

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki inštitut Ljubljana

PETA ŠOLA PLJUČNEGA RAKA

ZBORNIK

Onkološki inštitut Ljubljana, oktober 2025

Naslov: Peta šola pljučnega raka

Urednica: Jasna But Hadžić

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

Organizacijski odbor: Jasna But Hadžić, Eva Ćirić

Strokovni odbor: Jasna But Hadžić, Eva Ćirić, Staša Jelerčič, Mojca Unk

Recenzent: Jasna But Hadžić, Eva Ćirić

Lektor: Marinka Vičič

Oblikovanje: Neža Jereb, JIN design

Naklada: 80 izvodov

Natisnil: Fota-cop d.o.o.

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2025

Publikacija je brezplačna.

CIP – Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24-006(082)

ŠOLA pljučnega raka (strokovno srečanje) (5 ; 2025 ; Ljubljana)

Peta šola pljučnega raka : zbornik : Onkološki inštitut Ljubljana, oktober 2025 / [organizator] Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD [in] Onkološki inštitut Ljubljana ; [urednica Jasna But Hadžić]. – Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2025

ISBN 978-961-7092-83-7

COBISS.SI-ID 249566467



V PRIPRAVI ZBORNIKA SO SODELOVALI:

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

Marina Čakš, dr. med., spec. internistične onkologije, Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

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

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

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

Nika Dobnikar, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Geltar, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. **Boris Greif**, dr. med., spec. torakalne kirurgije, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. **Urška Ivanuš**, dr. med., spec. javnega zdravja, Nacionalna komisije za presejanje, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Urška Janžič**, dr. med., spec. internistične onkologije, Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

dr. **Črt Jašovič**, dr. med., spec. torakalne kirurgije, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

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

dr. **Zala Leštan Ramovš**, dr. med., spec. pnevmologije, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. **Mateja Marc Malovrh**, dr. med., spec. pnevmologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Loredana Mrak, dr. med., spec. internistične onkologije, Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Magdalena Sojar, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

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

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

Jure Verbančič, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo, Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

asist. **Veronika Vezjak**, dr. med., spec. družinske medicine, Zdravstveni dom Vrhnika in Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

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

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



KAZALO

8	UVODNIK
10	PLJUČNI RAK - EPIDEMIOLOGIJA IN PRESEJANJE (M. VRANKAR, U. IVANUŠ)
14	POT BOLNIKA V ZDRAVSTVENEM SISTEMU, PRED DIAGNOSTIKO, MED ZDRAVLJENJEM, PO ZDRAVLJENJU (V. VEZJAK)
17	VLOGA PULMOLOGA V OBRAVNAVI PLJUČNEGA RAKA (M. MARC MALOVRH)
21	KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA (Č. JAŠOVIČ, B. GREIF)
26	KIRURŠKI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA (B. VIDMAR)
32	OBSEVANJE PLJUČNEGA RAKA (K. STANIČ)
36	STRANSKI UČINKI OBSEVANJA PRSNEGA KOŠA (S. JELERČIČ)
39	SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA (M. UNK)
42	STRANSKI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA (L. MRAK)
48	MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP V ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ IN POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV (E. ĆIRIĆ)
50	URGENTNA STANJA PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM (D. ČASAR)
54	PALIATIVNO IN PODPORNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM (J. VERBANČIČ)
57	SLEDENJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ (J. BUT HADŽIĆ)
60	BOLNIK Z LOKOREGIONALNO PONOVI TVIJO BOLEZNI (N. DOBNIKAR, M. SOJAR)
63	NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ - PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA Z NEOBIČAJNIM MOLEKULARNIM PROFILOM (A. GELTAR, U. JANŽIČ)
66	KLINIČNI PRIMER: BOLNIK Z RAZSEJANIM RAKOM PLJUČ (M. ČAKŠ)
70	PODPORNIKI

PROGRAM 5. ŠOLE PLJUČNEGA RAKA, 3. 10. 2025

8.00–8.25 Registracija udeležencev

8.30–8.35 Eva Ćirić, dr. med.
Pozdravni nagovor

I. DEL MODERATORKI: dr. Zala Leštan, dr. med., Eva Ćirić, dr. med.

8.35–8.55 doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.
Pljučni rak – epidemiologija in presejanje

8.55–9.15 asist. Veronika Vezjak, dr. med.
Pot bolnika v zdravstvenem sistemu

9.15–9.35 doc. dr. Mateja Marc Malovh, dr. med.
Vloga pulmologa v obravnavi pljučnega raka

9.35–10.00 Dr. Maximilian Hochmair, MD
Obravnavo bolnika z rakom pljuč v Avstriji

10.00–10.15 Razprava

• • • 10.15–10.45 Odmor za kavo • • •

II. DEL MODERATORKI: asist. dr. Urška Janžič, dr. med.,
izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

10.45–11.05 dr. Črt Jašovič, dr. med.
Kirurško zdravljenje pljučnega raka

11.05–11.20 Bogdan Vidmar, dr. med.
Zapleti kirurškega zdravljenja

11.20–11.40 dr. Karmen Stanič, dr. med.
Obsevanje pljučnega raka

11.40–11.55 Staša Jelerčič, dr. med.
Stranski učinki obsevanja



11.55–12.15 asist. dr. Rok Devjak, dr. med.
Sistemsko zdravljenje pljučnega raka

12.15–12.30 Loredana Mrak, dr. med.
Stranski učinki sistemskega zdravljenja

12.30–12.45 Razprava



12.45–13.45 Kosilo



III. DEL MODERATORKI: Marina Čakš, dr. med., doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.

13.45–14.30 asist. Boris Greif dr. med., doc. dr. Mojca Unk, dr. med., Eva Čirić dr. med.,
dr. Zala Leštan Ramovš, dr. med.
Multidisciplinarni pristop in posebne skupine bolnikov – okrogla miza

14.30–14.45 Dominik Časar, dr. med.
Urgentna stanja pri pljučnem raku

14.45–15.00 Jure Verbančič, dr. med.
Paliativna in podporna terapija

15.00–15.15 izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.
Sledenje po zaključenem zdravljenju

15.15–16.00 Klinični primeri zdravljenja bolnikov

Magdalena Sojar, dr. med., Nika Dobnikar, dr. med.
Primer 1 – OI: stadij III

Ana Geltar, dr. med., asist. dr. Urška Janžič, dr. med.
Primer 2 – Golnik: neoadjuvantno zdravljenje

Marina Čakš, dr. med.
Primer 3 – UKC Maribor: metastatski rak pljuč

16.00–16.15 Zaključek šole, zahvale in izdaja potrdil

UVODNIK

Spoštovane kolegice, spoštovani kolegi,

v rokah držite zbornik Peta šola pljučnega raka, ki je rezultat izjemnega sodelovanja strokovnjakov različnih specialnosti in dokaz zavezanosti slovenske medicinske skupnosti k celoviti obravnavi bolnikov s pljučnim rakom. Namen zbornika je združiti najnovejša strokovna spoznanja, izkušnje iz klinične prakse in aktualne izzive, s katerimi se srečujemo pri diagnostiki, zdravljenju in spremljanju bolnikov.

