnih robov. Na zobeh se pojavijo tudi vzdolžne poke sklenine. Karies nato običajno hitro napreduje v cirkularni cervikalni karies, ki vodi do odloma celotne zobne krone (dekoronacija). Nekroza in gangrena zobne pulpe lahko nato napredujeta v periapikalni parodontitis in tudi v ORN.

Zdravljenje ORN je dolgotrajno in v večini primerov neuspešno. Vključuje dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki, terapije s hiperbarično oksigenacijo in operativnimi posegi v splošni anesteziji z dolgimi hospitalizacijami. Napredovala ORN zahteva resekcijo čeljustnic. Bolniki imajo močne bolečine in kakovost življenja je bistveno okrnjena, zato je preprečevanje vzroka, torej preprečevanje zobnega kariesa, tako pomembno.

Tako kratkoročne kot dolgoročne posledice zdravljenja pomembno vplivajo na splošno zdravje in kakovost življenja, zato narekujejo individualno prilagojeno zobozdravstveno obravnavo bolnika. Namen zobozdravstvene obravnave bolnikov z RGV je preprečevanje zapletov v ustni votlini po obsevanju in zagotavljanje dobre kakovosti življenja po končanem zdravljenju. Zaradi priprave ustne votline na zdravljenje raka se ne sme zakasniti začetek obsevanja pri bolniku, istočasno pa moramo zagotoviti, da bo bolnik imel čim manj težav po koncu zdravljenja.

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z RGV v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem, dopolnjujejo *Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji* in hkrati upoštevajo obstoječe zmožnosti slovenskega zdravstvenega sistema. Nedavno so bila posodobljena in objavljena v reviji *Onkologija*. Izhajajo iz dejstva, da so rezultati zdravljenja dokazljivo boljši, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana oziroma omejena na specializirane multidisciplinarne time z izkušnjami, ki vključujejo tudi zobozdravnike. Zobozdravstvena oskrba bolnikov z RGV poteka na vseh treh zdravstvenih ravneh (primarni, sekundarni in terciarni).

Cilj je zagotoviti zobozdravstveno obravnavo vseh bolnikov z RGV v Sloveniji, zmanjšati in preprečiti posledice obsevanja ustne votline in omogočiti lažjo fizično in psihično povrnitev zdravja.

ŠOLA RAKOV GLAVE IN VRATU

Onkološki inštitut Ljubljana, 2. december 2022

13:30-13:45 **Oskrba zobovja pred, med in po onkološkem zdravljenju**
Jana Krapež, dr. dent. med.

CENTER ZA ZOBNE BOLEZNI IN ENDODONTIJO STOMATOLOŠKE KLINIKE UKC LJUBLJANA
VODJA: PROF. DR. ALEŠ FIDLER, DR.DENT.MED., SPEC.

ZOBOZDRAVSTVENA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU ZDRAVLJENEGA Z OBSEVANJEM – PROJEKT 2017-2022

CENTER ZA ZOBNE BOLEZNI IN ENDODONTIJO STOMATOLOŠKE KLINIKE UKC LJUBLJANA

VODJA: PROF. DR. ALEŠ FIDLER, DR.DENT.MED., SPEC.

PREDSTAVITEV: JANA KRAPEŽ, DR.DENT.MED., SPEC.

št. napotnice
26293817

NAPOTNICA

1. OVAJILEC
 ŠTETSKA ZDRAVNA DEJAVNOST
 (Ime in priimek)

2. ZDRAVNIK
 ODBIJA NAP NADOMESTI NAPOTIŠKA
 (Ime in priimek)

3. ZAVAROVANA OSEBA
ZZS številka
 (Ime in priimek)

4. NAPOTNICA
 ŠTETSKA ZDRAVNA DEJAVNOST
 ŠTEVILKA ZDRAVNIKA
 1. VILKARSTVO
 2. ČIŠČENJE
 3. PREDPREJEMNA
 4. PREGLED V OČESNI
 5. DODATNA POMOČ
 6. DODATNA POMOČ
 7. DODATNA POMOČ
 8. DODATNA POMOČ
 9. DODATNA POMOČ
 10. DODATNA POMOČ
 11. DODATNA POMOČ
 12. DODATNA POMOČ
 13. DODATNA POMOČ
 14. DODATNA POMOČ
 15. DODATNA POMOČ
 16. DODATNA POMOČ
 17. DODATNA POMOČ
 18. DODATNA POMOČ
 19. DODATNA POMOČ
 20. DODATNA POMOČ
 21. DODATNA POMOČ
 22. DODATNA POMOČ
 23. DODATNA POMOČ
 24. DODATNA POMOČ
 25. DODATNA POMOČ
 26. DODATNA POMOČ
 27. DODATNA POMOČ
 28. DODATNA POMOČ
 29. DODATNA POMOČ
 30. DODATNA POMOČ
 31. DODATNA POMOČ
 32. DODATNA POMOČ
 33. DODATNA POMOČ
 34. DODATNA POMOČ
 35. DODATNA POMOČ
 36. DODATNA POMOČ
 37. DODATNA POMOČ
 38. DODATNA POMOČ
 39. DODATNA POMOČ
 40. DODATNA POMOČ
 41. DODATNA POMOČ
 42. DODATNA POMOČ
 43. DODATNA POMOČ
 44. DODATNA POMOČ
 45. DODATNA POMOČ
 46. DODATNA POMOČ
 47. DODATNA POMOČ
 48. DODATNA POMOČ
 49. DODATNA POMOČ
 50. DODATNA POMOČ
 51. DODATNA POMOČ
 52. DODATNA POMOČ
 53. DODATNA POMOČ
 54. DODATNA POMOČ
 55. DODATNA POMOČ
 56. DODATNA POMOČ
 57. DODATNA POMOČ
 58. DODATNA POMOČ
 59. DODATNA POMOČ
 60. DODATNA POMOČ
 61. DODATNA POMOČ
 62. DODATNA POMOČ
 63. DODATNA POMOČ
 64. DODATNA POMOČ
 65. DODATNA POMOČ
 66. DODATNA POMOČ
 67. DODATNA POMOČ
 68. DODATNA POMOČ
 69. DODATNA POMOČ
 70. DODATNA POMOČ
 71. DODATNA POMOČ
 72. DODATNA POMOČ
 73. DODATNA POMOČ
 74. DODATNA POMOČ
 75. DODATNA POMOČ
 76. DODATNA POMOČ
 77. DODATNA POMOČ
 78. DODATNA POMOČ
 79. DODATNA POMOČ
 80. DODATNA POMOČ
 81. DODATNA POMOČ
 82. DODATNA POMOČ
 83. DODATNA POMOČ
 84. DODATNA POMOČ
 85. DODATNA POMOČ
 86. DODATNA POMOČ
 87. DODATNA POMOČ
 88. DODATNA POMOČ
 89. DODATNA POMOČ
 90. DODATNA POMOČ
 91. DODATNA POMOČ
 92. DODATNA POMOČ
 93. DODATNA POMOČ
 94. DODATNA POMOČ
 95. DODATNA POMOČ
 96. DODATNA POMOČ
 97. DODATNA POMOČ
 98. DODATNA POMOČ
 99. DODATNA POMOČ
 100. DODATNA POMOČ

stopnja
 najnižja

STOMATOLOŠKA KLINIKA

VRSTA SPECIALIZIRANOSTI
 (Ime in priimek)

VRSTA
 kraj datum napotni zdravnik

26293817

Področja dentalne medicine






- 1-Center za ustne bolezni in parodontologijo (CUBP)
- 2-Center za otroško in prevetivno zobozdravstvo
- 3-Center za zobno in čeljustno ortopedijo
- 4-Center za stomatološko protetiko
- 5-Center za zobne bolezni in endodontijo (CZBE)

6-Klinični oddelek za maksilo-facialno in oralno kirurgijo (Kirurška klinika)



Iskalnik – UKCLJ STOMATOLOŠKA KLINIKA



[https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/stomatol
oska_klinika](https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/stomatoloska_klinika)

The screenshot shows the website for the Stomatološka klinika at UKCLJ. The header includes the university logo and navigation tabs: PACIENTI IN OBISKOVALCI, STROKOVNA JAVNOST, and O USTANOVNI. The main content area is titled 'STOMATOLOŠKA KLINIKA' and lists various services and contact information. A sidebar on the right contains a 'VIZITKA' section with a photo of the clinic and contact details for the director and a medical assistant.

Iskalnik – UKCLJ KO ZA MAKSILO-FACIALNO IN ORALNO KIRURGIJO



[https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti
in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/kirurska
klinika/ko_za_maksilofacialno_in_oralno_k
irurgijo/narocanje_in_obiski](https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/kirurska_klinika/ko_za_maksilofacialno_in_oralno_kirurgijo/narocanje_in_obiski)

The screenshot shows the website for the Kirurška klinika at UKCLJ, specifically the page for maxillofacial and oral surgery. The header includes the university logo and navigation tabs. The main content area is titled 'KLINIČNI ODDELEK ZA MAKSILOFACIALNO IN ORALNO KIRURGIJO' and provides information about the department's services and contact details. A sidebar on the right contains a 'VIZITKA' section with a photo of the clinic and contact details for the head of the department and a medical assistant.

Napötitive Stomatološka klinika ali osebni zobozdravnik?

Napötitive bolnika za UKC ali k osebni zdravniku?

Vzdrževanje zdravih zobnih tkiv ter dobra ustna higiena sta **POMEMBNEJŠA** kot antibiotična zaščita ob posegih v ustni votlini!!!!

16. SIMPOZIJU ZOBNIH BOLEZNI IN ENDODONTIJE BLEJ 17. IN 18.4.2015 Krapež J, Fidler A, Jan J.

NE POZABI

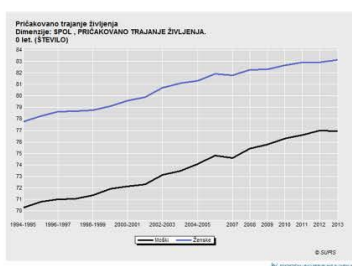
- ✓ Bolnik najbolj poznava svoje psihofizično stanje
- ✓ Kar ne ve, bo vedel njegov zdravnik
- ✓ Najboljši načrt je skupen načrt
- ✓ **ODLIČNA USTNA HIGIENA, VZDRŽEVANO IN DOBRO USTNO ZDRAVJE → MANJ TEŽAV Z USTNIM ZDRAVJEM IN BOLJŠE SISTEMSKO ZDRAVJE**

16. SIMPOZIJU ZOBNIH BOLEZNI IN ENDODONTIJE BLEJ 17. IN 18.4.2015 Krapež J, Fidler A, Jan J.

KATERI BOLNIKI MORAJO IMETI PREGLED NA FOKUSE – ZOBOZDRAVNIŠKI PREGLED?

- KARDIO KRG (pred op)
- TRANSPLANTACIJE (vpis v čakalno vrsto)
- INFEKCIJSKI ENDOKARDITIS (že razvit)
- ONKO (pred začetkom zdravljenja)
- PRED UVEDBO BISFOSFONATOV/ BIOLOŠKIH ZDRAVIL
- ? ZVSADKI ?
- ? PRED DIALIZO ?

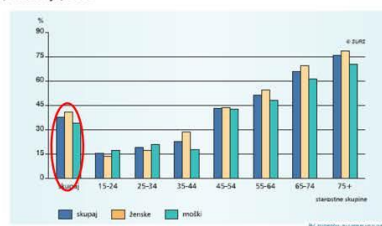
STATISTIČNI PODATKI - PREBIVALSTVO



16. SIMPOZIJU ZOBNIH BOLEZNI IN ENDODONTIJE BLEJ 17. IN 18.4.2015 Krapež J, Fidler A, Jan J.

STATISTIČNI PODATKI - PREBIVALSTVO

Osebe z dolgotrajno boleznijo ali dolgotrajno zdravstveno težavo po starostnih skupinah in spolu, Slovenija, 2007



16. SIMPOZIJU ZOBNIH BOLEZNI IN ENDODONTIJE BLEJ 17. IN 18.4.2015 Krapež J, Fidler A, Jan J.

USTNO ZDRAVJE – STANJE V SLO?

NIJZ Nacionalni inštitut za javno zdravje

Seminar iz kakovosti in varnosti v zobozdravstvu, socialne medicine, higiene, epidemiologije in zdravstvene ekonomike za pripravilnike zdravnikov in zobozdravnikov

Ustno zdravje v RS
janj 2020

Martin Ravli dr. dent. med., spec.
NIJZ OE Murska Sobota

Podatki o ustnem zdravju

Trenutno ni sistematičnega kliničnega zbiranja podatkov o ustnem zdravju.

Poročevalski sistem (serijski pregledi) se je ustavil leta 2000.

Nekatere posamične raziskave o kliničnih kazalnikih UZ ter posamezna vprašanja o stopnji navadah kot del drugih raziskav.

Anketni vprašalnik odnosa do ustnega zdravja – marec 2019
NIJZ

TREND / PROFIL BOLNIKA v bodoče v zobozdravstveni ordinaciji

STAREJŠI,
BOLJ BOLNI

Z VEČ ZOBMI,
S SLABŠIM USTNIM ZDRAVJEM

Zapisnik

1. sestanka glede stomatološke obravnave onkoloških pacientov.

Sestanek je potekal v sredo, 18. 1. 2017 ob 12.00 uri v prostorih morfološkega laboratorija.

Prisotni na sestanku: prof. dr. Brane Zakotnik, dr. med. (spec. onkolog internist), dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med. (spec. onkolog internist), prim. mag. Boris Jančar, dr. med. (spec. onkolog radioterapevt), doc. dr. Milan Kuhar, dr. dent. med. (spec. stomatološke protetike), dr. Jošt Pavčič, dr. med. (spec. ORL), asis. Vojko Didanovič, dr. med. (spec. ma-fa krg), Luka Prodnik, dr. med., dr. dent. med. (spec. ma-fa krg), asis. Tadej Dovšak, dr. med., dr. dent. med. (spec. ma-fa krg), prof. dr. Ksenija Cankar, dr. dent. med. (spec. zobne bolezni, hiperbarična komora), asis. dr. Tanja Tomažević, dr. dent. med. (spec. otroške bolezni), Tatjana Pavlin, dipl. org. menedž. (služba UKCLj za stike z ZZS), asist. Ana Tenyi, dr. dent. med., prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med. (spec. zobne bolezni), asis. Jana Krapež, dr. dent. med. (spec. zobne bolezni), Bojana Zidar, zdr. admin., Valerija Skopec, dipl. med. sestra.

Sestanek je vodila: asis. Jana Krapež, dr. dent. med.

Dnevni red:

1. Ocena stanja
2. Stomatološki pregled z mnenjem pred začetkom zdravljenja
3. Preventivni ukrepi pred, med in po radioterapiji
4. Biofosfonati
5. Sklepi