Pljučni rak ostaja ena vodilnih javnozdravstvenih težav v Sloveniji in po svetu. Kljub izjemnemu napredku v molekularni diagnostiki, sistemskem zdravljenju ter čedalje naprednejšim kirurškim in obsevalnim tehnikam, so izzivi še vedno veliki. Zato je neprecenljivo, da se redno srečujemo, izmenjujemo znanje in skupaj soustvarjamo sodobne pristope k zdravljenju, ki bolnikom omogočajo daljše preživetje in boljšo kakovost življenja.

Letos je vsebina šole še posebej bogata. V zborniku najdete pregled najnovejših smernic za obravnavo nedrobnoceličnega in drobnoceličnega pljučnega raka, predstavitev zahtevnih kliničnih primerov, razprave o vlogi multidisciplinarnega pristopa ter pregled najnovejših raziskav na področju presejanja in personalizirane terapije. Posebej izpostavljamo pomen zgodnjega odkrivanja bolezni in prenos inovacij v vsakodnevno prakso.

Velika zahvala gre vsem predavateljem, urednikom, avtorjem prispevkov in organizacijskemu odboru, ki so s svojim znanjem in predanostjo omogočili pripravo tega zbornika. Iskreno zahvalo izrekamo sponzorjem, ki s svojo podporo omogočate organizacijo šole ter s tem pomembno prispevate k širjenju strokovnega znanja in posledično k boljši obravnavi bolnikov. Zahvaljujemo se tudi vsem udeležencem šole, ki s svojimi vprašanji in izkušnjami prispevate k bogatemu strokovnemu dialogu.

Verjamemo, da bo zbornik dragocen vir informacij, navdiha in podpore pri vašem vsakodnevnem delu. Naj bo tudi spodbuda za nadaljnje povezovanje in raziskovalno dejavnost ter za skupni cilj – zgodnejše odkrivanje in bolj učinkovito zdravljenje pljučnega raka. Želimo vam prijetno branje, uspešno izmenjavo znanja in veliko strokovnih ter osebnih uspehov.

S spoštovanjem,
Jasna But Hadžić in Eva Ćirić
Organizacijski odbor šole pljučnega raka

PLJUČNI RAK - EPIDEMIOLOGIJA IN PRESEJANJE

Martina Vrankar, Urška Ivanuš

IZVLEČEK

Pljučni rak je pomemben javno-zdravstveni problem tako v svetu kot pri nas. Je tretji najpogostejši rak v Sloveniji in z 19 % vseh smrti zaradi raka tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Približno polovica bolnikov s pljučnim rakom ima ob postavitvi diagnoze razsejano bolezen, ki ima slabo prognozo. Raziskave presejanja pljučnega raka z nizkodozno računalniško tomografijo (ang. low dose computer tomography – LDCT) so pokazale zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka pri osebah z visokim tveganjem, kar je vodilo v vključitev presejanja za pljučnega raka v priporočila Sveta Evropske unije za presejalne programe za raka. V Sloveniji v okviru ciljnega raziskovalnega projekta LUKA, evropskega projekta “Nadgradnja presejanja za raka v Sloveniji» (SG-REFORM TSI) ter evropskega projekta EUCanScreen (projekt skupnih ukrepov) v sodelovanju s tujimi strokovnjaki pripravljamo strokovne podlage za presejalni program za pljučnega raka.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI PLJUČNEGA RAKA

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije pljučni rak predstavlja 13 % vseh rakov pri moških in 12 % pri ženskah. Pri moških in pri ženskah je pljučni rak drugi najpogostejši rak v Sloveniji. Incidenca je pri moških v zadnjih treh desetletjih razmeroma stabilna, medtem ko se pri ženskah število zbolelih povečuje – vsako leto zboli 6 % več žensk. V letu 2021 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1611 ljudi, od tega 946 moških in 665 žensk. Istega leta je zaradi pljučnega raka umrlo 723 moških in 444 žensk, kar predstavlja 19 % vseh smrti zaradi raka v Sloveniji. Petletno preživetje moških zbolelih v obdobju 2017–2021 je bilo 22 %, žensk pa 30 %. Preživetje je odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Pri skupini bolnikov z omejeno boleznijo je petletno preživetje preko 60 %, medtem ko imajo bolniki z razširjeno ali razsejano boleznijo petletno preživetje v povprečju manjše od 20 %.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje tobaka. Kajenju lahko pripišemo med 80 in 85 % vseh primerov pljučnega raka. Kadilci beležijo v povprečju 25-krat večje tveganje, da bodo zboleli za pljučnim rakom. Nekadilci, izpostavljeni tobačnemu dimu, imajo za 20 % večje tveganje za nastanek pljučnega raka.

ZAKAJ PRESEJANJE ZA PLJUČNEGA RAKA?

Približno polovica bolnikov s pljučnim rakom ima ob postavitvi diagnoze že razsejano bolezen, kar pomembno vpliva na izid zdravljenja. Kljub znatnemu napredku pri zdravljenju v zadnjih



letih se preživetje teh bolnikov izboljšuje počasi in ostaja med najslabšimi med vsemi raki. Zgodnje odkrivanje bolezni bi lahko bistveno izboljšalo prognozo in potek obravnave bolnikov s pljučnim rakom. Vendar pa v zgodnjih stadijih pogosto ni nobenih simptomov ali pa so zelo nespecifični, zato s standardnimi kliničnimi pristopi ni mogoče učinkovito povečati deleža zgodaj odkritih rakov. Največ upanja za zgodnje odkrivanje prinašajo obetavni rezultati raziskav presejanja pljučnega raka z LDCT, ki so pokazali zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka pri osebah z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka in so vodili do posodobljenih priporočil Sveta Evropske unije za presejalne programe za raka.

Najpomembnejši dve veliki raziskavi presejanja za pljučnega raka sta potekali v ZDA in v Evropi in vključevali aktivne ali bivše kadilce med leti 2002 in 2006.

Rezultati ameriške nacionalne raziskave za presejanje pljučnega raka (The National Lung Screening Trial, NLST), v katero je bilo vključenih 53.454 udeležencev z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka, so pokazali za 20 % manjšo umrljivosti pri tistih udeležencih, ki so opravili LDCT tri zaporedna leta v primerjavi s tistimi, ki so opravili rentgenski posnetek pljuč. Na osnovi rezultatov raziskave NLST ameriška delovna skupina za preventivo (United States Preventive Services Task Force) že od leta 2013 priporoča letni presejalni LDCT za osebe z visokim tveganjem za nastanek pljučnega raka.

Druga pomembna raziskava je bila evropska raziskava NEDerlands LeuvenLongkanker Screenings ONderzoek (NELSON), ki je potekala na Nizozemskem in v Belgiji. Vključenih je bilo 15.792 udeležencev z visokim tveganjem, ki so opravili LDCT ob vključitvi ter nato po 1 letu, 2 letih in po 2,5 letih, rezultati pa so pokazali skupno zmanjšanje umrljivosti za 26 % zaradi pljučnega raka v desetletnem spremljanju.