OSTEORADIONEKROZA

ž, I 1962, Ca buccae, brez zobozdravniškega pregleda pred obsevanjem, 2015

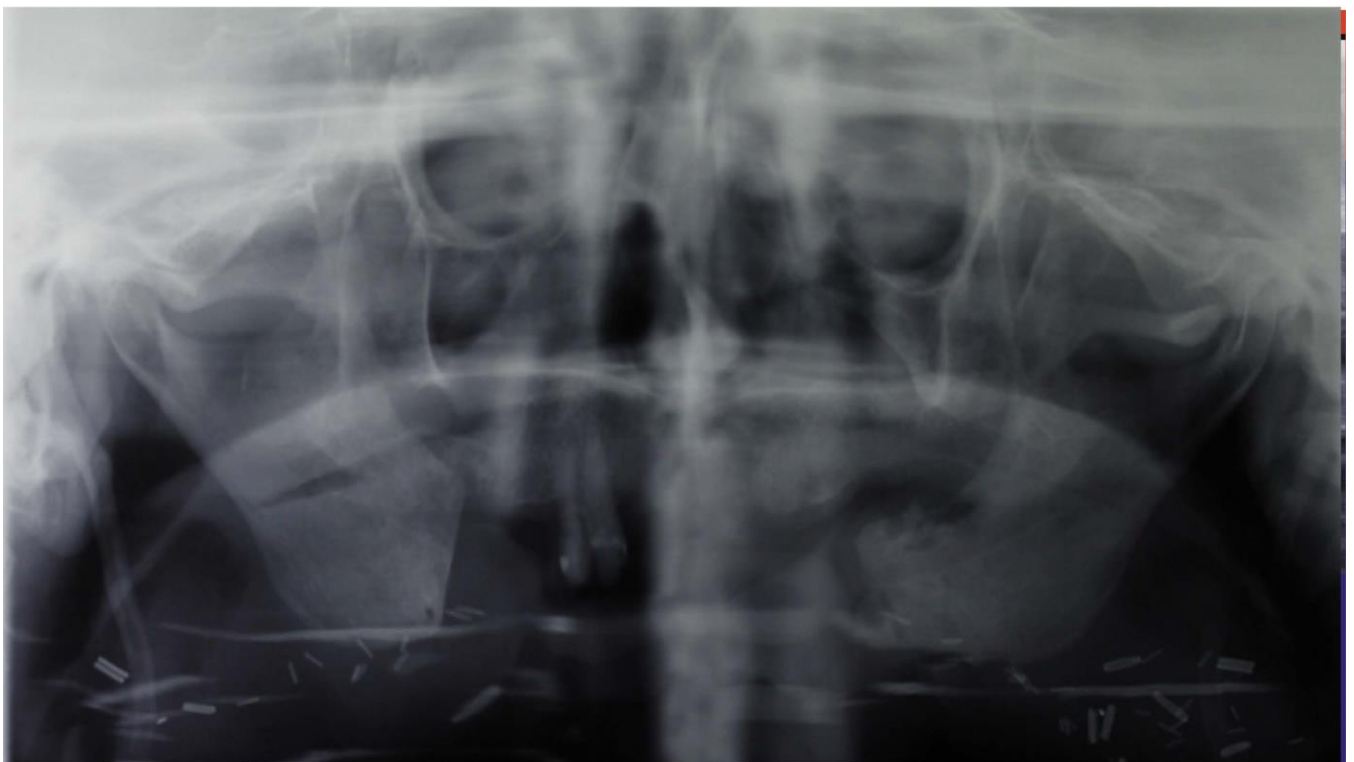


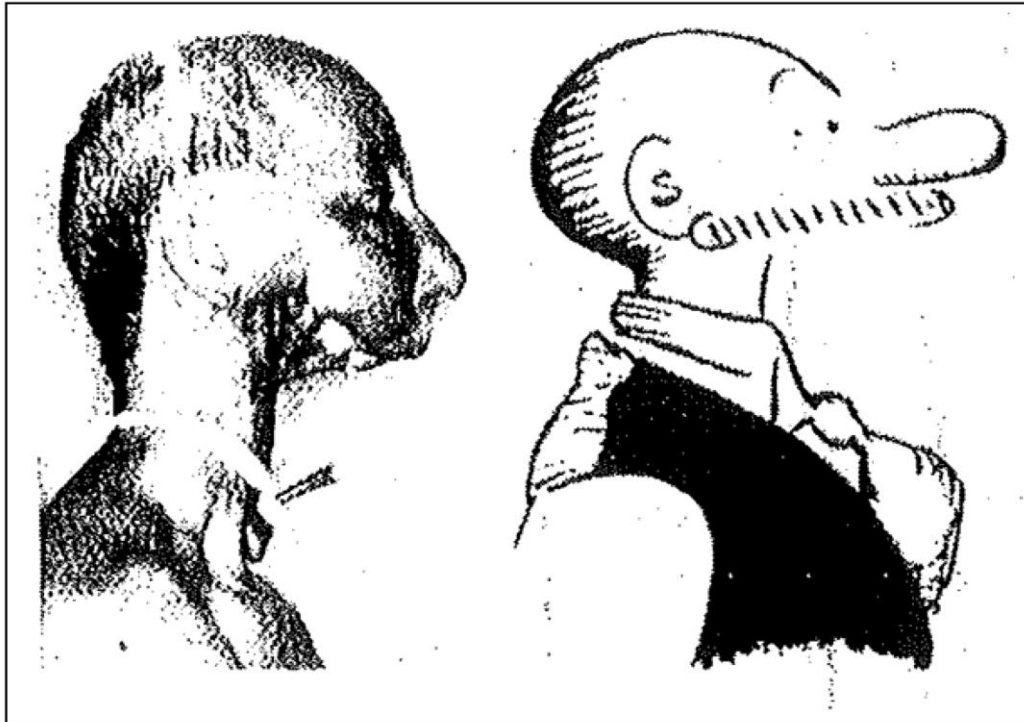


OSTEORADIONEKROZA, op 2019,

ž, I 1962, Ca buccae, brez zobozdravniškega pregleda pred obsevanjem

- PONOVNA KRG – KOSTNI REŽENJ (medenica)
- POST OP KOMPLIKACIJA – KRVAVITEV V TREBUŠNO VOTLINO





RT4

Poobsevalni karies in osteoradioneekroza

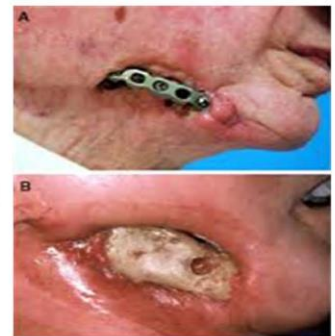
- Direktna poškodba zob
- Indirektna – spremenjeno okolje

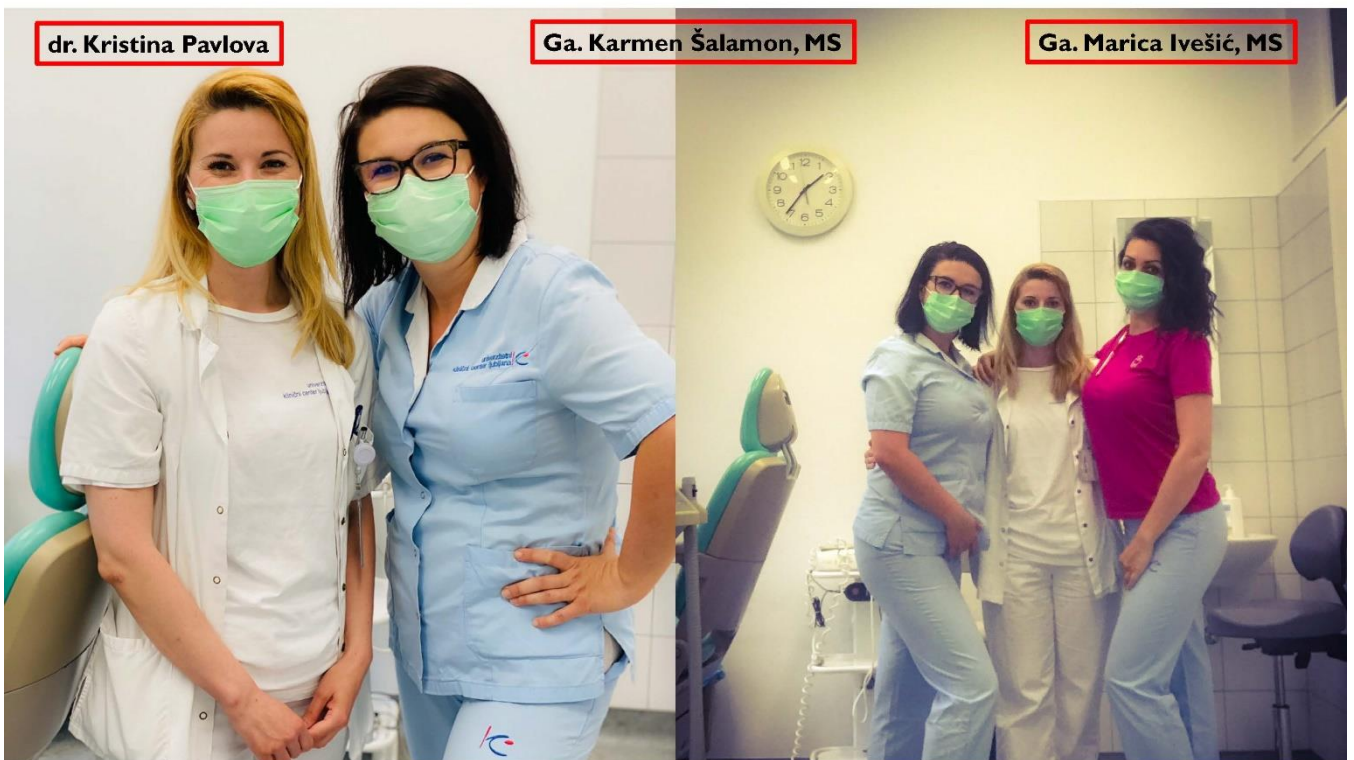


TRAVMA - EX



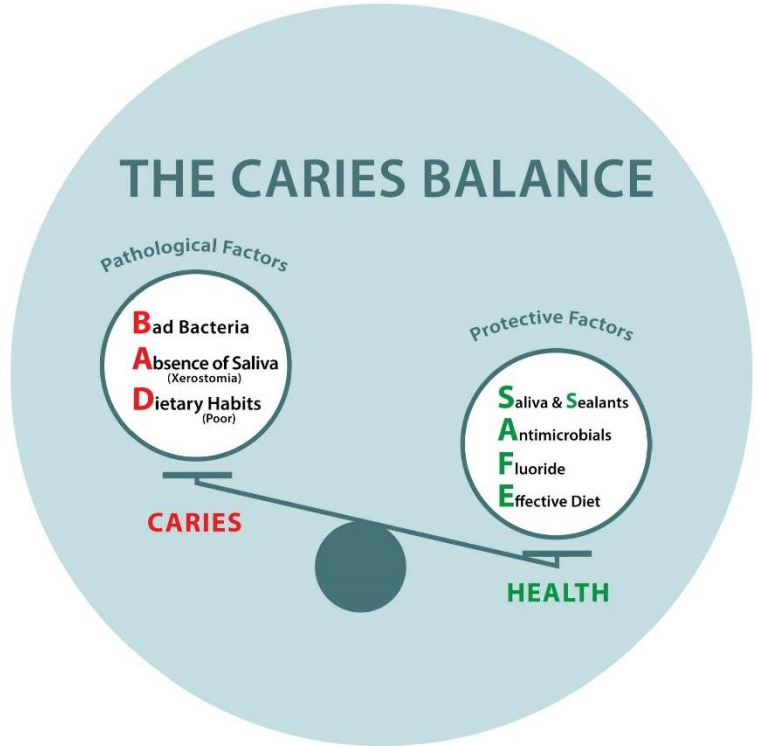
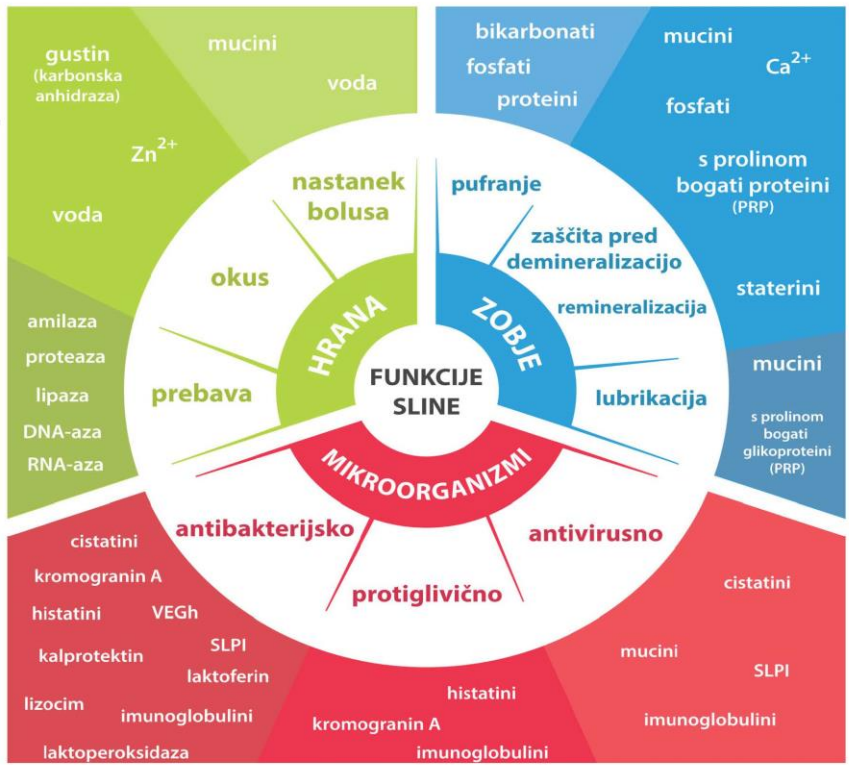
- Neposredna poškodba osteoblastov, osteocitov in osteoklastov
- Postobsevalni progresivni endarteritis hipocelularnost, hipovaskularnost, hipoksija







SLINA



Rakava obolenja lahko zdravimo kirurško, z obsevanjem in z zdravili (kemoterapija). Pri onkološkem zdravljenju lahko pride tudi do uničenja zdravih celic, kot so npr. celice žlez slinavk. Slina je zelo pomembna za zaščito zob in sluznice ustne votline.

Stranski učinki pri zdravljenju raka v ustni votlini so lahko:

- **občutek suhih ust** (kserotomija) – zaradi delne ali popolne izgube sline;
- **poobsevalni karies** – hitro napredujoč karies, ki povzroča bolečine in oteženo prehranjevanje;
- **odmrtnje obsevane kosti** zaradi vnetij (osteodionekroza);
- **vnetje ustne sluznice** (oralni mukozitis), ki povzroča bolečine in oteženo prehranjevanje;
- **omejeno odpiranje ust** (trismus) – ki oteži prehranjevanje in čiščenje zob.

Ukrepj, s katerimi skušamo preprečiti zgoraj naštete stranske učinke, so:

- redni pregledi pri zobozdravniku;
- prilagojena ustna higiena;
- nadomeščanje sline;
- sredstva proti bakterijam, ki povzročajo zobno gnilobo;
- sredstva, ki pospešujejo obnovo zob.

1

NAPOTKI ZA USTNO HIGIENO

ČIŠČENJE ZOB



Uporaba zobne ščetke **najmanj 2–3x na dan**, po možnosti ne takoj po obroku. Po obroku splaknemo usta in vzamemo bonbon ali žvečilni gumi s ksilitolom. Po eni uri sledi ščetkanje.

Uporabljamo mehko ščetko. Za razmeščanje ščetin damo ščetko na vsakih 15–30 sekund pod vročo vodo. Ščetkamo **nežno** – ščetine naj se minimalno upognejo. Predvsem je pomembno ščetkanje med krono zoba in dlesnjo (**med rdečin in belim**), kjer je plaka največ.

Če je ščetka kljub temu pretrda, si lahko pomagamo z vlažno gazo, navito na kazalec.

Po vsaki uporabi očistimo zobno ščetko z raztopino, s katero spiramo ustne sluznice.

NITKANJE



Za čiščenje medzobnih prostorov priporočamo uporabo **nitke**.

Nitko uporabljamo **nežno**, da ne ranimo dlesni. V primeru nespretnosti se ji raje izognemo.

2

ZOBNE PASTE



Uporabljamo **zobne paste s fluoridi** (1450ppm, lahko tudi do 5000ppm), **fluoridne gele v opornicah**, **zobne paste s kalcijevimi in fosfatnimi ioni** (CPP-ACP).

Priporoča se zobne paste brez dodatkov za okus in penjenje (SLS – natrijev lavril sulfat).

ČIŠČENJE USTNIH SLUZNIC



Obloge na ustni sluznici čistimo z vlažnimi **gobicami** ali **mehkimi zloženci**. Priporoča se izpiranje in vlaženje z **ustnimi vodami** na vsake 2–4 ure.

Za izpiranje in vlaženje priporočamo **fiziološko raztopino**, **raztopino sode bikarbone** (2 žlički sode bikarbone in žličko soli na liter vode) in **kamilični čaj**.

Za dodatno zaščito in zadrževanje vlage na sluznicah pa lahko dodamo še **maščobe – žlica olivnega olja** ali **10-odstotni boraks glicerina**.

Odsvetujemo uporabo ustnih vod, ki vsebujejo alkohol ali dražila.

3

<http://www.ohranisvojezobe.si/strokovna-stalisca-szbe/>

Slovensko zdravniško društvo
Sekcija za zobne bolezni in endodontijo


DOMOV ZOBJE IN BOLEZNI ZOB ENDODONTSKO ZDRAVLJENJE SEKCIJA ZA ZBE SZD ISKALNIK ENDODONTOV

Zobozdravniška oskrba bolnika z rakom

Stališče Sekcije za zobne bolezni in endodontijo SZD (2019, mnenje podala as. Jana Krapež, dr. dent. med.).

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije med nami živi že skoraj 100.000 ljudi, ki so kadarkoli

FLUORIDNI GEL


Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
 Direkcija
 Miklošičeva cesta 24
 1507 Ljubljana
 WWW.ZRS.SI

UKC Ljubljana
 Stomatološka klinika, Center za zobne bolezni
 Hrvatski trg 6
 1000 Ljubljana
 Asist. Jana Krapiž, dr.dent.med.
 Prof.dr. Aleš Fidler, dr. dent.med.

Mag. ŽELJKO VALČIČ,
dr.dent.med.

Št. dokumenta: 17101-73/2018-DU6
 Datum: 7.3.2018

ZADEVA: Odgovor Komisije za razvrščanje zdravil na listo na prejeto pobudo Stomatološke klinike, Centra za zobne bolezni UKC Ljubljana za razvrstitev remineralizacijskih sredstev za zobe pri onkoloških bolnikih (rak glave in vratu)

Sploštvani,

Stomatološka klinika je podala pobudo za razvrstitev fluoridnega preparata na listo zdravil za bolnike z rakom glave in vratu, ki so bili zdravljeni z obsevanjem. Ker so po obsevanju zaradi uničitve sluznice brez lasne dlake, so izpostavljeni velikemu tveganju za karies. To ga je potrebno trajno preprečevati s fluoridnimi preparati. Takšen preparat se po večerem pranju zob nanese nanje, ust se ne spirajo več. Klinika daje pobudo za financiranje iz javnih sredstev, ker so ti bolniki večinoma iz socialno najšibkejšega sloja in si kupovanja dragih pripravkov ne morejo privoščiti. Vseh bolnikov z rakom glave in vratu je okrog 250 na leto, a okrog 60 na leto ima še ohranjeno zobovje in potrebujejo trajno fluoridno profilakso.

Skladno z drugim odstavkom 19. Olsne Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS št. 35/2013) ves obveščamo, da je vašo pobudo za razvrstitev remineralizacijskih sredstev za zobe pri onkoloških bolnikih (rak glave in vratu) obravnavala Komisija za razvrščanje zdravil na listo dne 15.2.2018 na svoj 2/2018 redni seji.

SKLEP: Pobudo se sprejma.

Na vmesno listo (V) se razvrsti strokovno najugodnejši fluoridni preparat z naslednje omejitve predpisovanja: Le za preprečevanje kariesa pri bolnikih, ki so bili obsevani zaradi raka glave in vratu. Le pod nadzorom zobozdravnika. Recept lahko predpiše le zobozdravnik.