Na osnovi rezultatov raziskav je korist presejanja pljučnega raka z LDCT ocenjena na približno 12,5 let dodatnega življenja z možnostjo preprečiti približno 22.000 smrti zaradi pljučnega raka vsako leto v Evropi, tudi če upoštevamo najbolj stroga merila za upravičenost presejanja. Analiza histoloških podtipov pljučnih tumorjev v raziskavah NLST in PLCO je pokazala, da lahko s presejanjem odkrijemo adenokarcinom (najpogostejša oblika pljučnega raka) od štiri do pet let prej pri moških in do šest let prej pri ženskah, kot bi jih odkrili brez presejanja.

Poleg koristi, ki so izražene v zmanjšanju umrljivosti, presejalni program prinaša tudi škodo, v primeru presejanja za pljučnega raka so to napačno pozitivni rezultati, prekomerno odkrivanje sprememb, ki posamezniku ne bi povzročali težav, invazivni postopki diagnostike, izpostavljenost sevanju in z zdravjem povezana kakovost življenja, vključno psihološka stiska.

PRESEJALNI PROGRAM ZA PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI

V Sloveniji snovanje novega presejalnega programa usmerja Državna komisija za presejalne programe (DKP), ki je bila leta 2020 ustanovljena na Ministrstvu za zdravje. Vloga DKP je

presoja upravičenosti novih presejalnih programov in stopenjsko usmerjanje nastajanja strokovnih in programskih vsebin za sistematično in organizirano vzpostavitev novega presejalnega programa ter integracijo v slovenski zdravstveni sistem. Specialisti različnih strok s področja preventive, diagnostike in zdravljenja pljučnega raka zadnje leto sodelujemo pri pripravi strokovnih izhodišč za program novega presejanja v sklopu ciljnega raziskovalnega projekta z naslovom »Priprava strokovnih podlag za z dokazi podprto in vzdržno uvedbo organiziranega populacijskega presejanja za pLjučnega raKA v Sloveniji (LUKA)<, ki ga financirata Ministrstvo za zdravje in Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost RS.

Pri nastajanju novega programa intenzivno sodelujemo z mednarodnimi strokovnjaki; v okviru evropskega projekta "Nadgradnja presejanja za raka v Sloveniji< (SG-REFORM TSI) sodelujemo z Mednarodno agencijo za raziskovanje raka pri Svetovni zdravstveni organizaciji (IARC/WHO) in z enim izmed vodilnih nizozemskih univerzitetnih kliničnih centrov Erasmus MC Rotterdam, sodelujemo pa tudi v evropskem projektu EUCanScreen (projekt skupnih ukrepov), ki med drugim naslavlja uvajanje novih presejalnih programov.

Ciljna skupina za program presejanja pljučnega raka so posamezniki s povečanim tveganjem za nastanek pljučnega raka, to so kadilci v starosti 50 – 74 let, ki so kadili najmanj 20 let po 20 cigaret dnevno in bivši kadilci, če so prenehali kaditi pred manj kot 10–15 leti. V raziskavah se je pokazalo, da je bila odzivnost povabljenih nizka. Eden od največjih izzivov programa je tako vabljenje na presejanje, saj nimamo sistematično zbranih podatkov o kadilcih. V sklopu priprave strokovnih podlag bo v sodelovanju z IARC/WHO opravljena raziskava mnenja slovenskih strokovnjakov in predstavnikov ciljne skupine programa z namenom oblikovati prilagojeno komunikacijo za najboljši odziv ciljne skupine. Proučujemo različne pristope vabljenja, kot sta vprašalnik o kajenju, priložen vabilu osebam ustrezne starosti ter pridobivanju podatkov o kajenju s strani referenčnih ambulant. Pomemben del programa za presejanje pljučnega raka bodo tudi programi opuščanja kajenja. Sodelovanje v programu lahko služi kot „učni trenutek“, ki lahko poveča ozaveščenost o tveganjih kajenja in dovzetnost za intervencije za opuščanje kajenja med kadilci.

Glavni cilj programa je zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka za 20–25 % in povečanje deleža bolnikov, odkritih v zgodnjem stadiju pljučnega raka (stadij I in II) na 60–70 %, kot so poročali v raziskavah. S tem se bo povečal delež bolnikov, ki jih lahko uspešneje zdravimo in pozdravimo, kar se bo odražalo tudi na boljši kakovosti življenja bolnikov s pljučnim rakom.

ZAKLJUČEK

Presejanje za pljučnega raka prinaša številne izzive in vprašanja, na vsa še nimamo odgovorov. Kljub temu smo naredili pomembne korake pri snovanju novega presejalnega programa in upamo, da se bo trem populacijskim organiziranim presejalnim programom, ki uspešno potekajo v Sloveniji, v nekaj letih pridružil tudi LUKA.



LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2024.
2. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.
3. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018.
4. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC. (2023)
5. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N.Engl. J. Med. 2011, 365 (5), 395–409.
6. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. J Thorac Oncol. 2019;14 (10):1739–42.
7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial. New Engl J. Med. 2020; 382 (6): 503–13.
8. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014 Mar 4;160(5):311–20.
9. US Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Mar 9;325(10):962–970.
10. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging. 2011;11 Spec No A: S79–S84.
11. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. Eur Respir J. 2020;55(2):1900506.

POT BOLNIKA V ZDRAVSTVENEM SISTEMU, PRED DIAGNOSTIKO, MED ZDRAVLJENJEM, PO ZDRAVLJENJU

Veronika Vezjak

POVZETEK

Pot bolnika v zdravstvenem sistemu se pogosto začne doma, ko se pojavijo prvi simptomi. Pri rakastih obolenjih dihal, zlasti pri pljučnem raku, je prepoznavna simptomov še posebej zahtevna. Bolniki, predvsem kadilci in tisti s pridruženimi kroničnimi respiratornimi boleznimi, pogosto normalizirajo simptome, kot sta kronični kašelj in dispneja, ter jih pripisujejo staranju ali drugim boleznim. Ob prvem obisku so simptomi praviloma nespecifični, zdravnik pa se usmeri v iskanje pogostejših vzrokov kroničnega kašlja. Posledično se diagnostika in napotitev na višjo raven oskrbe zamakneta, kar bistveno vpliva na potek bolezni in možnosti zdravljenja. Raziskave kažejo, da tretjina bolnikov obišče osebnega zdravnika večkrat z enakimi simptomi, preden je opravljena ustrezna diagnostika ali napotitev. Tako je ob diagnozi pri približno polovici bolnikov bolezen že razsejana, kar močno omejuje možnosti zdravljenja in preživetja. Ključni izzivi ostajajo izboljšanje prepoznavne simptomov pri bolnikih in pri zdravnikih primarne ravni, skrajšanje poti do specialistične obravnave ter uvedba enotnih smernic za obravnavo bolnikov, pri katerih posumimo na raka pljuč. Ob zaključku diagnostike in uvedbi terapije se bolniki vračajo v domače okolje. Z razvojem telemedicine se odpirajo nove možnosti za kontinuirano spremljanje bolnikov, boljše obvladovanje simptomov in ohranjanje kakovosti življenja.

DOMA

Bolnikova pot v zdravstvenem sistemu se začne doma. Do prvega obiska pri izbranem osebnem zdravniku imajo bolniki običajno že dlje časa simptome. Kadilci imajo pogostejše simptome in znake dihalnih obolenj, vendar zaradi njih kasneje obiščejo izbranega osebnega zdravnika. Eden izmed razlogov je normalizacija respiratornih simptomov, zlasti če so imeli bolniki pridružena (kronična) respiratorna obolenja. Simptomov dispneje in kroničnega kašlja niso prepoznali kot znaka raka pljuč. Na drugi strani pa so simptome pripisali staranju, upadu fizične zmogljivosti ali pridruženim boleznim. V avstralski raziskavi je bila mediana intervala od bolnikove prepoznavne simptomov do obiska zdravnika 50–80 dni.

PRI IZBRANEM OSEBNEM ZDRAVNIKU

Simptomi so sprva nespecifični. Najpogostejše prihajajo zaradi kroničnega kašlja in dispneje. Kašelj je pogost razlog obiska v ambulantah družinske medicine. Obravnava kašlja se



osredotoča na iskanje najpogostejših vzrokov kroničnega kašlja, kot so postnazalno zatekanje, gastroezofagealna bolezen, zaviralci angiotenzinske konvertaze, itd. Klinični sum na raka pljuč postavimo pozno oziroma, ko se bolniki vračajo ob vztrajanju težav. Raziskave kažejo, da je bil rak pljuč odkrit le pri 0,2 % bolnikov s kroničnim kašljem. Tretjina bolnikov je obiskala izbranega osebnega zdravnika 3 - 4 krat z enakimi simptomi, preden je bila opravljena diagnostika oz. napotitev na sekundarni nivo s sumom na pljučnega raka.

NAPOTITEV

Približno 50 % bolnikov s pljučnim rakom ima v času diagnoze razsejano bolezen, ki je danes še ne znamo pozdraviti. Kljub znatnemu napredku v zdravljenju pljučnega raka v zadnjih letih in novim možnostim zdravljenja, preživetje ostaja slabo. Zdravljenje pljučnega raka je uspešnejše, če je pljučni rak odkrit v zgodnjem stadiju, vendar dovolj zgodaj odkrijemo le okoli 20 % bolnikov. Petletno preživetje teh bolnikov je preko 60 %. Deleža odkritih primerov v razsejanem stadiju nam v zadnjem dešletju ni uspelo znižati. Pregleda kako in kam napotujemo izbrani osebni zdravniki v Sloveniji še nimamo. Prav tako še nimamo enotne poti obravnave bolnikov s simptomi in znaki raka pljuč ter visokim tveganjem zanj. Iz tujih raziskav je razvidno, da večinoma napotujemo na RTG prsnega koša. Klinični sum na raka pljuč postavimo pozno oziroma, ko se bolniki vračajo ob vztrajanju težav. Raziskave kažejo, da so bili bolniki tudi po dvakrat napoteni na RTG prsnega koša, preden so bili ustrezno napoteni zaradi suma na raka pljuč. Petina bolnikov z novoodkritim rakom pljuč je imela negativen izvid RTG prsnega koša.

VRNITEV K IZBRANEMU OSEBNEMU ZDRAVNIKU IN DOMOV

Po zaključeni diagnostiki in eventuelni terapiji se bolnik vrne v domače okolje in v ambulantno izbranega osebnega zdravnika. Poleg morebitnih pridruženih bolezni, koordiniramo tudi spremljanje bolezni in urejamo morebitne simptome. V osrednjeslovenski regiji v obravnavi bolnika pogosto sodelujemo z Onkološkim Inštitutom, Klinikom za pljučne bolezni in alergologijo Golnik, pulmologi in Paliativnim timom Onkološkega Inštituta. S prihodom imunoterapije se srečujemo tudi s stranskimi in neželenimi učinki terapije. Pogosto smo prvi, ki bolniku sporočamo rezultate kontrolnih radioloških preiskav v spremljanju bolezni, vodimo bolniški stalež in ostale pridružene bolezni. V času razcveta telemedicine pa se srečujemo tudi z vodenjem na daljavo, zlasti za bolnike, ki so več deset kilometrov oddaljeni od naših ambulant. Vodenje bolnika s pomočjo telemedicine lahko pripomore k boljši kakovosti življenja bolnika in boljšemu obvladovanju simptomov. V vsakem koraku obravnave bolnika si prizadevamo za čim boljšo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Emery JD, Murray SR, Walter FM, Martin A, Goodall S, Mazza D, et al. The Chest Australia Trial: a randomised controlled trial of an intervention to increase consultation rates in smokers at risk

- of lung cancer. *Thorax* [Internet]. 2019 Apr 1;74(4):362. Available from: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.nukweb.nuk.uni-lj.si/articles/PMC6484693/>
2. Kaushal A, Waller J, von Wagner C, Kummer S, Whitaker K, Puri A, et al. The role of chronic conditions in influencing symptom attribution and anticipated help-seeking for potential lung cancer symptoms: a vignette-based study. *BJGP Open* [Internet]. 2020 Oct 1;4(4):bjgpopen20X101086. Available from: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.nukweb.nuk.uni-lj.si/articles/PMC7606154/>
 3. Wagland R, Brindle L, Ewings S, James E, Moore M, Rivas C, et al. Promoting Help-Seeking in Response to Symptoms amongst Primary Care Patients at High Risk of Lung Cancer: A Mixed Method Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 1;11(11):e0165677. Available from: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.nukweb.nuk.uni-lj.si/articles/PMC5096702/>
 4. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther* [Internet]. 2018 Jan 1;36(1):19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6318240/>
 5. Duratović A, Branko K, Katarina Lokar Z, Zadnik V, Tomšič S, Žagar T. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji [Internet]. Ljubljana; 2020. Available from: www.onko-i.si/irs
 6. Guldbbrandt LM, Fenger-Grøn M, Rasmussen TR, Rasmussen F, Meldgaard P, Vedsted P. The effect of direct access to CT scan in early lung cancer detection: An unblinded, cluster-randomised trial. *BMC Cancer*. 2015 Nov 25;15(1).
 7. Pang L, Liu Z, Lin S, Liu Z, Liu H, Mai Z, et al. The effects of telemedicine on the quality of life of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2020, 11:2040622320961597. Available from: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.nukweb.nuk.uni-lj.si/articles/PMC7549184/>



VLOGA PULMOLOGA V OBRAVNAVI PLJUČNEGA RAKA

Mateja Marc Malovrh

UVOD

Pljučni rak predstavlja pomemben izziv sodobne medicine. Popogostosti je med najpogostejšimi vrstami raka, po umrljivosti pa zaseda prvo mesto tako v svetu kot v Sloveni. Za optimalno obravnavo te kompleksne bolezni je ključen multidisciplinarni pristop. Vloga pulmologa ni omejena le na postavitev diagnoze, temveč vključuje tudi sodelovanje v presejalnih programih, multidisciplinarnih konzilijih, odločanje o izbiri zdravljenja, spremljanje bolnika skozi celoten potek bolezni, obravnavo zapletov maligne bolezni in onkološkega zdravljenja ter izvajanje invazivnih paliativnih ukrepov.