Recommended toothpaste amounts by age:



VNETJE SLUZNIC (MUKOZITIS)

V primeru, da vseeno pride do vnetja sluznice, **okrepimo vse preventivne ukrepe.**

Bolečino blažimo s sistemskimi analgetiki ali lokalnimi analgetičnimi geli, ki jih predpiše zobozdravnik.

Vnetje blažimo s sistemskimi protivnetnimi zdravili ali lokalnimi geli, ki jih predpiše zobozdravnik.

Obnovo sluznic pospešimo s preparati, ki vsebujejo **pantotensko** ali **hialuronsko kislino**.

PODPORNO ZDRAVLJENJE

Žvečilni gumiji ali bonboni s **ksilitolom** (5–6 g ksilitola razdeljenih na 3–4x dnevno).

Zadostna vlažnost zraka v prostoru, uporaba vlažilcev zraka. **Inhalacija kamiličnih poparkov** za zmehčanje oblog na sluznicah.

Zadosten vnos tekočine, odsvetujemo gazirane pijače, alkohol in vroče pijače.

Hrana naj bo pasirana, mehka in nezačinjena.

Odsvetuje se uživanje alkohola in kajenje.

Ob kemoterapiji se priporoča **lisanje ledenih kock**.

Pri občutku suhih ust svetujemo vlaženje z že omenjenimi ustreznimi vodami ali nadomestki sline (na recept).

DODATNA NAVODILA IN NAPOTKI

Avtorji zloženke:
 Jana Krapež, dr. dent. med., spec.
 Marko Kuralt, dr. dent. med.
 prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med., spec.

Razmnoževanje, kopiranje ali distribuiranje delov ali celote te zloženke **je dovoljeno.**

ZOBOZDRAVNIŠKA OSKRBA BOLNIKA Z RAKOM

PREGLED NAČRT OSKRBA

Slovensko zdravniško društvo
 Sekcija za zobne bolezni in endodontijo

Terapija kserostomije / hiposialije? Samo simptomatska

- Stimuliranje izločanja sline – medikamentozno s pilokarpinom (?)
- Stimuliranje izločanja sline – žvečilka, bonboni
 - brezoba čeljust kisli bonboni
 - z zobmi – ksilitol (xylitol)
- Vlaženje ust – umetni (gel, tekočine..), naravni pripravki (bikarbona, olivno olje, voda)

Ksilitol (xylitol)

- $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$ – “sladkorni alkohol“
- Naravno sladilo – lubje breze
- Sladkorni bolniki-manjši glikemični indeks, preprečevanje ponavljajočih otitisov pri otrocih, raziskave na področju osteoporoze
- Bonboni, žvečilke, zobne paste, ustne vode
- Antikariogeno delovanje – pazi doza!! –



od 4 g do max 10 g 4-5krat na dan,
najboljše po jedi

Terapija kserostomije / hiposialije?

Samo simptomatska

- Stimuliranje izločanja sline – medikamentozno s pilokarpinom (?)
- Stimuliranje izločanja sline – žvečilka, bonboni
 - brezoba čeljust kisli bonboni
 - z zobmi – ksilitol (xylitol)
- Vlaženje ust – umetni (gel, tekočine..), naravni pripravki (bikarbona, olivno olje, voda) – lahko bolj količino, ne pa sestavo



Zdravila za zdravljenje stranskih učinkov onkološkega zdravljenja v ustni votlini - Zdravila na recept (brez doplačila)

zdravilo	nelastniško ime	pakiranje	Razvrstitev	Omejitev predpisovanja	INDIKACIJA
Xylocaine 20 mg/g gel	lidokain	10 tub s 30 g gela	ZZ + Rp (P70) *	Za onkološke bolnike z bolečimi razjedami ustne sluznice.	mukozitis, protibolečinsko
Panthol 120 mg tablete	kalcijev pantotenat	20 tablet	BRp + Rp (P100) *	Samo za onkološke bolnike.	obnova sluznic
Daktarin 20 mg/g oralni gel	mikonazol	tuba s 40 g gela	BRp + Rp (P70)	brez omejitve	proti glivično
Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo	flukonazol	35 ml	Rp (P70)	brez omejitve	proti glivično
Glandosane oralno pršilo, raztopina	umetna slina	50 ml	BRp, Rp (V)	brez omejitve	umetna slina
Elmex gelee 1,25% dentalni gel	natrijev fluorid	215g gela v tubi	BRp, Rp (V)	Le za preprečevanje kariesa pri bolnikih, ki so bili obsevani zaradi raka glave in vratu.	remineralizacijsko sredstvo



TRIZMUS – težko odpiranje ust





ž, I.1991, Ca buccae sin, St. post leucemiam



Ž, I. 1983, Ca glandule parotis





Ž, Ca buccae dex



REPUBLIKA SLOVENIJA
DRŽAVNI ZBOR
Razpisno-dokumentacijski sektor

Zobozdravstvena oskrba onkoloških bolnikov

Primerjalni pregled (PP)

Avtorici: dr. Katarina Žagar
mag. Mojca Pristavec Dogič



RCS
British Society for
Disability and Oral Health
ONCOLOGICAL CARES TO GO

The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and / or Bone Marrow Transplantation

Clinical Guidelines

Updated 2018

The Royal College of Surgeons of England / The
British Society for Disability and Oral Health

5 / 8 146%

Oral radiometry regime

- gars
- raphat 5000 ppm
- lithwash
- enamel expert
- rdvice eg the modified bass technique,
- e system, Saliva orthana, BioXtra, Saliveze,
- bed for dentate patients
- ucralfate.

Neck Cancer Audit 2010 reported that only 8.5% of registered HANC patients had a pre-radiotherapy assessment and that this is likely to be a reflection of a lack of restorative dentists available to the HANC MDT.³ This is far short of the British Association of Head and Neck Oncologists' (BAHNO) recommendation that every patient, not just those planned for

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem

Recommendations for the dental management of adult patients with head and neck cancer in Slovenia treated with radiation therapy

Fidler Aleš¹, Aničin Aleksander¹, Didanovič Vojko¹, Dovšak Tadej¹, Gašpirc Boris¹, Grošelj Aleš¹, Kansky Andrej¹, Koren Matic¹, Krapiž Jana¹, Kuralt Hojka¹, Kuralt Marko¹, Lanišnik Boštjan², Mance Kristan Romana², Pavčič Jošt¹, Prodnik Luka¹, Pukl Peter¹, Ostrc Tadej¹, Kuhar Milan¹, Skalerič Eva¹, Šifrer Robert¹, Skopec Valerija¹, Strojjan Primož¹

KAKO LAHKO PREPREČIMO ALI ZMANJŠAMO STRANSKE UČINKE?

1. Pred obsevanjem – RADIKALNO (priprava pacienta)

- KONZILIJ – kirurg, onkolog radioterapevt, zobozdravnik
- NAČRT - najprej načrt **zdravljenja raka** (in časovni okvir), nato še **načrt za zobe**:

Konzilij –
anamneza,
status, načrt

• STATUS – pregled (patologije zob in obzobnih tkiv)

- plak indeks!!
- odpiranje ust!! (TRIZMUS)
- in ortopan

• Načrt za ekstrakcije, sanacijo, preventivo, izobraževanje

• EKSTRAKCIJE:

Načrt za ekstrakcije

- 1. Vsi zobje v regiji tumorja – med operacijo!!!! (NE EKSTRAHIRA V LOKALU!)
- 2. In njihovi antagonisti:



Načrt za ekstrakcije – 3. SDA

SDA – SHORTENED DENTAL ARCH (koncept skrajšane zobne vrste)

= ekstrakcija vseh kočnikov

= izboljša dostopnost preostalih zob za boljšo higieno in vzdrževanje, zato se izboljša prognoza zob

= vseeno ohranjena dovolj dobra funkcija in estetika

= koncept je utemeljen predvsem pri sistemsko ogroženih bolnikih (tam, kjer pričakuješ, da bo vzdrževanje higiene nemogoče)

Mean case scenarios

I1-3 N0-2b

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

I4 or N2c-3

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Worst case scenarios

I1-3 N0-2b

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

I4 or N2c-3

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

High Risk Int. Risk Low Risk <40

Fig. 2 – Dental dosimetric templates.

skrajšan zobni lok – kot splošno vodilo...



...vseeno ne nujno v vseh primerih, po posvetu med kirurgom, zobozdravnikom in pacientom

Načrt za ekstrakcije

- 1. Vsi zobje v regiji tumorja – med operacijo!!!! (NE EKSTRAHIRA V LOKALU!)
- 2. In njihovi antagonisti
- 3. SDA
- 4. **Individualno:**
zobje s slabo prognozo
- 5. KDAJ NE EX:
pacienti s slabo prognozo



	Faktorji favorizirajo ekstrakcijo	Faktorji ne favorizirajo ekstrakcije
	←—————→	
Prognoza bolnika	Slaba	Dobra
Verjetnost zamud pri RTH	Nizka	Visoka
Želje bolnika o ekstrakcijah	Bolj naklonjen	Manj naklonjen
Ozaveščenost bolnika o zobeh	Nizka	Visoka
Ročna spretnost bolnika	Slaba	Dobra
Želje po protetični rehabilitaciji	Nima	Ima
Prognoza zoba	Brezupna	Odlična
Zobni lok	Spodnji	Zgornji
Pozicija zoba	TKS	IKS
Strateška vrednost zoba	Nizka	Visoka
Verjetnost kserostomije	Visoka	Nizka
Verjetnost trizmusa	Visoka	Nizka

2. Med obsevanjem - NEGOVALNO

- NE SANACIJE ZOB med obsevanjem, samo nujno potrebne
- TRIZMUS

Fizioterapevtske vaje za čeljustni sklep kot preventiva pred trizmusom (oteženim odpiranjem ust)



- SUHA USTA IN MUKOZITIS

SUHA USTA/KSEROSTOMIJA IN ORALNI MUKOZITIS

- NE gazirane pijače, alkohol, pikantno, nikotin
- Velik vnos tekočine, vlažilci zraka, inhalacije
- Vlaženje ust – umetni (gel, tekočine..), naravni pripravki (bikarbona, olivno olje, voda), naravni geli (aloe vera),....
- Stimuliranje izločanja sline – žvečilka, bonboni
 - brezoba čeljust kisli bonboni
 - z zobmi – ksilitol (xylitol)

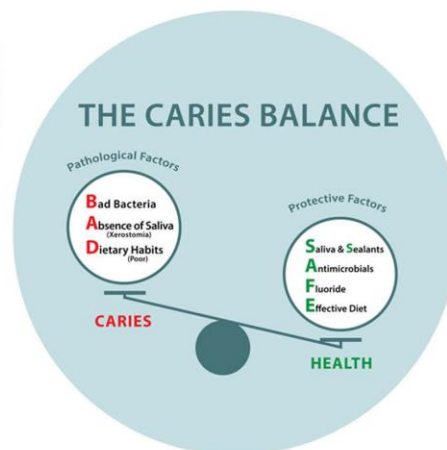
3. PO OBSEVANJU – VZDRŽEVALNO

- BOLNIKI SPADAJO V SKUPINO Z EKSTREMNIM TVEGANJEM ZA KARIES

Risk Level	Caries Risk Assessment (mo)	X-rays (mo)	ClinPro (Rx Toothpaste)	Chlorhexidine (Rx Mouth Rinse)	Xylitol
Low	12	24 – 36			
Moderate	6 or 12	12 – 24	2x/day		
High	3 or 6	6 – 12	2x/day	Nightly (for 1st week of month)	
Extreme	3	6 – 12	2x/day	2x/day (for 1st week of month)	3-4x/day



- KONTROLE NA 3 MESECE
- RTG (bite – wing) NA 6 DO 12 MESECEV



SDF – 38% srebrov diamin fluorid

- Uporaba kot sredstvo za topikalno aplikacijo, Ameriška sekcija za otroško zobozdravstvo (AAPD) priporoča za otroke z visokim tveganjem za karies in za paciente s posebnimi potrebami (predavanje dr. Lidija Nemeth)

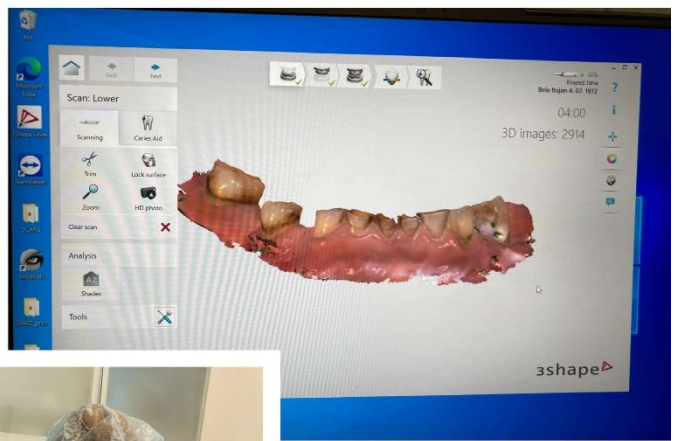
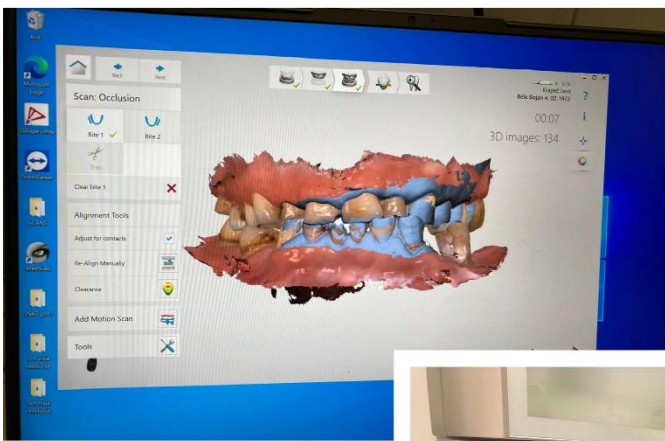
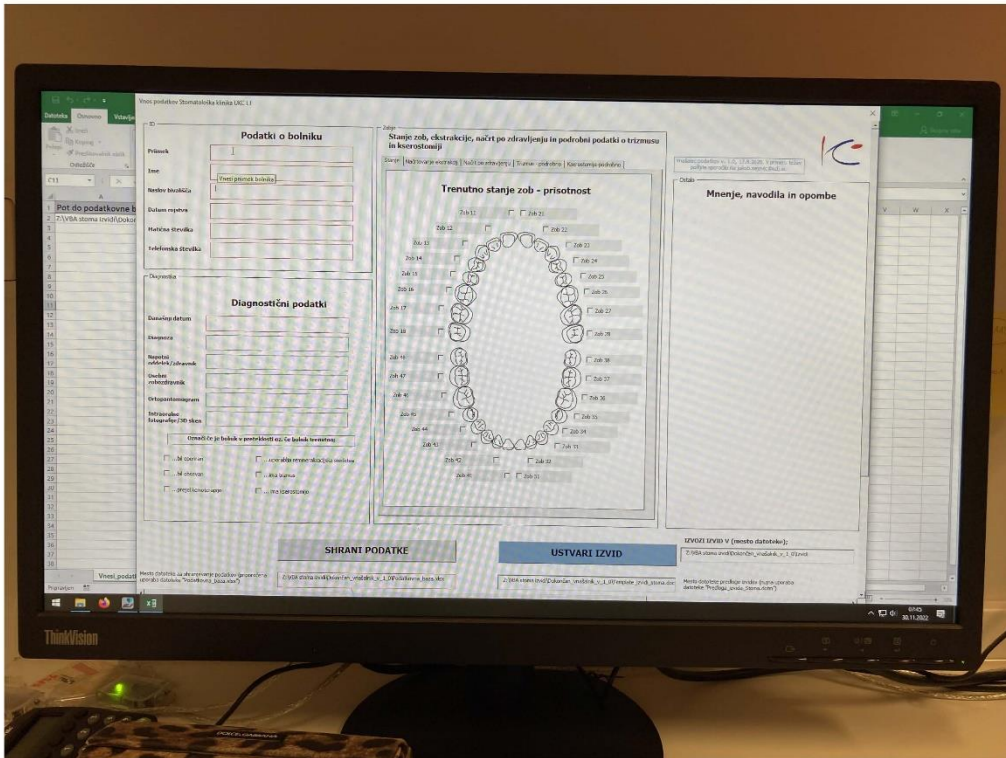
- + Dokazano za 50% učinkovitejši kot NaF
- - Zabarva!
- - Dobavljivost v Slo in cena



REHABILITACIJA?

- EKSTRAKCIJE OZ. IMPLANTACIJE SO KONTRAINDICIRANE!!! (NAPOTNICA KRG)
- PROTETIČNA REHABILITACIJA MOŽNA – OB UPOŠTEVANJU VSEH VARNOSTNIH UKREPOV PRED OSTEORADIONEKROZO





BREZ ZOBOZDRAVNIŠKE OSKRBE



Z ZOBOZDRAVNIŠKO OSKRBO



• ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Aida Palamar, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu se osredotoča na oceno bolnikovega stanja, zdravstveno vzgojo, skrb za bolnika ter koordinacijo interdisciplinarne oskrbe, obvladovanja neželenih učinkov systemskega zdravljenja in podporno zdravstveno nego. Bolnike in njihove bližnje poučujemo o možnih simptomih raka in neželenih učinkih zdravljenja, primernih ukrepih v primeru onkoloških urgentnih stanj in na koga se lahko obrnejo za pomoč v času domače oskrbe. Bolnike se pripravljamo ne le na izgubo telesnih funkcij, ampak na vse morebitne spremembe stanja; spremembe v fizičnem videzu, spremembo ali izgubo telesnih funkcij kot so omejitve gibanja, spremenjen način prehranjevanja, itd.