PRESEJANJE

Presejanje pljučnega raka z nizkodoznim CT-jem se je izkazalo kot učinkovit ukrep za izboljšanje preživetja. Randomizirane študije so pokazale, da se umrljivost zaradi pljučnega raka pri osebah z visokim tveganjem, vključenih v presejalni program, zmanjša za več kot 20 %. Pulmolog ima pomembno vlogo pri identifikaciji ustreznih kandidatov za presejalni program in pri spodbujanju opustitve kajenja, pri čemer je ključna dobra povezava z družinskimi zdravniki. Prav tako sodeluje pri odločitvah glede invazivne diagnostike in izvajanju preiskav.

DIAGNOSTIKA

Diagnostična obravnava bolnikov s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita in varna. V ustreznem časovnem okviru mora omogočiti pridobitev vseh podatkov, potrebnih za odločitev o optimalnem zdravljenju, ki se mora začeti čim prej. Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom celovito obravnavajo presejanje, diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Organizacijski vidik sistema pa je področje, kjer so še možne izboljšave. Tuje raziskave kažejo, da so najboljši rezultati doseženi, kadar celotna diagnostika poteka znotraj standardizirane diagnostične poti v specializiranih centrih.

Temeljni cilji celovite diagnostične obravnave so:

1. natančna določitev razširjenosti bolezni,
2. histološka in molekularna tipizacija raka pljuč,
3. funkcionalna ocena bolnika.

Pulmolog mora invazivno diagnostiko individualno prilagoditi vsakemu bolniku.

Funkcionalna ocena

Ključno vprašanje pred invazivno diagnostiko je, ali je bolnik sposoben prenesti obstoječe načine zdravljenja in ali od diagnostike ter zdravljenja pričakujemo več koristi kot tveganj. Pomembno je poznavanje pridruženih bolezni (npr. napredovala srčna ali pljučna bolezen, avtoimunske bolezni, demenca) in ocena splošnega funkcionalnega stanja (bolniki z WHO PS > 2 večinoma niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje, razen v izbranih primerih biološke terapije). Funkcionalna ocena pljučne rezerve vključuje spirometrijo, meritev difuzijske kapacitete in v mejnih primerih še obremenitveno testiranje (ergospirometrija).

Slikovna diagnostika

Pred invazivnimi preiskavami je potrebna natančna slikovna opredelitev bolezni:

- CT prsnega koša, trebuha in glave s kontrastnim sredstvom,
- PET-CT pri stadijih I–III,
- MRI glave za boljšo oceno metastaz v CZS,
- MRI prsnega koša za opredelitev vraščanja tumorja v sosednje strukture (npr. Pancoastov tumor).

Invazivne preiskave

Bronhoskopija je preiskava prve izbire pri stadijih I–III. Diagnostični izplen je odvisen od velikosti in lege tumorja ter se poveča z uporabo več biopsijskih orodij in navigacijskih tehnik. Sistematično vzorčenje mediastinalnih bezgavk z EBUZ–TBNA je priporočljivo pri centralnih tumorjih, tumorjih večjih od 3 cm ali pri sumu na metastaze na CT/PET. Zapleti so redki: pnevmotoraks <2 %, večina krvavitvev je manjših in obvladljivih.

Če bronhoskopija ni uspešna, je indicirana transtorakalna CT- vodena biopsija, ki ima višji diagnostični izplen, vendar tudi več zapletov (krvavitve ~1 %, pnevmotoraks ~15 %, potreba po drenaži do 7 %).

Pri stadiju IV je cilj pridobiti zadostno količino tumorskih celic za histološko in molekularno analizo na najmanj invaziven način. Molekularna testiranja, vključno z NGS, se lahko izvajajo na primarnih tumorjih, metastazah ali tekoči biopsiji (cfDNA).

Druge uporabne tehnike so:

- Plevralna punkcija: varna, diagnostična in paliativna metoda.
- Punkcija perifernih bezgavk: učinkovita za stadij N3/M1, omogoča tudi molekularno analizo.

ZDRAVLJENJE ZAPLETOV

Najpogostejši zapleti maligne bolezni so pljučna embolija, globoka venska tromboza, okužbe, postobstruktivne pljučnice, paraneoplastični sindromi in redkeje spontani pnevmotoraks.

Pri kemoterapiji je najpogostejši resen zaplet febrilna nevtropenija, imunoterapija pa pogosto povzroča avtoimune zaplete (pnevmonitis, kolitis, hipofizitis, encefalitis, miokarditis).



PALIATIVNI POSEGI

V napredovalih stadijih pulmolog prispeva k kakovosti življenja bolnikov s:

- paliativno obravnavo plevralnega izliva (torakocenteza, plevrodeza, trajni plevralni kateter),
- bronhoskopskimi posegi pri zapori dihalnih poti (koagulacija, laserska/krioterapija, stenti),
- drugimi metodami za lajšanje simptomov.

ZAKLJUČEK

Vloga pulmologa pri pljučnem raku presega zgolj diagnostiko – vključuje zgodnje odkrivanje, zdravljenje, spremljanje zapletov in paliativno oskrbo. Zahteva multidisciplinarno sodelovanje, visoko strokovno usposobljenost in stalno izobraževanje.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017;51:47–55.
2. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395–409.
3. de Koning HJ, Carlijn M, deJong PA, Scholten ET, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382:503–513.
4. Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, Unk M, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2019 [citirano 2022 Maj 30].
5. Kutubudin F, Robinson R, Deus P, Hughes K, Wight AG. Impact of national optimal lung cancer pathway – can we meet the 28 day standard by 2020? [abstract]. *Thorax* 2018; 73(Suppl 4): A140. doi: 10.1136/thorax-2018-212555.229
6. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016 Dec;4(12):960–968.
7. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the Acquire Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 68–77.
8. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med.* 2011; 155 (3): 137 – 144
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192–iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):863–870.

10. Werner et al, The value of US guided biopsy of PET positive supraclavicular LN. BMC medical imaging 2017;17:41.
11. Wanyuan Cui 1, Charlotte Milner-Watts 1, Terri P McVeigh 2, Anna Minchom 1, Jaishree Bholse 1, Michael Davidson 1 et al. A pilot of Blood-First diagnostic cell free DNA (cfDNA) next generation sequencing (NGS) in patients with suspected advanced lung cancer. Lung Cancer. 2022 Jan 20;165:34-42.



KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Črt Jašovič, Boris Greif

UVOD

Strategija kirurškega zdravljenja pljučnega raka je odvisna od tipa pljučnega raka, TNM stadija bolezni in bolnikovega kliničnega stanja. Bolnike s pljučnim rakom lahko glede na histološki tip večinoma razvrstimo v dve skupini: na bolnike z drobnoceličnim pljučnim rakom (DPR) in na bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR). DPR predstavlja približno 15–20 % vseh primerov. Navadno je agresivnejši in ob postavitvi diagnoze že razsejan, zato so bolniki le redko kandidati za kirurško zdravljenje (1). Največja dobrobit kirurškega zdravljenja se tako kaže pri omejeni obliki bolezni kliničnega stadija cT1–2N0Mo. NDPR zajema preostalih 80–85 % primerov in vključuje več podtipov, med katerimi so najpogostejši adenokarcinom, ploščatocelični karcinom in velikocelični karcinom. Pri tej skupini bolnikov je kirurško zdravljenje temeljni pristop v zgodnjih stadijih bolezni, kadar je tumor lokalno omejen (stadij I in II) in je bolnik primeren kandidat za operacijo. Standardna kirurška metoda je anatomska resekcija pljučnega režnja (lobektomija), v primeru majhnih (premer ≤ 2 cm) in perifernih tumorjev pa je onkološko ustrezna sublobarna resekcija (segmentektomija). Posebna skupina so bolniki z NDPR stadija III (lokalno napredovali rak), kjer kirurški poseg sam zase praviloma ne zadostuje. V teh primerih je potrebno multimodalno zdravljenje, ki vključuje kombinacijo kirurškega pristopa, sistemske terapije (kemoterapija, imunoterapija, tarčna zdravila) in obsevanja. Odločitev o takem zdravljenju poda multidisciplinarni konzilij, ki je ključen za optimalen izid zdravljenja. V prispevku bomo predstavili osnove predoperativne priprave bolnika in osnovne kirurške principe zdravljenja primarnega pljučnega raka.

PREDOPERATIVNA PRIPRAVA

Bolniki s pljučnim rakom, ki so napoteni na obravnavo k torakalnemu kirurgu, imajo pogosto obsežno anamnezo preteklih medicinskih obravnav in posegov. Skrbno načrtovanje operacije ter ustrezna priprava bolnika nanjo sta zato ključnega pomena za uspešen kirurški izid. Kirurg mora pred uvrstitvijo bolnika na operativni program opredeliti nujnost kirurškega posega, prepoznati pomembne pridružene bolezni in razjasniti, kateri predhodni invazivni posegi bi lahko vplivali na potek in izhod predvidenega kirurškega posega (3). Perioperativna mortaliteta po resekciji pljuč je sicer nizka, vseeno pa lahko glede na raziskave in preiskovano skupino znaša od 2–5 %. Najpogostejši vzrok za smrtnost so respiratorne komplikacije). Z opredelitvijo pljučne in srčne funkcije lahko dobro ocenimo kardiorespiratorno rezervo in tako prepoznamo bolnike, ki imajo povečano tveganje za resne perioperativne zaplete.

Ocena pljučne funkcije

Pri meritvi pljučne funkcije si pomagamo z izmero volumna izdihanega zraka v prvi sekundi

(FEV1) in difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid (DLCO). Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo FEV1 in DLCO < 80 % norme za starost, spol in višino moramo vedno izračunati pričakovano pooperativno vrednost FEV1 (ppoFEV1) in pooperativno vrednost DLCO (ppoDLCO). Bolniki s ppoFEV1 ali ppoDLCO < 30 % imajo veliko tveganje za hude zaplete, zato operativno zdravljenje pri teh bolnikih ni smiselno.

Obremenitveno testiranje

Pri bolnikih s FEV1 ali DLCO < 80 % je smiselno opraviti kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (CPET, angl. Cardiopulmonary Exercise Test), kjer izmerimo največjo izmerjeno porabo kisika v vdihanem zraku (VO₂ maks.). Pri bolnikih, pri katerih ppoVO₂ maks. znaša < 10 ml/kg/min, je mortaliteta nesprejemljivo visoka, zato niso kandidati za kirurško zdravljenje. Kadar obremenitveno testiranje ni na voljo, se lahko uporabi enega izmed enostavnih obremenitvenih testov, kot je npr. test hoje po stopnicah. Bolniki, ki zmorejo hojo v tretje nadstropje (22 višinskih metrov) brez desaturacije pod 90 %, so sposobni vsaj lobektomije, z doseženim petim nadstropjem pa pnevmonektomije.

Ocena srčne funkcije

Za oceno tveganja srčnih zapletov pri bolnikih, ki bodo imeli torakalni kirurški poseg, uporabljamo točkovnik T-RCRI (angl. Thoracic Revised Cardiac Risk Index). Vključuje štiri merila: serumska vrednost kreatinina > 200 mg/ml (1 točka), anamneza cerebrovaskularne bolezni (1,5 točke), anamneza koronarne bolezni (1,5 točke), predvidena pnevmonektomija (1,5 točke). Podrobna diagnostika koronarne srčne bolezni ni potrebna pri bolnikih s sprejemljivo fizično zmogljivostjo (sposobnost prehoditi dve nadstropji stopnic brez počitka), pri osebah, ki do zdaj niso bile obravnavane zaradi bolezni srca, in pri osebah s T-RCRI < 2. Pri ostalih bolnikih je smiselna bodisi dodatna neinvazivna bodisi invazivna diagnostika.

KIRURŠKI PRINCIPI

Cilj kirurškega zdravljenja je celotna odstranitev tumorskega tkiva, pri tem pa moramo biti pozorni, da bolniku ohranimo čim večji del neprizadetega parenhima pljuč, saj s tem izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in omogočimo ponovno zdravljenje, v kolikor bi to bilo potrebno. Z onkološkega stališča so kandidati za operativno zdravljenje bolniki z NDPR stadija I in II in nekateri bolniki stadija III. Kirurško zdravljenje bolnikov z DPR, kot smo že omenili, pride v poštev pri bolnikih s stadijem cT1–2N0M0. Standardni poseg za bolnike obeh skupin je lobektomija, za bolnike z NDPR stadija cT1aN0 – cT1bN0 (tumorji s premerom ≤ 2 cm) pa je po novih priporočilih primeren poseg anatomsko segmentna resekcija pljuč (segmentektomija). Za segmentektomijo se lahko odločimo tudi v primeru večjih tumorjev pri tistih bolnikih, ki zaradi omejene kardiopulmonalne rezerve niso sposobni za lobektomijo. Pri izbranih bolnikih z NDPR in perifernim tumorjem ≤ 1 cm je dovoljena celo klinasta resekcija pljuč, v kolikor tako odloči multidisciplinarni konzilij.