Radiodermatitis

Je kožna reakcija ali kožna toksičnost. Tipična pordelost kože oziroma eritem v sklopu radiodermatitisa se običajno pojavi po enem do dveh tednih obsevanja (1). Medicinska sestra, ki sodeluje pri zdravljenju bolnika z radioterapijo, mora poznati strokovne usmeritve in delovati v skladu z njimi. Smernice nas usmerjajo v hitro in učinkovito delovanje, da pravočasno opazimo spremembo na koži bolnika in ukrepamo, da se prepreči nadaljnje zaplete (2). Pred pričetkom zdravljenja z obsevanjem so onkološki bolniki napoteni v posvetovalnico za onkološko zdravstveno nego, kjer jim medicinska sestra posreduje informacije o pričakovanih neželenih učinkih onkološkega zdravljenja in poda nasvete za preprečevanje in obvladovanje neželenih učinkov (3). Obvladovanje radiodermatitisa vključuje splošne ukrepe za nego kože, preprečevanje in zdravljenje sekundarne poškodbe kože, pri višjih stopnjah radiodermatitisa tudi uporabo sodobnih oblog za rane. Radiodermatitis ocenjujemo v štirih stopnjah. Zdravstvena nega radiodermatitisa se izvaja glede na stopnjo poškodovane kože. Po zaključenem zdravljenju se začne

proces regeneracije, vendar se lahko kožna reakcija stopnjuje še teden ali dva po koncu obsevanja. Pri blagih oblikah radiodermatitisa večina znakov in simptomov izzveni v dveh tednih, pri hujših pa lahko simptomatika vztraja štiri do šest tednov po zaključenem obsevanju.

Radiomukozitis

Je poškodba sluznice, ki se pojavi kot neželeni učinek obsevanja. S sočasno aplikacijo kemoterapije se dodatno potencira škodljivo delovanje ionizirajočih žarkov na sluznico. Radiomukozitis ocenjujemo v štirih stopnjah, ki jih mora medicinska sestra dobro poznati, da bolniku ponudi pravilne pripomočke ter raztopine. Pri radiomukozitisu je naloga medicinske sestre, da bolnika pouči in spodbuja pri izvajanju ustne nege ter da ga nadzira pri rednem in pravilnem izvajanju (4). Zaradi poškodovane ustne sluznice je bolniku potrebno prilagoditi prehrano in dobro oceniti bolečino, saj bo le tako zaužil zadostno količino hrane. Hrana mora biti manj pekoča, manj kislja in manj začinjena, prav tako pa mora biti mehkejše konsistence in visoko kalorična. Pomembno je vključevanje dietetika, ki individualno obravnava potrebe bolnika in naredi prehranski načrt.

Dihalna stoma

Vloga medicinske sestre pri bolniku s traheostomo je v prvi vrsti pomoč pri sprejemanju spremembe v fizičnem izgledu. Pomemben del zdravstvene nege bolnika s traheostomo je čiščenje in vzdrževanje odprte dihalne poti, izvajanje rednih inhalacij ter aspiracij. Aspiracija je sterilna tehnika odstranjevanja sekreta iz dihalnih poti in pomemben postopek pri bolnikih z obstrukcijo dihalnih poti, saj imajo že zaradi anatomije dihal oteženo dihanje, sekret v dihalih in dihalnih poteh pa jim to še otežuje. S tem postopkom omogočimo bolnikom lažje dihanje, večjo predihanost pljuč in pripomoremo, da lažje zdržijo pod obsevalno masko. Poškodba kože okoli traheostome je pogosto prisotna v času zdravljenja; zaradi samega obsevanja in dodatnega izločka (sekreta). Da bi preprečili dodatne zaplete oz. infekcije, je izrednega pomena toaleta traheostome in njene okolice. V zdravstveno vzgojno delo pri oskrbi traheostome vključimo tudi bolnikove bližnje, jih naučimo, kako se izvaja čiščenje in vzdrževanje odprte dihalne poti (vključno z izkašljevanjem), izvajanje inhalacij in aspiracij, saj se bodo le tako počutili varno in bodo znali pravilno ukrepati ob morebitnih zapletih.

Hranilne stome

Zaradi narave bolezni ali neželenih posledic zdravljenja je pri nekaterih bolnikih način prehranjevanja prilagojen in poteka preko hranilnih stom ali nazogastrične sonde. Vzpostavitev prehranske poti je potrebna zaradi ustreznega vnosa hranil in tekočin, bodisi zaradi maligne bolezni ali neželenih posledic

zdravljenja. Enteralno hranjenje se lahko izvaja preko stome ali preko vstavljenе nazogastične sonde in poteka bolusno ali v kontinuirani infuziji. Naloga medicinske sestre je, da bolnika nauči samostojnega hranjenja, ga opazuje ter vodi bilanco prejete hrane in tekočine. Pomemben je tudi nadzor nad pravilno lego stome oz. sonde ter stanjem vstopnih mest le-teh. Medicinska sestra ukrepa v primeru težav, izvaja toaleta hranilne stome ali sonde in izvaja preveze. V zdravstveno vzgojo vključimo bolnika skupaj s svojci, jih poučimo o rokovanju s hranilno stomo ali sondo, postopke hranjenja ter možne zaplete. Po potrebi v domačem okolju vključimo še patronažno medicinsko sestro.

Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu zahteva individualno obravnavo, le tako se lahko zagotovi celostni pristop k kakovostni obravnavi. Medicinska sestra mora sodelovati z vsemi potrebnimi poklicnimi skupinami, ki jih bolnik potrebuje, saj se zaradi specifičnega zdravljenja lahko pojavi veliko težav. Medicinske sestre spodbujamo bolnikovo okrevanje, vrnitev v normalne aktivnosti in skrajševanje hospitalizacije.

LITERATURA

1. Kokalj, M., Strojan, P. (2018). Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. *Onkologija*, 22(1), 28–33.
2. Oblak, I., Tomc, D., Skoblar Vidmar, M., Oklješa Lukič, A. (2017). Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa (D. Tomc). Društvo za oskrbo ran Slovenije (DORS).
3. Jašič, V., Krivec Matijašič, R. (2019). Individualna obravnava bolnika in bližnjih v posvetovalnici onkološke zdravstvene nege = Cancer nursing individual consultation for cancer patients (A. Istenič). Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije.
4. Krečan, N. (2022). Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu (P. Strojan). Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; Onkološki Inštitut.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Aida Palamar, dipl. m. s.

ZN BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

- Ocena bolnikovega stanja
- Zdravstveno vzgojo delo
- Koordinacija interdisciplinarne oskrbe
- Obvladovanje neželenih učinkov
- Izvajanje zdravstveno negovalnih postopkov
- Primarni ukrepi v primeru urgentnih stanj
- Napotki pri primeru pomoči v domačem okolju
- Pripravljanje bolnika na morebitno izgubo telesnih funkcij
- ZV pri vseh življenjskih funkcijah
- Podporna zdravstvena nega

RADIODERMATITIS

- Kožna reakcija/kožna toksičnost
- 1-2 tedna po RT
- 4 stopnje
- Poznavanje strokovnih smernic pri obravnavi RD/preprečevanje zapletov
- Posvetovalnica za onkološko zdravstveno nego
- Nega kože/preprečevanje in zdravljenje sekundarne poškodbe kože
- Obravnava in oskrba poteka ambulantno in hospitalno
- Uporaba sodobnih oblog za rane

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA **INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA** Posvetovalnica ET

List za spremljanje in oskrbo radiodermatitisa

ODELEK: AMBULANTA; POSVETOVALNICA, datum obiska: _____ Mala nalepka bolnika

STOPNJA RADIODERMATITISA (iz tedensko)

Teden	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Datum								
Stopnja RD								

0. Neopškodovana koža.
1. Blaga rdečica ali suho luščenje.
2. Zmerna do izrazita rdečina, posamezna manjša področja vlažnega luščenja, omejena predvsem na kožne gube in pregibe; zmerna otekline.
3. Vlažno luščenje kože zven področji kožnih gub in pregibov; krvavitve izzvana z manjšo poškodbo ali praskanjem.
4. Življenjsko ogrožajoče posledice; ulceracija ali nekroza celotne debeline kože; spontane krvavitve iz poškodovane kože.

NAČRT IN OSKRBA RADIODERMATITISA

Datum:	Št. načrta ZN (gl. legendo)	Posebnosti:
	D P D P D P D P D P D P D P D P	
Podpis:		

Datum:	Št. načrta ZN (gl. legendo)	Posebnosti:
	D P D P D P D P D P D P D P D P	
Podpis:		

Datum:	Št. načrta ZN (gl. legendo)	Posebnosti:
	D P D P D P D P D P D P D P D P	
Podpis:		

Datum:	Št. načrta ZN (gl. legendo)	Posebnosti:
	D P D P D P D P D P D P D P D P	
Podpis:		

Podpis medicinske sestre: _____

OPZORILLO: Dokumenti so obdelovani elektronsko. Vsebnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect. OBR - 220 - 6000 - Versja 2 / 08. 05. 2007 1 / 2

LEGENDA NAČRTA IN OSKRBE RADIODERMATITISA
(na načrt zdravstvene nege se napiše številko načina oskrbe, pogostost in sekundarno oblogo)

NAČIN OSKRBE:

- Krema, ki vlaži, hladi in ohranja prožnost, nanos večkrat dnevno.
Lastno ime: _____
- Obkladki s fiziološko raztopino večkrat na dan.
Lastno ime: _____
- Silikonka mrežica.
Lastno ime: _____
- 24 urni obkladek z ringejevo raztopino.
Lastno ime: _____
- Hidrogel.
Lastno ime: _____
- Hidrogel z antiseptikom.
Lastno ime: _____
- Hidrofibra.
Lastno ime: _____
- Alginat.
Lastno ime: _____
- Mazilo s kortikosteroidom in antibiotikom.
Lastno ime: _____
- Poluretanska pena z glicerolom.
Lastno ime: _____
- Obloga z medom.
Lastno ime: _____
- Obloga z dodatkom srebra.
Lastno ime: _____
- _____

POGOSTOST:

- enkrat na dan
- dvakrat na dan
- vsak drugi dan
- vsak tretji dan
- _____

SEKUNDARNA OBLOGA:

- Poluretanska pena
- Sterlin, suh material (zloženci ali vatranci)

OPZORILLO: Dokumenti so obdelovani elektronsko. Vsebnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect. OBR - 220 - 6000 - Versja 2 / 08. 05. 2007 2 / 2

RADIODERMATITIS 0-1

- 0. Nepoškodovana koža.
- 1. Blaga rdečica ali suho luščenje.

Oskrba: Na kožo naneseemo hidratantno kremo, ki vzpodbuja regeneracijo, vlaži, hladi, daje koži prožnost in s tem preprečuje nastanek razpok in erozij.

Neposredno pred obsevanjem ohranjamo kožo čisto in suho!



RADIODERMATITIS 2 STOPNJE

- Zmerna do izrazita rdečina; posamezna manjša področja vlažnega luščenja, omejena predvsem na kožne gube in pregibe; zmerna oteklina.
- Oskrba: Hidratantna krema, ki vzpodbuja regeneracijo. Čiščenje s fiziološko raztopino. Obloge z ringerjevo raztopino ali obkladke s fiziološko raztopino. Hidrogel, tanka poliuretanska pena ali silikonska mrežica.



RADIODERMATITIS 3 STOPNJE

- Vlažno luščenje kože izven področij kožnih gub in pregibov; krvavitev izzvana z manjšo poškodbo ali praskanjem.
- Oskrba: Čiščenje s fiziološko raztopino. Obkladki z fiziološko ali ringerjevo raztopino. Uporabimo silikonske obloge, aktivno peno z glicerinom ali hidrogel.
- Lusk in hrast ne trgamo in kože ne drgnemo!



RADIODERMATITIS 4 STOPNJE

- Življenjsko ogrožujoče posledice; ulceracija ali nekroza celotne debeline kože; spontane krvavitve iz poškodovane kože.
- Oskrba: Hospitalizacija. Po navodilu zdravnika se vzame bris, AB. Čiščenje s fiziološko raztopino. Obkladki, uporabimo silikonske obloge, aktivno peno z glicerinom ali hidrogel.



RADIOMUKOZITIS

- 0 STOPNJA: normalna sluznica
 - 1 STOPNJA: rdečina (eritem)
 - 2 STOPNJA: posamezne manjše in plitve razjede
 - 3 STOPNJA: obsežne in globoke razjede; krvavitve že po manjši poškodbi
 - 4 STOPNJA: propad tkiva; hude in spontane krvavitve
- Ukrepi za vzdrževanje ustne higiene in preprečevanje vnetja
 - Antiseptiki
 - Protivnetni pripravki
 - Prilagojeno prehranjevanje
 - Ocena bolečine / protibolečinska th
 - Ocena radiomukozitisa
 - Izvajanjem ustne nege ali nadzor

DIHALNA STOMA

- Pomoč pri sprejemanju spremembe v fizičnem izgledu
- Čiščenje in vzdrževanje dihalne poti
- ZV pravilnega izkašljevanja
- Izvajanje rednih inhalacij in aspiracij
- Toaleta traheostome in njene okolice
- ZV bolnika in njegove bližnje
- Napotki pri zapletih / urgentnih stanj

HRANILNA STOMA

- Prilagojeno hranjenje preko hranilnih stom ali sond
- Bilanca tekočin in hranil
- Bolusno ali kontinuirano
- Hranjenje, opazovanje
- Kontrola lege in vstopnih mest
- Izvajanje toalete sonde/stome
- ZV bolnika in njegovih bližnjih – rokovanje s sondo/stomo
– postopek hranjenja – možni zapleti

ZAKLJUČEK

- Individualna obravnava
- Celosten pristop
- Sodelovanje z poklicnimi skupinami

Cilji :

- izpeljava zdravljenja,
- samostojnost,
- spodbujanje okrevanja,
- vrnitev v normalne aktivnosti,
- krajše hospitalizacije.

• MOŽNOSTI REHABILITACIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., svetnica

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

irena.hocevar@kclj.si

Izveček

Rak glave in vratu (RGV) predstavlja skoraj 3% vseh rakov v Sloveniji. Zdravimo ga kirurško, z radioterapijo in kemoterapijo, pogosto s kombinacijo teh načinov zdravljenja. Cilj zdravljenja RGV je odstraniti ali uničiti maligno bolezen, ob tem pa čim bolj ohraniti funkcijo organov v zdravljenem področju. Težave po zdravljenju RGV so torej odvisne od lokalizacije raka, volumna odstranjenega ali obsevanega tkiva, načina rekonstrukcije, tvorbe brazgotin na tem področju in poškodbe živcev. RGV prizadene nos, ustno votlino, žrelo in grlo, zato so kot posledica bolezni same in nato zdravljenja okvarjene funkcije: dihanje, požiranje, govor, kašelj in vohanje.

Za čim boljšo rehabilitacijo prizadetih funkcij je potrebno najprej natančno ugotoviti okvaro in preostale zmožnosti za izvedbo funkcij. Osnova diagnostike je otorinolaringološki pregled, dopoljen s stroboskopijo in fleksibilno nazolaringoskopijo. Rentgenska preiskava žrela in požiralnika s kontrastnim sredstvom prikaže vse faze požiranja, tudi sposobnosti zaščite dihalnih poti med požiranjem. Fleksibilna endoskopska ocena požiranja z obarvanim gržljajem prikaže faringealno fazo požiranja ter je poleg klinično-logopedskega pregleda podlaga za načrtovanje rehabilitacije.

V rehabilitaciji motenj požiranja pride v poštev prilagoditev diete (teksture, temperature, okusa hrane), položaja gržljaja v ustih, senzorična stimulacija ustne votline in žrela, nevro-mišična elektrostimulacija mišic, ki sodelujejo pri požiranju, vaje za krepitev mišic jezika in žrela, žvekalk in hoteni požiralni manevri. Disfagične težave se sicer s terapijo nekoliko izboljšajo, vendar zelo redko povsem izginejo. Če je rehabilitacija požiranja neuspešna, potem je za zadostno prehranjevanje bolnika potrebna uporaba nazogastrične sonde ali pa gastrostoma. Obstajajo nekatere raziskave preventivnih programov za zmanjšanje disfagičnih težav po zdravljenju RGV, vendar pa zaenkrat še niso pokazale večjega uspeha.

Manjša sposobnost vohanja in okušanja sta prisotni predvsem po laringektomiji. Najbolj uspešen način rehabilitacije vohanja je manever t. i. vljudnega zehanja.

Za izboljšanje kakovosti glasu po zdravljenju RGV do neke mere pomaga glasovna terapija, dihalne vaje, svetovanje. Uspeh je odvisen od popolnosti stika med glasilkama, fibroze in gibljivosti glasilk. Po popolni odstranitvi grla je potrebno poiskati nadomesten vir glasu: ezofagealni oziroma traheoezofagealni glas ali pa elektronsko umetno grlo. Ezofagealnega govora se je težko naučiti, vendar bolnik nato ne potrebuje več pomoči strokovnjaka. Govor s pomočjo govorne proteze med sapnikom in požiralnikom je še najbolj podoben normalni laringealni fonaciji, vendar je treba protezo menjavati do konca življenja. Zvok umetnega grla, ki ga bolnik prisloni nad vokalni trakt, zveni kovinsko in moteče.

Izboljšanje splošne telesne funkcije se vedno pogosteje omenja kot eden od pomembnih dejavnikov za boljšo kakovost življenja po zdravljenju RGV.

Zdravljenje raka omogoči bolniku z RGV preživetje, vendar pa okrni številne njegove funkcije. Za čim boljšo kakovost življenja po uspešnem zdravljenju je potreben aktiven timski pristop. Možnosti uspešne rehabilitacije omejuje pomanjkanje ustrezno usposobljenih strokovnjakov ter ambulant, namenjenih rehabilitaciji okvarjenih funkcij po RGV.

Viri

1. Casper JK, Colton RH. Clinical manual for laryngectomy and head and neck cancer rehabilitation. 2nd ed. Singular Publishing Group, INC, 1998.
2. Shaker R, et al, eds. Manual of diagnostic and therapeutic techniques for disorders of deglutition. Springer Science and Business Media, 2013.
3. Disabil Rehabil 2019; 41(17): 2093-107.

Možnosti rehabilitacije pri bolnikih z rakom glave in vratu

Irena Hočevar Boltežar

Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Rak glave in vratu (RGV) in motene funkcije

- Cilj zdravljenja RGV:
 - odstraniti / uničiti malignom in njegove morebitne zasevke
 - čim bolj ohraniti funkcijo organov v zdravljenem področju
- Vpliv rasti malignega tumorja: spremenjena funkcija prizadetih organov
- Zdravljenje (kirurgija, radiokemoterapija): prizadenejo področje tumorja in tkiva v okolici

Motene funkcije po zdravljenju RGV

- ▶ Motene življenjske funkcije: dihanje
 - požiranje
 - govor
 - kašelj
 - voh in okus
- ▶ Dejavniki, ki vplivajo na pojav motene funkcije:
 - lokalizacija raka
 - volumen odstranjenega ali obsevanega tkiva
 - način rekonstrukcije
 - tvorba brazgotin
 - poškodbe živcev (motorične in senzorične motnje)

Težave z dihanjem

- ▶ Diagnostika za težave pri dihanju v zgornjem aerodigestivnem traktu: -
 - otorinolaringološki pregled
 - rigidna endoskopija nosu, grla
 - fleksibilna nazolaringoskopijo
 - pulmološka obravnava
- ▶ Terapija:
 - kirurški poseg za razširitev dihalne poti
 - traheotomija
 - dihalne vaje

Težave s požiranjem

► Disfagične težave:

- nezadostno žvečenje, oblikovanje gržljaja (slina, gibljivost jezika, zobovje)
- uhajanje gržljaja iz ust (ustnični stik, gibljivost jezika, senzibiliteta ustne votline)
- zastajanje gržljaja v ustni votlini, žrelu (slina, gibljivost jezika, kontrakcija sten žrela, dviganje grla)
- zatekanje hrane in pijače v nosno votlino
- aspiracija !!!

Diagnostika težav s požiranjem

► Rentgenska preiskava žrela in požiralnika s kontrastnim sredstvom:

- vse faze požiranja
- sposobnosti zaščite dihalnih poti med požiranjem

► Fleksibilna endoskopska ocena požiranja:

- faringealna faza
- sočasna ocena senzibilitete grla
- učinkovitost zaščite dihalnih poti (kašelj, zapora grla)
- načrtovanje rehabilitacije

Rehabilitacija disfagičnih težav

- močan vpliv na kakovost življenja bolnikov po zdravljenju RGV
- največ težav po KRG ali RT raka ustne votline, žrela in supraglotisa

Temelj rehabilitacije:

- kompenzatorni mehanizmi
- krepitev še delujočih delov sistema
- med obravnavo kontrola doseganja ciljev
- **PROBLEM:** Kje? Kdo?

Rehabilitacija disfagičnih težav

- redna ustna higiena – manj okužb dihal
- prilagoditev diete
- prilagoditev procesa hranjenja
- posredne vaje za požiranje (specialisti klinične logopedije)
- krepitev senzoričnih mehanizmov
- neposredne vaje za požiranje: pacient dejansko izvaja akt požiranja

Motnje voha in okusa

- ▶ Manjša sposobnost vohanja in s tem povezanega okušanja po laringektomiji >>> manjša sposobnost hranjenja
- ▶ rehabilitacija voha po LE:
 - manever t. i. vljudnega zehanja:
hiter spust čeljusti in ustnega dna
pri zaprtih ustih

Glasovne in govorne motnje, kašelj

- ▶ Vzroki za hripav glas in neuspešen kašelj:
 - slaba gibljivost glasilk
 - nepopoln stik med glasilkama
 - neregularno nihanje
 - prešibka jakost izdiha
- ▶ Diagnostika:
 - videoendostroboskopija grla
 - ocena pljučne funkcije
- ▶ Rehabilitacija: glasovna terapija, svetovanje
dihalne vaje

Rehabilitacija glasu in govora po odstranitvi grla

Ezofagealni govor (EG): vtis zraka v požiralnik, glas nastane pri prehodu zraka skozi ožino med požiralnikom in žrelom (faringoezofagealni segment)

Traheoezofagealni govor (TEG): kirurško napravljena odprtina med sapnikom in požiralnikom, vstavljena silikonska proteza, zrak prekaja iz pljuč, sapnika, skozi protezo, glas nastane na enakem mestu kot pri EG

Umetno elektronsko grlo (UG): na vrat, ustno dno naslonjen vibrator zaniha zrak v žrelu in ustni votlini

Sporazumevanje po odstranitvi grla v Sloveniji

Princip pridobivanja nadomestnega sporazumevanja po LE:

- ▶ predpis UG, če se najde mesto prenosa
- ▶ pacientova izbira: EG ali TEG
- ▶ učenje EG v bolnišnici, ambulantno (Ljubljana, Maribor), v tečajih govora (DLS)
klinični logoped (4 v SLO)

Psihosocialna rehabilitacija

- ▀ timski pristop pred, med in po zdravljenju (skupina različnih strokovnjakov)
- ▀ klinični psiholog
- ▀ Društvo laringektomiranih Slovenije: programi učenja govora, psihosocialne rehabilitacije, zdravega življenja, mreža poverjenikov, druženje

Zaključek

- ▀ Zdravljenje RGV: - preživetje
- okvara številnih pomembnih funkcij
- ▀ Za čim boljšo kakovost življenja po uspešnem zdravljenju:
 - aktiven timski pristop k iskanju teh motenj
 - ustrezna rehabilitacija
- ▀ PROBLEM: zelo malo ustrezno usposobljenih logopedov ter temu namenjenih ambulant v Sloveniji
>> omejene možnosti uspešne rehabilitacije

• SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU RAKA GLAVE IN VRATU

Mag. Marta Dremelj, dr. med

Onkološki inštitut Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Cilj zdravljenja rakov glave in vratu (RGV) je kontrola bolezni in čimboljša rehabilitacija bolnikov. Namen sledenja po kurativnem zdravljenju je zgodnje odkrivanje nepopolnega odgovora na zdravljenje, ugotavljanje lokoregionalne ali/in oddaljene ponovitve bolezni in pojava metahronih rakov, ko je še mogoče rešilno zdravljenje z namenom ozdravitve ter zdravljenje posledic zdravljenja in s tem kar najboljša kvaliteta življenja. Kontrolni pregledi sestojijo iz ciljane anamneze, natančnega pregleda področja glave in vratu, vključno s fiberoptično preskavo in slikovnih preiskav.

Tveganje za lokoregionalno ponovitev in oddaljene zasevke je od 10-50% (1), pri lokalno napredovali bolezni 40 – 60 % (2) Večina ponovitev bolezni (70%) RGV se zgodi prve dve leti po končanem zdravljenju; večina bolnikov (60%) z lokoregionalno ponovitvijo je simptomatska. Incidenca metahronih rakov po zdravljenju RGV je 2-4% na leto in je konstantna s časom (3). Pojavljajo se predvsem raki, ki so povezani z istimi rizičnimi faktorji (kajenje, alkohol, HPV) kot predhodni, že zdravljeni RGV; to so rak v področju glave in vratu, pljučni rak, rak požiralnika, rak mehurja.

Po zdravljenju RGV se bolniki srečujejo s številnimi posledicami zdravljenja. Prepoznavna in zdravljenje le teh omogoča boljše kakovost življenja. V prvem obdobju po zdravljenju je pomembna predvsem prehranska podpora. Bolnika je, glede na težave, ki jih ima, potrebno napotiti na ustrezno obravnavo: govorna rehabilitacija, ocena motenj požiranja, sluha, zobna rehabilitacija, psihološka rehabilitacija, občasne kontrole TSH. Svetuje se opustitev škodljivih razvad (tobak alkohol) (4,5).

Slikovna preiskave v sklopu sledenja po končanem zdravljenju so klinično relevantne, če z njimi odkrijemo bolezen dovolj zgodaj, da je možno rešilno zdravljenje s sprejemljivim funkcionalnim izidom. Pogosto uporabljene preiskave so CT, MRI, PETCT, UZ. Za oceno stanja bolezni po koncu zdravljenja se priporoča ista preiskava kot izhodiščno, dva do tri mesece po končanem zdravljenju (4). Nadaljnje slikovne preiskave pri kliničnem pregledu slabše preglednih mestih so priporočene enkrat letno. Slikovne preiskave pri asimptomatskih bolnikih pogosteje odkrijejo oddaljene zasevke kot

lokoregionalno ponovitev. (6) Rutinske radiološke preiskave pri asimptomatskih bolnikih ne izboljšajo preživetje (5,6).

V letu 2020 so bile izdane zadnje Smernice za obravnavo raka glave in vratu v Sloveniji (7). Za prvo leto po zdravljenju priporočajo kontrolne preglede na 1-3 mesece, drugo leto na 2-6 mesecev, tretje leto na 4-6 mesecev, po petem letu pa enkrat letno in le pri izbranih bolnikih (povečano tveganje za nov primarni tumor, olfaktorni nevroblastom, drugi nevroendokrini tumorji, sluznični melanom).

Prvi klinični pregled se opravi 4-8 tednov po koncu zdravljenja. Po primarnem nekirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve je priporočen CT, ki naj se opravi 8 -12 tednov po zdravljenju (razen pri raku glasilk stadij T1). PETCT je priporočen 3-6 mesecev po zdravljenju HPV pozitivnih rakov orofarinksa, sinonazalnega karcinoma in regionalne bolezni stadija cN2-3. Izhodiščno slikovno preiskavo po kirurškem zdravljenju naredimo le v primeru kliničnih znakov recidiva in pri visokorizičnih tumorjih nosu in obnosnih votlin, kjer je priporočen MRI v prvem letu po koncu zdravljenja. Rutinsko letno lokoregionalno slikanje (ista slikovna preiskava kot pred zdravljenjem) se priporoča za prikaz pri kliničnem pregledu nedostopnih področij in pri visokem tveganju za ponovitev bolezni. Letna slikovna preiskava prsnega koša je indicirana pri raku nazofarinksa, hipofarinksa, tumorjih stadijev T3-4 in pri bolezni stadijev N2-3.

Reference

1. De Felice F, Musio D, Tombolino V. Follow up in head and neck cancer: a management dilemma. *Adv Otolaryngol* 2015;703450.
2. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials. *Radiother Oncol* 2009; 92(1): 4-14.
3. Leon X, Garcia J, Lopez M, Rodriguez C, Gutierrez A, Quer M: Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumor. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2020; 71(1):9-15.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2024.
5. Imbimbo M, Alfieri S, Botta L, et al. Surveillance of Patients with Head and neck Cancer with an Intensive Clinical and Radiologic Follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161(4):653-642.
6. Ng SP, Pollard C 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125(11):1823-9.
7. Strojanc P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo raka glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25(1):76-84.

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU RAKA GLAVE IN VRATU

Marta Dremelj, Onkološki inštitut
Šola rakov glave in vratu, 2.12. 2022

Cilj sledenja

1. Ocena odgovora na zdravljenje
 2. Ugotavljanje ponovitve bolezni
 3. Pojav metakronih rakov
 4. Sledenje in zdravljenje posledic zdravljenja
- rešilno zdravljenje

1. Ocena odgovora na zdravljenje

2. Ugotavljanje ponovitve bolezni

- LR napredovala bolezen – riziko ponovitve 40-60% ¹
- 70% ponovitev bolezni prvi dve leti po zdravljenju ²
- 60% ponovitev je simptomatskih ali vidnih s klinično preiskavo
- slikovna preiskava pri asimptomatskih pogosteje odkrije sistemsko bolezen kot LR ponovitev ²
- potencialno ozdravljivih z rešilnim zdravljenjem 20-30% ³
 - primarni stadij I, II, primarno NO

¹ Pignon JP, Maitre A, Maillard E, et al; Radiother Oncol 2009; 92(1): 4-14.

²Ng SP, Pollard C3rd, Berends J, et al; Cancer 2019; 125:1823-9.

³ ImbimboM, Alfieri S, BottaL, et al; Otolaryngol Head and neck surg 2019; 16(4):653-642

3.1 Metakroni rak

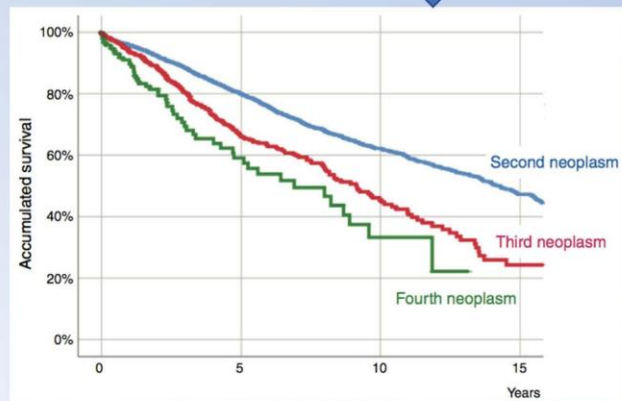
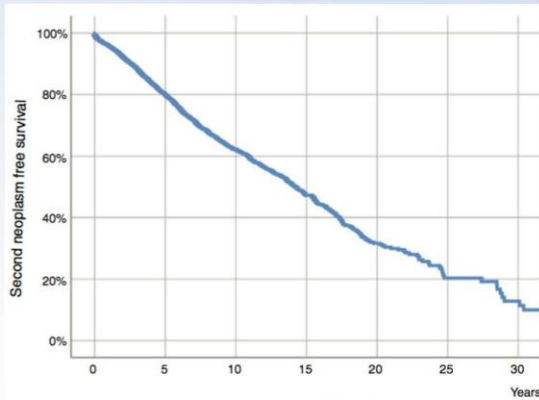
- Isti rizični dejavniki: alkohol, kajenje
 - 78% drugih, 88% tretjih in 89% četrtih rakov ⁴
- Drugi rak glave in vratu, pljučni rak, rak požiralnika, mehurja
- Drugi vzrok smrti pri RGV
- Incidenca 2-4% letno, konstantna s časom

➡ doživljensko sledenje pri kadilcih?

3.2 Metakroni rak

- Leon⁴
 - Retrospektivna študija, 4458 bolnikov, 1985-2016

2.Rak 3-4% letno
3.Rak 5-6,8% letno
4.Rak 6,6-8,1% letno



⁴ LeonX, Garcia J, Lopez M, RodriguezC; Otorinolaringol Esp. 2020; 71(1):9-15.

Pregled

- Anamneza
- Klinični pregled, vključno z endoskopijo
- Slikovne preiskave
- Napotitev k drugim specialistom

Slikovne preiskave

- CT, MRI, PETCT, UZ
- Enaka preiskava kot pred zdravljenjem
- Cilj pri asimptomatskih: detekcija ponovitve oz. drugega raka, ko je še možno rešilno zdravljenje
 - več kot dve leti po končanem zdravljenju redko
 - ni študije, ki bi dokazala, da pogosto slikanje vodi v boljše preživetje²
 - pogosteje pokaže oddaljene zasevke kot LR bolezen²

Slikovne preiskave: PET-CT

- Optimalen čas 3-6 mesecev po zdravljenju⁵

Isles et al. (metaanaliza)	Ostanek/ponovitev lokalno	Ostanek/ponovitev regionalno
+ napovedna vrednost	75%	49%
- napovedna vrednost	95%	96%

- + PETCT → napovednik slabšega izida (Kao: 2IS 32: 100%)
- – PETCT 3-6 mesecev po zdravljenju: **dobrobit nadaljnih slikanj pri asimptomatskih je vprašljiva**⁶.