ANATOMSKE IN NEANATOMSKE RESEKCIJE PLJUČ

Anatomske resekcije pljuč

Standardni poseg je lobektomija z odstranitvijo bezgavk iz najmanj šestih bezgavčnih regij. Izmed teh morajo biti vsaj 3 regije mediastinalne, od teh mora biti ena subkarinalna. Terapevtska vloga disekcije (popolne izpraznitve bezgavčne regije) mediastinalnih bezgavk z dosedanjimi raziskavami v primerjavi s sistematičnim vzorčenjem bezgavk ni bila potrjena. Poleg lobektomije prideta v poštev še anatomski segmentna resekcija pljuč z odstranitvijo bezgavk (t.i. segmentektomija) in pnevmonektomija (odstranitev celotnega pljučnega krila) z odstranitvijo bezgavk. Pri segmentektomiji moramo zagotoviti dovoljšen varnostni rob (vsaj dvakratni premer tumorja). Prednost segmentektomije je večja ohranitev neprizadetega pljučnega parenhima. Randomizirane raziskave so pokazale, da z onkološkega stališča niso inferiorne lobektomijam. Za segmentne resekcije pljuč se odločamo pri bolnikih z zgodnjo obliko raka pljuč ali pri bolnikih s slabšo/mejno kardiorespiratorno rezervo. Slabost je, da je poseg tehnično zahtevnejši kot lobektomija. Pnevmonektomijam se izogibamo kolikor je to mogoče, saj imajo višjo pooperativno smrtnost in močno vplivajo na bolnikovo kvaliteto življenja. V izogib pnevmonektomiji lahko v določenih primerih, kjer je to tehnično izvedljivo, napravimo lobektomijo ali bilobektomijo z rokavasto resekcijo bronha ali pljučne arterije.

Neanatomska resekcija pljuč

Pod neanatomsko sublobarno resekcijo pljuč uvrščamo klinaste resekcije pljuč. Randomizirana raziskava CALGB 140503 je pokazala, da so klinaste resekcije pljuč sprejemljive za izbrane bolnike z zelo zgodnjo obliko pljučnega raka.

Kompleksne resekcije pljuč

V posebno skupino bolnikov spadajo bolniki z vraščanjem tumorske mase v mediastinalne strukture, prepono ali steno prsnega koša. Način in obseg resekcije je odvisen od zajetih anatomskih struktur in bolnikovega kliničnega stanja. Temelj posega je še vedno odstranitev anatomske enote pljuč (lobektomija, bilobektomija, pnevmonektomija) s pripadajočo strukturo, v katero tumorska masa vrašča in ev. rekonstrukcijo odreseciranih struktur. Posegi so navadno nestandardni, prirojeni so vsakemu bolniku individualno in se izvajajo v sklopu multimodalnega zdravljenja.

Sem prištevamo tudi bolnike z napredovalim rakom pljuč, z razpadajočim tumorjem ter sočasno okužbo plevralnega prostora ali drugimi zapleti (npr. absces pljuč, masivna hemoptiza), ki v osnovi niso kandidati za radikalno kirurško zdravljenje. Pri teh bolnikih je mogoča sanitarna operacija z namenom ustvarjanja pogojev za nadaljnje nekirurško zdravljenje bolnikov. Obseg in način operativnega posega je prirojen vsakemu bolniku individualno.

KIRURŠKI PRISTOPI IN TEHNIKE

Resekcijo pljuč lahko opravimo minimalno invazivno videotorakoskopsko (VATS angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery) ali robotsko (RATS angl. Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery). V centrih z dobro kirurško usposobljenostjo je mogoče okoli 80 % operacij izvesti minimalno invazivno. V našem centru izvajamo anatomske resekcije pljuč preko ene same delovne incizije (t.i. ang. single port tehnika), lahko pa se izvaja tudi preko večih manjših incizij (najbolj pogosto preko dveh ali treh). Prednost minimalno invazivnega posega je, da je manj boleč in krajši, kar posledično vodi v manj zapletov in krajši čas hospitalizacije. Minimalno invazivna resekcija pljuč zahteva združevanje različnih kirurških tehnik in tehnologije. Poseg je bil prepoznan kot onkološko sprejemljiv, varen in časovno učinkovit. V zadnjem času v ospredje prihaja RATS pristop, ki je v primerjavi z VATS lahko bolj ergonomski, še posebej v primeru bolj zapletenih resekcij, kot so na primer segmentektomije ali pri bolnikih po neoadjuvantni kemo- in imunoterapiji. Za to skupino bolnikov je po nekaterih raziskavah značilno pojavljanje plevralnih zarastlin, zaradi česar je poseg tehnično težje izvedljiv. Preparacija tkiv bi naj bila v takih primerih s pomočjo RATS natančnejša in varnejša, sicer pa se v ostalih pogledih od VATS ne razlikuje. Največja slabost robotske kirurgije sta trenutno cena in dostopnost. Ne glede na izbor katerekoli izmed minimalno invazivnih metod je pomembno, da je operacija izvedena onkološko ustrezno in za bolnika varno, za kar je potrebna dobra usposobljenost kirurga. V primeru intraoperativnih zapletov, kot je krvavitev iz pljučnih žil ali zelo težavne disekcije zaradi anatomske okoliščine (fibroza, povečane ali vnente bezgavke, velik tumor), je včasih potrebna konverzija v torakotomijo, ki zagotovi dober kratkoročni in dolgoročni rezultat zdravljenja.

V kolikor ni mogoče izvesti minimalno invazivnega posega (običajno pri velikih in centralno rastočih tumorjih ali tumorjih, ki vraščajo v prsno steno), je možna t.i. odprta resekcija pljuč preko torakotomije, izjemoma tudi torakosternotomije. V našem centru torakotomijo praviloma vedno izvedemo skozi anterolateralni pristop, kar je za bolnika prijaznejše v primerjavi s posterolateralno torakotomijo. Izjema so tumorji, ki vraščajo v steno prsnega koša, takrat je pristop odvisen od lege in strukture, v katero tumorska masa vrašča.

Ne glede na to, za katero kirurško tehniko se odločimo, izbira tehnike ne sme vplivati na onkološko radikalnost ali obseg resekcije.

ZAKLJUČEK

Strategija zdravljenja pljučnega raka je odvisna od histološkega tipa, stadija bolezni in bolnikovega stanja. Kirurško zdravljenje je ključno predvsem pri NDPR stadija I–II, v izbranih primerih tudi stadija III in pri redkih bolnikih z DPR. Vsako kirurško zdravljenje se začne s predoperativno pripravo in vključuje oceno pljučne in srčne funkcije, kar je ključnega pomena za varno in uspešno izvedbo operacije. Standardni kirurški poseg je lobektomija z odstranitvijo bezgavk, pri zgodnjih stadijih pa sta možni tudi segmentektomija in klinasta resekcija pljuč. Resekcije lahko opravimo minimalno invazivno (VATS, RATS) ali odprto, pri čemer mora biti onkološka radikalnost vedno zagotovljena.