Izjema so **bolniki z visokim tveganjem za sistemski razsoj** (obsežna N2C, N3, metastaze nizko na vratu, HF, NF)

5. Krabbe CA, Pruim J;Dijkstra;J Nucl Med 2009; 50:1940-1947
6. Heineman TE,Kuan EC, Laryngoscope 2017; 127:533-4.

Slikovne preiskave

- ESMO, NCCN smernice
- 1. slikanje 3-6 mesecev po zdravljenju pri lokalno napredovali bolezni
 - ocena remisije
 - izhodiščno stanje za nadaljne sledenje (po OP, fibroza)
- letno slikanje pri izbranih bolnikih
 - pregledu slabo dostopna mesta (obnosni sinusi, nazofarinks, žleze slinavke, pooperativni režnji, fibroza)
- glede na klinično sliko, simptome

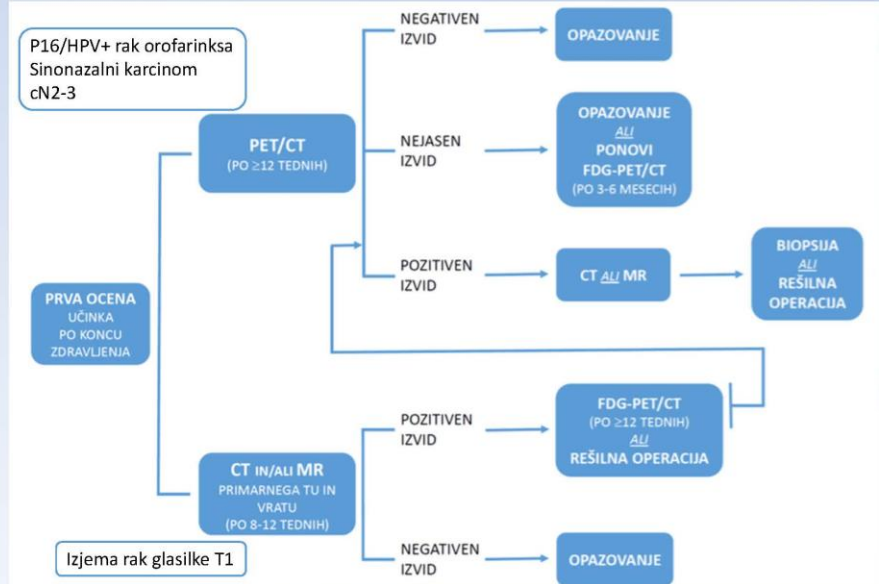
Smernice za obravnavo raka glave in vratu v Sloveniji 2020

	Časovni interval
1.pregled	4-8 tednov po zdravljenju
1.letu	/ 1-3 mesece
2. letu	/2-6 mesecev
3.- 5. letu	/4-6 mesecev
Po 5.letu	/12 mesecev, pri povečanem tveganju za nov primarni tumor, olfaktorni nevroblastom, nevroendokrini tumorji, sluznični melanom

Slikovne preiskave po kirurškem zdravljenju:

- v primeru kliničnih znakov recidiva
- pri visoko rizičnih tu nosu in obnosnih votlin, baze lobanje – MRI v 1. letu po posegu

Izhodiščne slikovne preiskave po zaključenem nekirurškem zdravljenju RGV



Nadaljne slikovne preiskave

Rutinsko letno slikanje

- prikaz področij, ki so nedostopna klinični preiskavi
- bolezen z visokim tveganjem za ponovitev/razsoj bolezni

Lokoregionalno slikanje

cT3-4
N2-3, bilateralni, nizkoležeči zasevki

Sistemsko slikanje (prsni koš)

Karcinom nazofarinksa
Karcinom hipofarinksa c/p T3-4
Veliko breme bolezni na vratu, bilateralni, nizkoležeči zasevki

Sledenje in zdravljenje posledic zdravljenja

- Kvaliteta življenja
- Zgodnje obdobje: prehranska podpora do stabilizacije stanja
- Ustna votlina: xerostomija
 - fluoriranje zob, redni pregledi pri stomatologu/6mesecev
 - preventiva osteoradionekroze
 - preprečevanje trizmusa
- Funkcionalna rehabilitacija glasu in požiranja, sluha
- TSH 1x letno pri obsevanih (20-30% hipotireoze)
- Opuščanje škodljivih razvad : kajenje, alkohol
- Psihološka rehabilitacija

Zaključki

- prvi dve leti po končanem zdravljenju je nevarnost ponovitve bolezni velika
- pri zlorabi alkohola/kajenju pogost pojav drugih rakov
- z natančnim sledenjem želimo odkriti ponovitev/ drugi karcinom dovolj zgodaj, da je še možno rešilno zdravljenje z namenom ozdravitve
- preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje posledic po zdravljenju RGV je ključno za čim boljšo kvaliteto življenja bolnikov

• **Primer 1: BOLNIK S KARCINOMOM USTNE VOTLINE**

Asist. Matic Koren, dr. dent. med., dr. med.

KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana

Katedra za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

matic.koren@kclj.si

V predstavitvi bo prikazan primer bolnika z rakom čeljustnega grebena spodnje čeljustnice. Bolnik zaradi omenjene bolezni ni imel večjih težav v vsakdanjem življenju, opazal je le občasne krvavitve ob ščetkanju zob. Na čeljustnem grebenu je bila vidna sprememba, ki po treh mesecih ni izginila. V tem predelu mu je pred šestimi meseci osebni zobozdravnik odstranil zob. Bolnik je dolgoletni kadilec, alkohol uživa priložnostno.

Histološki izvid je pokazal, da gre za ploščatocelični karcinom, kar je najpogostejša vrsta raka v ustni votlini. Pri bolniku smo opravili preiskave za oceno razširjenosti bolezni. V sklopu diagnostike je opravil ultrazvok vratu, ultrazvok trebuha, rentgensko slikanje prsnih organov in ortopantomogram ter računalniško tomografijo glave in vratu s kontrastom. Načrtovana je bila kostna rekonstrukcija spodnje čeljustnice, zato je bolnik opravil računalniško tomografijo žil medenice in spodnjih okončin.

Po opravljenih preiskavah je bil bolnik predstavljen na konziliju, ki ga sestavljajo maksilofacialni kirurgi, radioterapevti in zobozdravniki. Namen konzilija je pripraviti in predstaviti bolniku celosten načrt zdravljenja maligne bolezni. V tem primeru smo se odločili za kirurško zdravljenje, ki je v primeru ploščatoceličnega karcinoma ustne votline najpogosteje izbrano kot prvo zdravljenje.

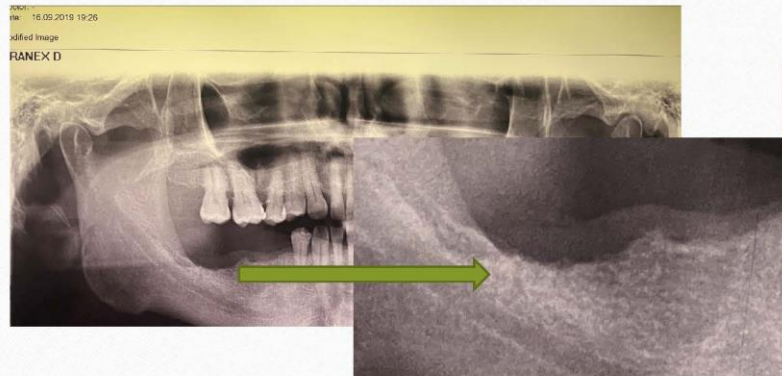
Narejena je bila resekcija spodnje čeljustnice, preventivna odstranitev bezgavk na vratu in rekonstrukcija kostnega defekta s prostim mišično-kostnim režnjem črevnice.

Glede na histološki izvid je bil sklep konzilija, da se bolniku po operaciji priporoča še obsevanje.

Po zdravljenju je bolnik dobro okrevал in ni imel večjih težav pri vsakdanjih dejavnostih. Zaradi večje možnosti pojava novih primarnih rakov v ustni votlini bolnika sledimo do konca življenja.

Zamejitvene preiskave

- Ortopantomogram.
- UZ vratu- bp.
- UZ abdomna- bp.
- CT vratu s KS:



CT vratu s KS

ID PACIENTA: 303061059

PREISKAVA: CT VRATU S KS

Izvid

V možganovini ni videti patoloških sprememb.

Likvorski prostori so primerno široki, pomikov ni.

Po aplikaciji KS se intrakranialno ne ojača nobena patološka formacija.

Orbiti in obnosne votline so v mejah normalnega.

CT vratu:

Številni artefakti v nivoju mandibule.

Desnostransko mandibularno so prisotni zobje 41-44.

Posteriorno od zoba 44 je alveolarni greben atrofičen, suspektna destrukcija zgornje površine

v predelu angulusa mandibule. V tem področju se bolj medialno po aplikaciji KS nakazuje

cca 1,5 x 1 cm velika sprememba, ki bi lahko predstavljala tumor. Prepričljivega širjenja v

okolne strukture ni videti, ne morem povsem izključiti stika z anteriornim nebni lokom in z

jezikom (številni artefakti preko tega področja).

Drobne in rekativne bezgavke v regijah priležno tumorju, prepričljivih patoloških bezgavk na

vratu ni videti.

Dodatne preiskave

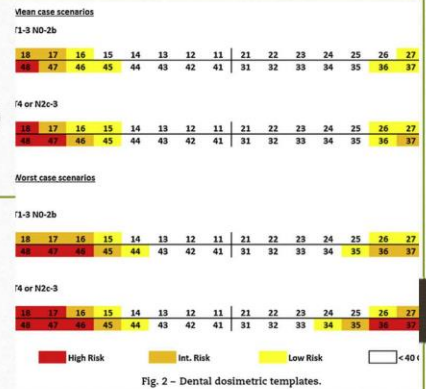
- CT angiografija spodnjih okončin- vse žile lepo prehodne.

Multidisciplinarni konzilij

- cT4N0.
- Plan:
 - Komando desno- v bloku ekscizija tumorja s segmentno mandibulektomijo in selektivno disekcijo desno (I.-IV.)
 - + takojšnja rekonstrukcija z mikrovaskularnim režnjem kriste iliake- desno
 - + traheotomija?
- Po dokončni HP ponovno predstavitev, za dogovor o nadaljevanju zdravljenja z obsevanjem.

Obravnava zob

- vse kočnike (koncept skrajšane zobne vrste).
- vse zobe s slabo ali vprašljivo prognozo.
- vse zobe v področju tumorja in režnja ter njihovih antagonistov.
- vse zobe, katerih čiščenje in zdravljenje bo po končanem onkološkem zdravljenju oteženo.

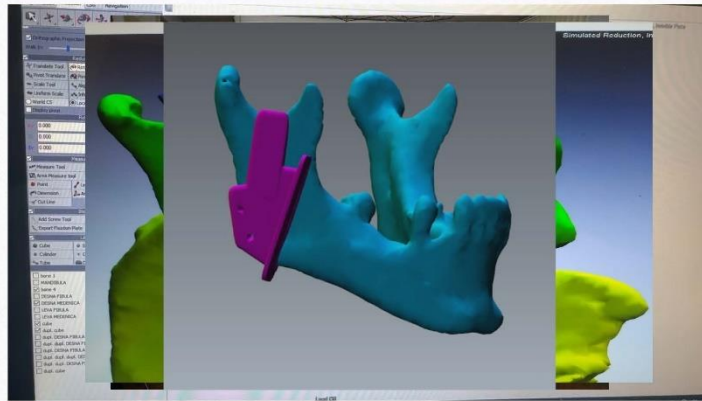


Obravnava zob

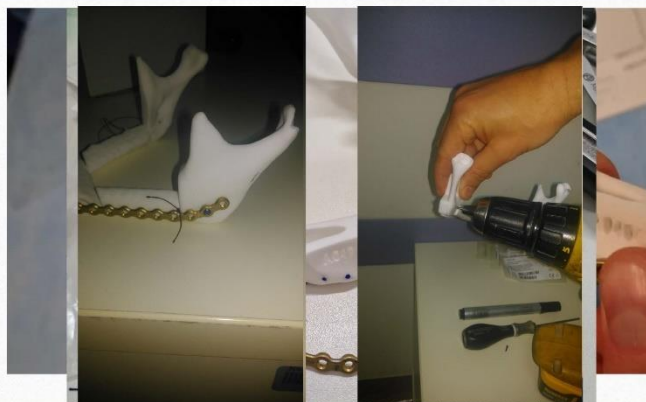
- Med operacijo planirana ekstrakcija zob:
 - 17,16,26,27,37,44.



Planiranje



Zvijanje ploščic, priprava vodil



3 leta kasneje



Ortopan po 3 letih



Zaključek- PCC ustne votline

- Pregled, diagnostika, konzilij, zdravljenje, (konzilij), sledenje.
- Bolnika sledimo doživljensko- tri leta zaradi recidiva in oddaljenih metastaz, kasneje zaradi pojava novih tumorjev.
- Pri PCC ustne votline je kirurgija še vedno prva terapija.

• **Primer 2: BOLNIK S KARCINOMOM OROFARINKSA**

Tina Škerl, dr. med

Onkološki inštitut Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

68-letni bolnik je bil zaradi novonastale zatrdline na levi strani vratu pregledan pri izbranem osebem zdravniku in nato napoten v urgentno otorinolaringološko ambulanto, kjer so ob pregledu odkrili še razjedo v levi tonzilarni loži. Odvzet je bil vzorec tkiva. Histologija vzorca je govorila za s HPV povezan minimalno poroženevajoč ploščatocelični karcinom (p16+). CT vratu s kontrastnim sredstvom je pokazal karcinom orofarinksa stadija cT2 cN1, zamejitvene preiskave so izključile oddaljen razsoj. Bolnik je bil nekadilec, alkohol je užival priložnostno, v manjših količinah. Od pridruženih bolezni je navajal arterijsko hipertenzijo, imel je vstavljen srčni spodbujevalnik, redno je jemal antihipertenziv. Multidisciplinarna konzilija sta predlagala zdravljenje z radikalnim obsevanjem, brez dodatka kemoterapije. Priprava na obsevanje je bila opravljena tako na CT-, kot tudi na MR-simulatorju. Načrtovanje je bilo izvedeno v skladu z zadnjimi smernicami, po pravilu "5 mm + 5 mm" in z elektivno vključenimi ustreznimi unilateralnimi bezgavčnimi ložami. Obsevan je bil s skupno dozo 70 Gy v 35 frakcijah, ambulantno. V drugi polovici obsevanja je prišlo do neželenih učinkov: radiomukozitisa in radiodermatitisa ter prehodne disfagije. Blažil jih je s pomočjo podporne terapije, predvsem analgetične, s prilagoditvijo prehrane, skrbno ustno nego in rednim izpiranjem ustne sluznice. Ob prvi kontroli po zaključenem zdravljenju (6 tednov po zadnji frakciji obsevanja) so težave v večji meri izzvenele. Kontrolni PET-CT, opravljen 3 mesece po zaključku obsevanja, je pokazal le blago metabolno aktivne postobsevalne spremembe; scintigrafskih znakov, suspektnih za metabolno aktiven maligni proces, ni bilo videti. Na zadnjem kontrolnem pregledu, opravljenem 19 mesecev po zaključku zdravljenja, in na kontrolnem CT vratu in prsnih organov ne bilo znakov za ponovitev bolezni ali razsoj. Bolnik se nadaljnjih kontrol ni več udeleževal.



Moški, roj. 1952

- 68 let
- Družinska anamneza: mati prebolela Ca kolona
- Pridružene bolezni: AH, vstavljen PM zaradi paroksizmov VT in SVT
- Zdravila: jemlje antihipertenziv
- Nekadilec, alkohol uživa priložnostno
- Visoko izobražen, nedavno upokojen

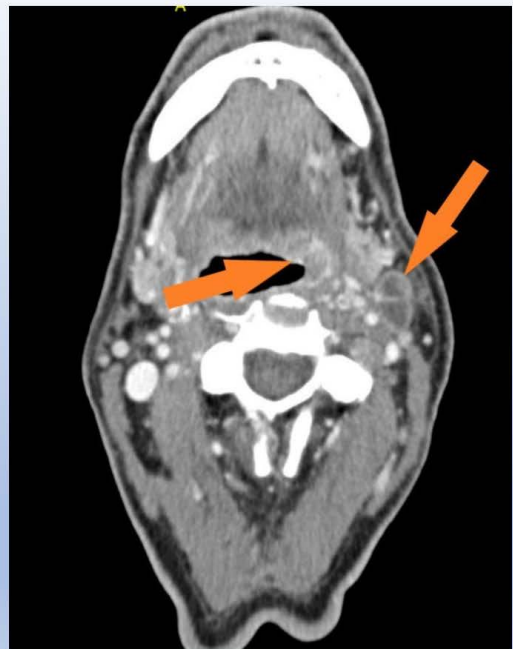
Anamneza: teden dni opaža zatrdlino na vratu L

- **Osebni zdravnik → urgentna ambulanta ORL UKC Lj**
 - na vratu L na meji med regijama II in III 2 x 2 cm velika okrogla rezistenca
 - v L tonzilarni loži razjeda s privzdignjenimi robovi, 2 x 2 cm, zajema stransko steno, sega navzdol proti valemuli, zajema faringoepiglotisno gubo. Odvzet odščip za histologijo
- → citološka punkcija na OI Lj,
 - Izvid: **zasevek karcinoma**
- **Histologija**
 - Izvid: s HPV povezan minimalno poroženevajoč ploščatocelični karcinom (p16+). In situ hibridizacija prikaže transkripticijsko aktivno okužbo z visokorizičnim HPV

• CT vratu s KS

- na levi steni orofarinksa zadebelitev mukoze, predvsem tonzilarne lože. V debelino meri do 8 mm ter zajema področje do cca. 2,5 x 1,5 cm. Anteriorno prerašča palatoglosalni sulkus. Prepričljivega preraščanja preko stene žrela v okolne strukture ali parafaringealni prostor ni videti. Levo v regiji II je centralno nekrotična patološka bezgavka 2 x 1,5 cm
- RTGpc, UZ abdomna: M0

Radiološki stadij T2 N1 M0
TNM 8.: stadij I

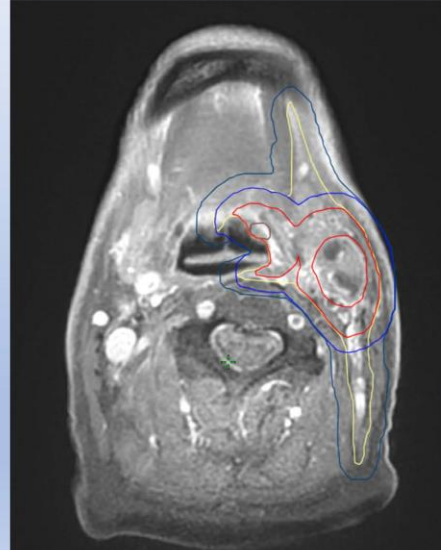
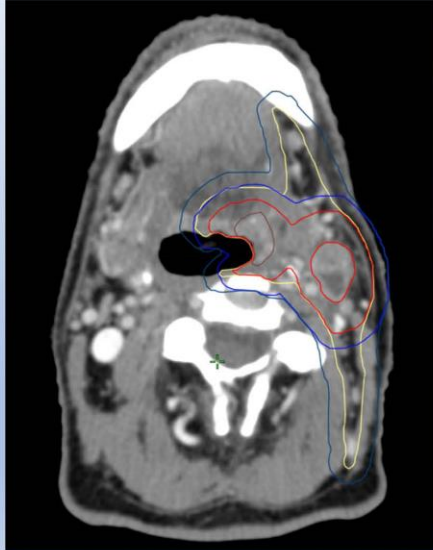


Diagnoza: karcinomom orofarinksa (L tonzile), cT2 N1 M0, PCC, HPV +

- **Načrtovanje zdravljenja** - 2 tedna po prvi obravnavi na ORL
 - **ORL-ONKO konzilij , ORL-KT konzilij**
 - Radikalno obsevanje
 - brez dodatka KT (naglušnost)
- Prvi pregled v radioterapevtski ambulanti
 - Anamneza, pregled
 - Zamejitvene preiskave: RTG p.c./CT th., UZ abd./CT abd.
 - Pogovor o predvidenem zdravljenju
 - Namen, potek, NU
 - **Napotitve:**
 - Ekstrakcija zobovja
 - PM ambulana-mnenje kardiologa
 - Ambulanta za klinično prehrano

- Anamneza
 - Zamejitvene preiskave: RTG p.c./CT th., UZ abd./CT abd.
 - UZ abd.: cistične formacije v desnem jetrnem režnju
- Status
- Pogovor o predvidenem zdravljenju
 - Namen – **radikalno**
 - Potek (+/- KT)
- Neželeni učinki
- **Napotitve:**
 - Ekstrakcija zobovja
 - PM ambulana-mnenje kardiologa
 - Ambulanta za klinično prehrano

CT simulator, MR simulator, vrisovanje



• Vrisovanje

- Tarčni volumni: 5mm+5mm
- Elektivne N lože - unilateralno obsevanje vratu
- Pomembna zdrava tkiva (OAR)

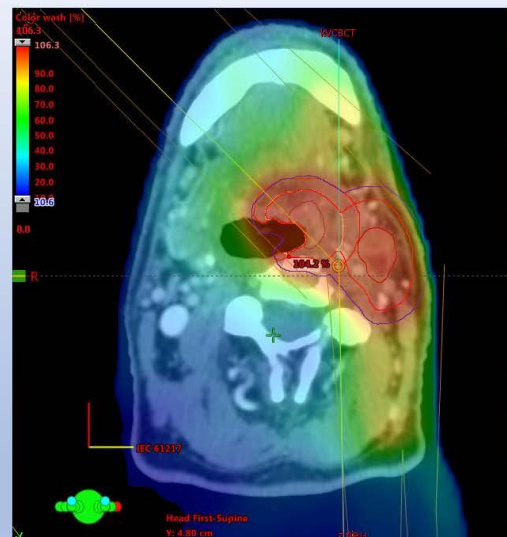
• Planiranje

- Pokritost tarčnih volumnov
- Omejitve doze na zdrava tkiva

• Plan v pregled in potrditev

- Konformnost obsevalnega načrta

• Pričetek obsevanja



TRT ambulanta

- Redne tedenske kontrole med RT
- NU:
 - Disfagija (miksana hrana, ProSure, analgetiki, NGS, parenteralna)
 - RM III (izpiranje ust, ustna nega)
 - RD II (negovalno mazilo)



Prva kontrola

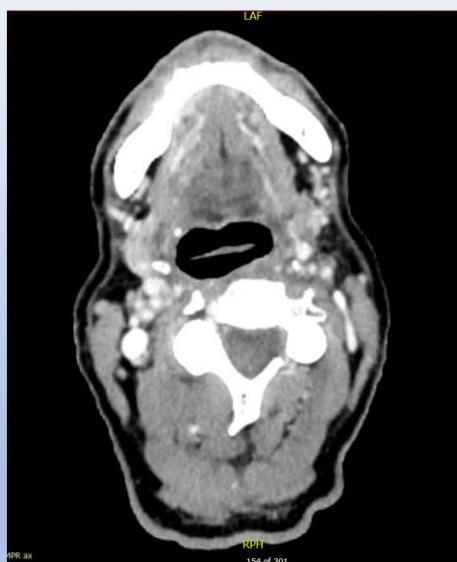
- 6 t po zaključenem zdravljenju
 - **Vnetje sluznic** v področju žrela skoraj povsem izzvenelo
 - **Bolečin** praktično ni imel več, užival lahko že skoraj vso hrano
 - **Kserostomija G1**
 - **Okus** se je restavriral za približno 50%
 - **Apetit** se je praktično v celoti povrnil
 - Istega dne tudi obravnavan tudi v prehranski ambulanti

Evaluacijski PET-CT

- 3-4 m po zaključku RT
- Izvid: blago metabolno aktivne postobsevalne spremembe levo submandibularno in na vratu levo. Drugje v področju glave in vratu, kot tudi drugje v prikazanem delu telesa **ni scintigrafskih znakov, suspektnih za metabolno aktiven maligni proces**

Zadnja kontrola

- 19 m po zaključenem zdravljenju
- CT vratu in prsnih organov s KS ne pokaže znakov za ponovitev bolezni ali razsoj
- Na naslednjo kontrolo ni prišel



6. ALI JE CEPLJENJE PROTI OKUŽBAM S HPV VARNO?

Da, cepljenje je varno. Tako kot pri vseh drugih cepljenjih se tudi po cepljenju proti HPV lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so običajno blagi in prehodni. Najpogostejše so to lokalne reakcije na mestu cepljenja (bolečina, rdečina, oteklina), utrujenost, slabost in glavobol. Resnejši neželeni učinki so zelo redki.

Svetovna zdravstvena organizacija redno spremlja varnost cepiv v številnih državah po svetu in ugotavlja, da je cepljenje proti HPV varno.

7. KJE SE LAHKO CEPIM?

Vsa rutinska cepljenja praviloma opravljajo pediatri in šolski zdravniki (tudi študentski zdravniki), enako velja tudi za cepljenje zamudnic in zamudnikov, ki se lahko cepijo po dogovoru z zdravnikom. Proti okužbam s HPV lahko cepijo tudi drugi zdravniki.

Cepljenje deklet in fantov v 6. razredu osnovne šole, fantov v 1. in 3. letniku srednje šole ter zamudnic in zamudnikov proti HPV se plača iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja in je tako zanje brezplačno.

8. KAJ POMENI, ČE NISEM CEPLJEN/A PROTI HPV?

Odločitev za »ne-cepljenje« ima lahko posledice za zdravje. Dekleta in fantje, ki niso bili cepljeni proti HPV, imajo bistveno večje tveganje, da bodo zboleli za predrakavimi spremembami ali katerim od rakov, ki jih povzročajo HPV, in večje tveganje za pojav genitalnih bradavic.

Več informacij o HPV lahko dobite na spletni strani NIJZ:

<https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-proti-okuzbam-s-humanimi-papilomavirusi/>



NIJZ
Nacionalni inštitut
za javno zdravje

OKUŽBE S



in cepljenje

Pomembne informacije za dekleta in fante



• **Primer 3: BOLNIK S PONOVI VIJO KARCINOMA HIPOFARINKSA**

asist. Anja Kovač, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

56-letni bolnik je nekaj mesecev opazal otežkočeno požiranje, zdravniško pomoč je poiskal, ko si je zatipal rezistenco na vratu desno. Bil je brez znanih pridruženih bolezni, z anamnezo kajenja (40 let 40 cigaret/dnevno) in tveganega pitja alkohola. Diagnostika v januarju 2021 je pokazala ploščatocelični karcinom desnega piriformnega sinusa, kliničnega stadija cT2N3bM0. Na multidisciplinarnem konziliju sta bili bolniku ponujeni bodisi sočasna kemoradioterapija (KRT) bodisi operativno zdravljenje; bolnik se je odločil za prvo možnost. Konec aprila 2023 je zaključil KRT s TD 70 Gy in tremi od predvidenih sedmih tedenskih aplikacij cisplatina (40 mg/m^2). Od zapletov so bili zabeleženi radiodermatitis in radiomukozitis 3. stopnje, potrebna je bila hospitalizacija za prehransko podpora.

Dvanajst mesecev po zaključeni KRT se je bolezen ponovila lokoregionalno, bolnik je bil zdravljen operativno. V pooperativnem poteku je bil večkrat hospitaliziran zaradi okužbe operativne rane. Po štirih mesecih od rešilne operacije pa je bila ponovno s citološko punkcijo potrjena lokoregionalna ponovitev bolezni, ki jo je kirurg opisal kot ulkus med pektoralis major režnjem in sluznico. Na CT vratu je bila vidna tumorska formacija 6x3 cm, ki je medialno preraščala steno požiralnika in dorzolateralno nalegala na skupno karotidno arterijo. Zamejitvene preiskave niso pokazale oddaljenih zasevkov. Konzilij je predlagal sistemsko zdravljenje.

Ob prvem pregledu pri internistu onkologu je bil bolnik v stanju zmogljivosti po WHO 1, dobro prehranjen (dohranjevanje prek radiološko vstavljenega gastrostome), od težava pa je navajal bolečino v predelu vratu levo, ki je bila od šibkih peroralnih analgetikih zadovoljivo urejena. Iz arhivskega vzorca primarnega tumorja je bil določen status PD-L1 po metodi CPS, ki je znašal 25; izključili smo pomanjkanje DPD. V sklopu sistemskega zdravljenja 1. reda s pričetkom septembra 2022 je prejel skupno 5 ciklov kemoimunoterapije (IT) v kombinaciji 5-FU, karboplatin in pembrolizumab. Po 5. ciklusu je bil hospitaliziran zaradi traheitisa, sicer je zdravljenje dobro prenašal. Kontrolni CT je pokazal popolno remisijo bolezni lokoregionalno, predvideno je bilo nadaljevanje z vzdrževalno IT. Od januarja do marca 2023 je bil nato večkrat hospitaliziran zaradi okužb: najprej traheitisa, nato obojestranske pljučnice z akutno

respiracijsko insuficienco, v februarju je bila dokazana še pljučna aspergiloza. Zaradi zapletov smo sistemsko zdravljenje konec januarja 2023 prekinili. Tako ob prvi pljučnici kot pljučni aspergilozi je bil bolnik hospitaliziran več tednov zaradi intravenozne aplikacije protimikrobnih zdravil. Psihološko je bil potrjen in naveličan bolnišnice ter zdravljenja. V marcu 2023 je bil odpuščen domov, prejemal je peroralno protimikrobno terapijo. Vrnil se je v domačo državo, kjer se je stanje tako psihološko kot prehransko pomembno izboljšalo. V Slovenijo se je vračal na tri mesece za klinično in slikovno kontrolo bolezni, ki je bila 11 mesecev od zaključka sistemskega zdravljenja še naprej v popolni remisiji.

Klinični primer odpira veliko vprašanj: od tega, ali je povezava med invazivnimi glivičnimi okužbami in IT dovolj jasno dokazana, do tega, ali je bolnik pozdravljen in ali bomo ob morebitnem progresu bolezni spet uvedli zdravljenje z IT? Razpon neželenih učinkov IT je širok in variabilen: zdravniki v nasprotju z bolniki večkrat ocenimo bolnikove simptome ter neželene učinke ob sistemskem zdravljenju kot obvladljive, medtem ko jim le-ti pomembno kvarijo kakovost življenja. Zato je komunikacija z bolnikom glede nadaljevanja zdravljenja ključna.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

BOLNIK S PONOVI TVIJO KARCINOMA HIPOFARINKSA – klinični primer

asist. Anja Kovač, dr. med.

Ljubljana, 1. december 2023

Navzkrižja interesov

AK:

Honorarji: Amgen, MSD, Novartis

Stroški poti in nastanitve: MSD, Pfizer

Sponzorirana predavanja: AstraZeneca, Ewopharma, Novartis,
MSD

Svetovanje: Amgen, MSD



♂, 56 let

Januar 2021



O

Simptomi: 1 leto otežkočeno požiranje, nekaj mesecev „bula“ na vrati

Pridružene bolezni: brez
Razvade: kajenje – 40 let 40 cigaret/dan
alkohol – do 5 velikih piv/dan

Diagnoza: karcinom hipofarinksa (desni piriformni sinus) cT2N3b
Ploščatocelični, gradus 2
Pred RT stadij ↑ v cT4

Slike: slidesgo

Februar 2021



April 2022

O

Konzilij: op. ali kemoradioterapija (KRT)
Bolnik se odloči za KRT (tedenski cisplatin 40 mg/m² TP)

Zdravljenje: KRT s TD 70 Gy do 26. 4. 2021

Zapleti: radiodermatitis G3, radiomukozitis G3
KT predčasno zaključena po 3 aplikacijah, potrebna hospitalizacija za i.v. prehransko podporo+prehodno vstavitev traheostome

Lokoregionalna ponovitev bolezni
po 12 mesecih od zaključka KRT

Zdravljenje: operacija – TLE z rekonstrukcijo s PM režnjem
Zapleti: okužba poop. rane

Slike: slidesgo

♂, 57 let

Avgust 2022



O

Ponovno lokoregionalna ponovitev bolezni:

ulkus levo na robu med režnjem in sluznico žrela, 3x4 cm, histološko G2-3 PCC, neporož.

CT vratu: 6x3 cm tumorska formacija, medialno prerašča steno požiralnika, dorzolateralno levo nalega na ACC

CT prsnega koša, UZ abdomna: brez oddaljenih zasevkov

Simptomi: bolečine v predelu vratu levo

Stanje zmogljivosti po WHO 1

Pridružene bolezni/stanja:

Hipotiroza, RIG + traheostoma in situ, st. po več hospitalizacijah zaradi okužb maligne rane

Konzilij: za sistemsko zdravljenje

Določitev **PD-L1** statusa po metodi **CPS:** 25

Določitev **polimorfizmov DPYD:** brez

Slike: slidesgo

Sistemsko zdravljenje (ST)



Zdravljenje: sistemska terapija 1. reda sept-dec 2022
5-FU, karboplatin, pembrolizumab (skupno 5 ciklusov)

Podporno zdravljenje: prehranska podpora

Zapleti: po 5. ciklusu traheitis (kratka hospitalizacija)

Kontrolni CT dec. 2022: popolna remisija lokoreg., nespecifičen nodul v DZR

Zdravljenje: vzdrževalni pembrolizumab, zadnja aplikacija 25.1.2023

Zapleti:

Jan. 2023: ponovno traheitis, nato pljučnica obojestransko z akutno respiracijsko insuficienco – dolgotrajna hospitalizacija

Feb. 2023: aspergiloza pljuč – ponovno dolgotrajna hospitalizacija

Vprašanje bolnika in kirurga: „Kdaj bomo nehali?“

Bolnik naveličan bolnišnic, odklonilen do prehranske in psihološke podpore

Mar 2023: odpust domov, nadaljuje z vorikonazolom peroralno

O

Slike: slidesgo

♂, 58 let

Bolnik po izboljšanju odide k družini v tujino, v Slovenijo se vrača na kontrolne preglede in slikovno diagnostiko
Kakovost življenja je odlična – teža stabilna ob peroralni prehrani (RIG ostranjen)

November 2023

Bolezen v popolni remisiji 11 mesecev
po zaključku ST

? Povezava imunoterapije in okužb dihal: v literaturi opisani primeri invazivnih glivičnih okužb pri bolnikih na zdravljenju z IT, večina je bila posledica uporabe imunosupresivov za zdravljenje neželenih učinkov IT, pri nekaterih bolnikih pa imunosupresija ni bila dokazana.

? Ponovna uvedba IT ob ponovitvi bolezni

? Je bolnik pozdravljen: Ob sistemskem zdravljenju s pembrolizumabom je delež bolnikov z delno/popolno remisijo bolezni, ki so tudi po srednjem času opazovanja 45 mesecev, brez napredovanja bolezni več kot 20 % (pri bolnikih, ki dosežejo popolni odgovor, več kot 30 %).



Bernardes M, et al. Curr Clin Microbiol Rep. 2020; PMID: 34336548. Harrington KJ, et al. J Clin Oncol. 2023; PMID: 36219809.

Zaključki

- Razpon neželenih učinkov imunoterapije je širok in variabilen.
- Pri zdravljenju z imunoterapijo v 1. redu sistemskega zdravljenja ponovljenega/razsejanega RGV je delež odgovorov sicer manjši kot pri zdravljenju po shemi EXTREME, vendar je preživetje boljše in trajanje odgovora na zdravljenje pomembno daljše.
- Zdravniki večkrat ocenimo bolnikove simptome in neželene učinke ob sistemskem zdravljenju kot obvladljive v primerjavi z bolniki, ki jim le-ti pomembno kvarijo kakovost življenja.



• PROGRAM SREČANJA

07:30-08:00 Registracija udeležencev

I. DEL Moderator: prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

- 08:00-08:05 **Pozdravni nagovor**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 08:00-08:15 **Test za udeležence (preverjanje izhodiščnega znanja)**
asist. Gaber Plavc, dr. med., Marko Kokalj, dr. med.
- 08:15-08:30 **Anatomija in fiziologija zgornjega dela dihal in prebavil**
doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.
- 08:30-08:45 **Breme raka glave in vratu in trendi**
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
- 08:45-09:00 **Etiološki vzroki za nastanek raka glave in vratu in možnosti za preventivno ukrepanje**
Teja Oblak, dr. med.
- 09:00-09:15 **Organizacija obravnave raka glave in vratu v Sloveniji**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 09:15-09:30 **Zgodnji znaki in simptomi: vloga družinskega zdravnika in zobozdravnika pri obravnavi bolnika s sumom na raka glave in vratu**
asist. Luka Prodnik, dr. med.
- 09:30-09:45 **Kdaj se mudi: urgentna stanja pri raku glave in vratu**
doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med.

09:45-10:00 Odmor

II. DEL Moderator: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

- 10:00-10:15 **Diagnostični postopek pri raku glave in vratu**
Miha Ložar, dr. med.
- 10:15-10:30 **Načela zdravljenja raka glave in vratu**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 10:30-10:45 **Kirurgija: tumorji ustne votline, žrela in grla**
prim. Vojko Didanovič, dr. med.
- 10:45-11:00 **Kirurgija: tumorji velikih in malih žlez slinavk, nosne in obnosnih votlin, kože**
doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med.
- 11:00-11:15 **Zapleti kirurškega zdravljenja**
doc. dr. Robert Šjfrer, dr. med.
- 11:15-11:30 **Radioterapija**
asist. Gaber Plavc, dr. med.
- 11:30-11:45 **Stranski učinki zdravljenja z obsevanjem**
Marko Kokalj, dr. med.
- 11:45-11:55 **Sistemska terapija: nemetastatski rak**
asist. Anja Kovač, dr. med.

11:55-12:15 **Satelitski simpozij:**
Sistemska terapija: metastatski rak in ponovitev bolezni
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

12:15-13:15 *Odmor*

III. DEL *Moderator: Marko Kokalj, dr. med.*

13:15-13:30 **Podporna in paliativna oskrba bolnika z rakom glave in vratu**
Maja Ivanetič Pantar, dr. med.

13:30-13:45 **Vloga prehranske obravnave pri bolnikih z rakom glave in vratu**
izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Luka Puzigača, dr. med.

13:45-14:00 **Oskrba zobovja pred, med in po onkološkem zdravljenju**
Jana Krapež, dr. dent. med., prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med.

14:00-14:15 **Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu**
Aida Palamar, dipl. m. s.

14:15-14:30 **Možnosti rehabilitacije pri bolnikih z rakom glave in vratu**
prof. dr. Irena Hočevvar Boltežar, dr. med.

14:30-14:45 **Sledenje po končanem zdravljenju**
mag. Marta Dremelj, dr. med.

14:45-15:00 *Odmor*

IV. DEL *Moderator asist. Gaber Plavc, dr. med.*

15:00-15:15 **Primer 1: Bolnik s karcinomom ustne votline**
asist. Matic Koren, dr. dent. med.

15:15-15:30 **Primer 2: Bolnik s karcinomom orofarinksa**
Tina Škerl, dr. med..

15:30-15:45 **Primer 3: Bolnik s ponovitvijo karcinoma hipofarinksa**
asist. Anja Kovač, dr. med.

15:45-13:55 **Test za udeležence (preverjanje pridobljenega znanja)**
asist. Gaber Plavc, dr. med., Marko Kokalj, dr. med.

15:55-16:00 **Povzetek seminarja in zaključek**
prof. dr. Primož Strojman, dr. med.

ORL DELOVNE ENOTE IN DODATKI


HEINEMANN
MEDIZINTECHNIK

edman@edman.si

t.05 6271155



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 = nedrobnocelični 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 domnevem neželenem učinku zdravila. **IME ZDRAVILA** Retsevmo 40 mg/80 mg trde kapsule **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SEŠTAVA** Ena trda kapsula vsebuje 40 mg/80 mg selperkatiniba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z: - napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET, - napredovalim medularnim rakom ščitnice (MTC – Medullary Thyroid Cancer) z mutacijo RET. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Retsevmo morajo ustrezno 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 odmerek 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 odmerek, mu je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obstoječi odmerek selperkatiniba je treba zmanjšati za 50 %, če ga dajemo skupaj z močnim zaviralcem CYP3A. Ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A je treba odmerek selperkatiniba povečati (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve 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. Podatkov pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je pomembno skrbno spremljanje. Zdravilo 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 odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Če se zdravilo Retsevmo jemlje sočasno z zaviralcem protionske črpalke, ga je treba zaužiti z obrokom. Zdravilo Retsevmo je treba vzeti dve uri pred zaužitjem antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali 10 ur po tem. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinibom, so poročali o hudih, življenjsko ogrožajočih ali smrtnih primerih IPB/pnevmonitis. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IPB/pnevmonitis. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze ALT > 3. stopnje in zvišanju vrednosti AST > 3. stopnje. Vrednosti ALT in AST je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom, 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 selperkatiniba. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o hipertenziji. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, 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 selperkatinib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom morajo imeti bolniki interval Q-T < 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 selperkatinibom, vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, nato pa tako, kot je klinično indicirano, s prilagajanjem pogostosti glede na dejavnike tveganja, vključno z drisko, bruhanjem in/ali navzeo. Pred uvedbo zdravljenja s selperkatinibom in med zdravljenjem je treba kongirirati hipokaliemijo, hipomagnezlemijo in hipokalcemijo. 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 prekinitve odmerjanja ali prilagoditev odmerka selperkatiniba. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o hipertroidizmu. Pri vseh bolnikih so ob znižanju priporočljive laboratorijske meritve delovanja žleze ščitnice. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s selperkatinibom skrbno spremljati glede znakov in simptomov disfunkcije žleze ščitnice. Delovanje žleze ščitnice je treba preverjati redno ves čas zdravljenja s selperkatinibom. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost selperkatiniba. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Na podlagi nekliničnih ugotovitev o varnosti je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko ogrožena. Moški in ženske naj se pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o preobčutljivosti, pri čemer so večino dogodkov opazili pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenimi 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 selperkatinibom in začnite zdravljenje s steroidi. Glede na stopnjo preobčutljivostnih reakcij bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniba. Zdravljenje s steroidi je treba nadaljevati, dokler bolnik ne doseže kliničnega odmerka, nato pa je treba odmerek steroidov postopoma zmanjševati. Ob ponovljeni preobčutljivosti trajno prekinite zdravljenje s selperkatinibom. Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o hudih, tudi smrtnih hemoragičnih dogodkih. Pri bolnikih s hudo ali z življenje ogrožajočo hemoragijo trajno prekinite zdravljenje s selperkatinibom. Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinibom, 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 kislo urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, ter razmisli o ustrezni profilaksi, vključno s hidracijo. **Medesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Selperkatinib se presnavlja preko CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki lahko vplivajo na aktivnost encima CYP3A4, spremenijo farmakokinetiko selperkatiniba. Sočasna uporaba enkratnega 160 mg odmerka selperkatiniba in itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A, je povečala C_{max} selperkatiniba za 30 %, AUC pa za 130 %, v primerjavi s selperkatinibom, danim samostojno. Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, je povzročila zmanjšanje AUC selperkatiniba za približno 87 % in C_{max} za približno 70 % v primerjavi z uporabo samega selperkatiniba. Selperkatinib je povečal C_{max} oz. AUC repaglinida (substrata CYP2C8) za približno 91 % oziroma 188 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP2C8 (npr. amiodakina, cevastatina, enzalutamide, paklitaksel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfina, seleksipaga, dasabuprin in montelukasta) izogibati. Selperkatinib je povečal C_{max} in AUC midazolama (substrata CYP3A4) za približno 39 % oziroma 54 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP3A4 (npr. alfentanila, avanafila, buspirona, konivaptana, darifenacina, darunavirja, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, nizolopina, sakvinavirja, simvastatina, tipranavirja, triazolama, vardenafila) izogibati. Topnost selperkatiniba je odvisna od pH, pri čemer je topnost pri višjem pH manjša. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki selperkatiniba ob sočasni uporabi večkratnih dnevni odmerkov ranitidina (antagonista histaminskih receptorjev H₂), danega dve uri po odmerku selperkatiniba, niso opazili. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevni odmerkov omeprazola se AUC_{0-24h} in C_{max} selperkatiniba nista pomembno spremenili, kadar so zdravilo Retsevmo dali s hrano. Selperkatinib zavira prenašalca v ledvicah, beljakovino za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – *Multidrug and Toxin Extrusion protein 1*). *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja selperkatiniba in klinično pomembnih substratov prenašalca MATE1, kot je kreatinin. Selperkatinib je *in vitro* zaviralac P-gp in BCRP. *In vivo* je selperkatinib povečal C_{max} in AUC dabigatrana, substrata P-gp, za 45 % oziroma 38 %. Zato je ob jemanju občutljivega substrata P-gp (npr. fexofenadina, dabigatraneteksilata, kolhicina, saksaglitpana) in zlasti tistih z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina) potrebna previdnost. Selperkatinib lahko zavira dejodnazo D2, s čimer zmanjša pretvorbo levotiroksina (T4) v lio-tironin (T3). Bolniki se zato lahko nezadostno odzovejo na nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, zato bo morda potrebno dodajanje lio-tironina. **Neželeni učinki** Najpogostejši resni neželeni učinki so bolečine v trebuhu, preobčutljivost, driska, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in (ALT). Zelo pogosti: hipertroidizem, zmanjšanje apetita, glavobol, omotica, podaljšanje intervala Q-T v elektrokardiogramu, krvavitve, hipertenzija, bolečine v trebuhu, driska, 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. **Pogosti preobčutljivostni** in intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis, hilitoraks, hilitoraks, ascites. **Rok uporabnosti** 2 leti. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 63, 3526BJ, Utrecht, Nizozemska. **Datum pridobitve DZP:** 11. februar 2021. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.8.2023. 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>

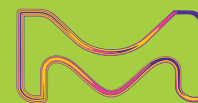
Referenci: 1. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:813-824. 2. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825-835.



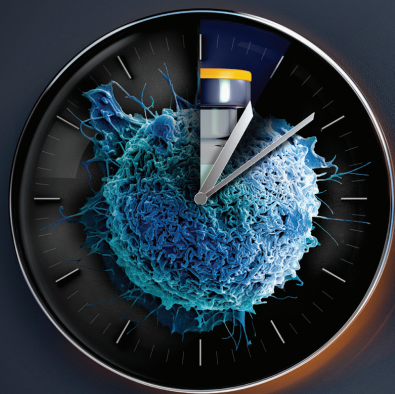
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-SE-SI-0068, 9.11.2023, Samo za strokovno javnost.



Retsevmo
selperkatinib



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

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

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG₁ protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozeitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 23 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • 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; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; 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 neodzivnim 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 zdravljenih 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 pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; 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 HER2-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 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 bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovelega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, 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 potrđiti 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 potrđiti 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 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 melanoma, NSCLC 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 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 uporabiti 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 (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 z 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 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 mediani 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 je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % 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 3.473 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 (54 %), navzea (54 %), utrujenost (37 %), diareja (36 %), nevtropenija (34 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), bruhanje (29 %) in zmanjšanje apetita (kombinacija 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 z TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, in pri bolnicah z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija in trastuzumab) 71 % in pri kemoterapiji v kombinaciji s trastuzumabom 65 %. 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 teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan 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 %), 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 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, 10/2023; SI-KEY-00561

Samo za strokovno javnost.

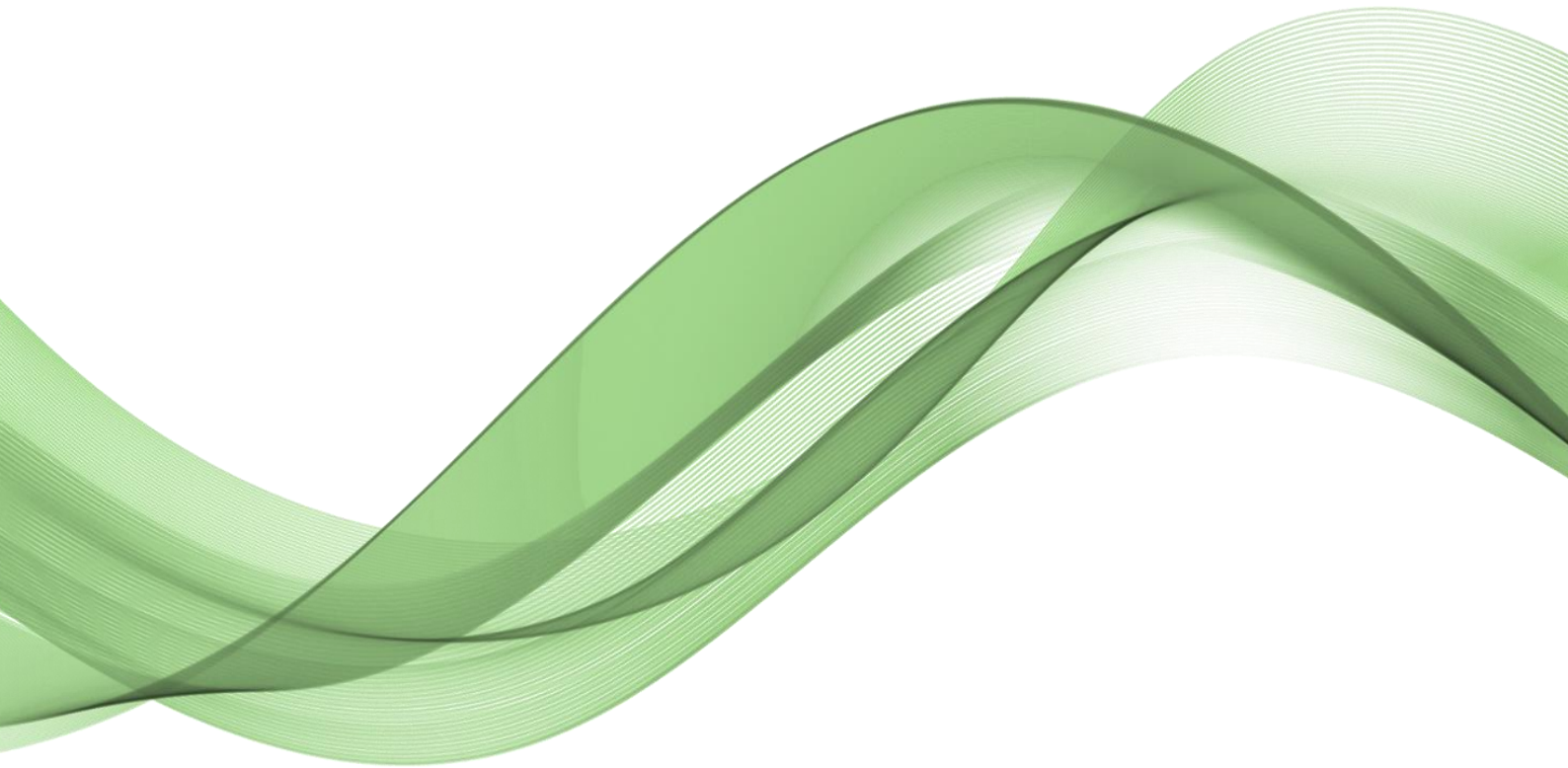
H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



UČINKOVITOST, KI OMOGOČA DALJŠE ŽIVLJENJE¹

TECENTRIQ[®]
atezolizumab



ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:



**NEDROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ**



**DROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ**



**TROJNO NEGATIVNI
RAK DOJK**



**UROTELIJSKI
KARCINOM**



**HEPATOCELULARNI
KARCINOM**

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq je dosegljiv na povezavi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg/1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Kakovostna in količinska sestava: **840 mg: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba.** 1200 mg: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). **Terapevtske indikacije:** **Urotelijski karcinom (UC):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki: so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v > 5 %. **Zgodnji stadij nedrobnoceeličnega raka pljuč (NDRP):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na > 50 % tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. **Razsejani NDRP:** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceeličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceeličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na > 50 % TC ali > 10 % imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. **Drobnoceelični rak pljuč (DRP):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. **Trojno negativni rak dojke (TNRD):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v > 1 % in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. **Hepatoceelični karcinom (HCC):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvedti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. **Udmerjanje:** priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne, kot je navedeno v celotnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila Tecentriq. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmerek zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. **Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe** glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. Način uporabe: zdravilo Tecentriq je namenjeno za intravensko uporabo. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvedbi kortikosteroida. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov **pnevmonitisa** ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov **hepatitisa**. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov **kolitisa** in **endokrinopatij**, **meningitisa** ali **encefalitisa**. V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opažali miastenjski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjevo sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč, in parezo obraza. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične **nevropatije**. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov, ki kažejo na **mielitis**. V primeru miastenjskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni **pankreatitis**. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na **miokarditis**. Imunsko pogojeni **nefritis**: Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na **miozitis**. **Z infundiranjem povezane reakcije:** pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejmejo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o imunsko pogojenih **hudih kožnih neželenih učinkih**, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Uporaba atezolizumaba je treba odložiti pri bolnikih s sumom na SJS ali TEN. Pri potrjenem SJS ali TEN je treba trajno prenehati z uporabo atezolizumaba. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali **perikardialne motnje**, vključno s perikarditisom, perikardialnim izlivom in tamponado srca. Pri sumu na perikarditis 1. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Pri sumu na perikardialne motnje > 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, uvedi takojšnje zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je postavljena diagnoza perikardialne motnje, je treba v primeru perikardialnih motenj > 2. stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o **hemofagoцитni limfoblastični**, vključno s smrtnimi primeri. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. **Kartica za bolnika:** Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** **Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji:** najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaj, navzea, diareja, zvišana telesna temperatura, kašelj, artralgija, dispneja, srbenje, astenija, bolečina v vratu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. **Varnost atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:** najpogostejši neželeni učinki (> 20 %) so bili anemija, nevropatija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaj, diareja, trombotična ptopenja, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omočga namerič stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenskega ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: b-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 3.0/23