LITERATURA

1. Sugarbaker DJ, Bueno R, Burt BM, Groth SS, Loor G, Wolf AS, editors. Part 10: Standard Pulmonary Resections. In: Sugarbaker's Adult Chest Surgery. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. p. 615–686.
2. Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, Unk M, Ebert Moltara M, Zadnik V, Adamič K, Benedik J, Bitenc M, But Hadžić J, Crnjac A, Čakš M, Časar D, Ćirić E, Čufer T, Demšar A, Devjak R, Gačevski G, Globočnik Kukovica M, Gornik Kramberger K, Ivanetič Pantar M, Ivanović M, Janžič U, Jelerčič S, Kloboves Prevodnik V, Kovačević M, Ležaić L, Marc Malovrh M, Mohorčič K, Mrak L, Požek I, Turnšek N, Vidmar B, Vidovič D, Vlačič G, Vodušek AL, Zbačnik R, Žagar I. Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer. *Onkologija* [Internet]. 2023 Jun. 19 [cited 2025 Aug. 29];27(1):30–88. Available from: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/article/view/519>
3. Sugarbaker DJ, Bueno R, Burt BM, Groth SS, Loor G, Wolf AS, editors. Part 10: Standard Pulmonary Resections. In: Sugarbaker's Adult Chest Surgery. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. p. 38–44.
4. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1206–1215. doi: 10.1183/09031936.00020508.
5. Kuźdżał J, Asamura H, Detterbeck FC, Goldstraw P, Lerut A, Lerut T, Thomas P, Treasure T, editors; European Society of Thoracic Surgeons. ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Vol. 1. Cracow: Medycyna Praktyczna; 2014. pp. 775–781.
6. Brunelli A, Decaluwe H, Gonzalez M, Gossot D, Petersen RH, Augustin F, Assouad J, Baste JM, Batirel H, Falcoz PE, Figueroa Almanzar S, Furak J, Gomez-Hernandez MT, Gomez de Antonio D, Hansen H, Jimenez M, Koryllos A, Meacci E, Opitz I, Pages PB, Piwkowski C, Ruffini E, Schnitter D, Stupnik T, Szanto Z, Thomas P, Toker A, Tosi D, Veronesi G. European Society of Thoracic Surgeons expert consensus recommendations on technical standards of segmentectomy for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Jun 1;63(6):ezad224. doi: 10.1093/ejcts/ezad224. PMID: 37267148.
7. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Apr 23;399(10335):1607–1617. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3. PMID: 35461558.
8. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 8;388(6):489–498. doi: 10.1056/NEJMoa2212083. PMID: 36780674.
9. Kuźdżał J, Asamura H, Detterbeck FC, Goldstraw P, Lerut A, Lerut T, Thomas P, Treasure T, editors; European Society of Thoracic Surgeons. ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Vol. 1. Cracow: Medycyna Praktyczna; 2014. pp. 119–123.
10. Gossot D. Basics. In: Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections. 2nd ed. Cham: Springer; 2018. p. 1–28.
11. Uzzaman MM, Robb JD, Mhandu PCE, Khan H, Baig K, Chaubey S, Whitaker DC. A Meta-Analysis Comparing Muscle-Sparing and Posterolateral Thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar;97(3):1093–1102

KIRURŠKI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Bogdan Vidmar

UVOD

V kirurških ustanovah je pogosto slišati rek »Kirurške zaplete najboljše oskrbimo tako, da se jim izognemo«. Kirurgija je natančna veda, a žal so kljub napredku znanja, sprememb organiziranosti v kirurških enotah in uvedbi minimalno invazivnih pristopov zapleti po operacijah še vedno prisotni. Pomembno lahko tudi vplivajo na prognozo in kakovost življenja bolnikov.

PREDOPERATIVNI UKREPI

Velika večina bolnikov, ki so napoteni v ambulantno torakalnega kirurga, je že opravila predoperativno diagnostiko v sklopu obravnave specialistov sorodnih strok. Med obravnavo poskušamo čim bolj natančno opredeliti fiziološko stanje bolnika, ugotoviti resnost pridruženih bolezenskih stanj in razjasniti dosedanje medicinsko obravnavo, ki bi lahko vplivala na perioperativne zaplete. Pri pripravi na operativne posege se držimo smernic, predvsem smo pozorni na pljučno rezervo in zmogljivost srčne funkcije, s katerimi opredelimo sposobnost bolnikov za pljučne resekcije. Kandidati za operativno zdravljenje morajo imeti zadovoljivo hemostazo – v sodelovanju z anesteziologi je potrebno izključiti bolezenske procese, kot je jetrna ciroza, ledvično okvara ter pridobljene ali prirojene koagulopatije. V skladu s smernicami preverimo standardne čase strjevanja krvi ter izključimo jemanje zdravil, ki vplivajo na strjevanje krvi.

SMRTNOST V ZGODNJEM PERI-OPERATIVNEM OBDOBJU

Verjetnosti za zaplete po pljučnih resekcijah je med kirurškimi centri težko primerjati, saj na končni razplet vplivajo številni dejavniki. Tveganje za smrtni izid npr. po odstranitvi pljučnega krila (pnevmonektomiji) je močno odvisno od izkušenj in agresivnosti kirurške ekipe – v isto skupino bolnikov so lahko namreč vključeni tako mlajši bolniki v dobri telesni kondiciji kot tudi mejno operabilni bolniki s slabo pljučno rezervo in visokim tveganjem zaradi dolgoletnega kajenja ali kroničnih bolezni. V primerjavi velikih serij operirancev so ugotovili 30-dnevno smrtnost po pnevmonektomijah med 6 % in 11 %. Poleg relativno visokega tveganja za smrtnosti in zaplete je kvaliteta življenja bolnikov po odstranitvi pljučnega tkiva močno zmanjšana, možnost za dodatne zaplete pa povečana v celotnem po-operativnem obdobju.



Pri lobektomijah je tveganje za smrtni izid občutno manjše – med 1,1 % in 4 % ter se še dodatno zmanjša pri bolnikih po sub-lobarnih tj. segmentnih resekcijah (Tabela 1). Pričakovano je krajša tudi hospitalizacija pri manjših pljučnih resekcijah v primerjavi z večjimi, ter pri minimalno invazivnih posegih v primerjavi z odprtimi posegi. V primerih lobektomij in segmentektomij na trajanje hospitalizacije ključno vpliva podaljšano puščanje zraka, ki ni življenjsko ogrožujoč zaplet, medtem ko pri pnevmonektomijah na trajanje hospitalizacije bolj pomembno vplivajo zahtevnejši zapleti, kot so respiratorna insuficienca, motnje ritma srca, srčno popuščanje, bolečina in okužbe.

Tabela 1. Izvleček iz podatkovne baze Združenja za torakalno kirurgijo (Society for thoracic surgery – STS; 2008)

Smrtnost in trajanje hospitalizacije pri pljučnih resekcijah			
Poseg	Segmentektomije	Lobektomije	Pnevmonektomije
Število posegov	1.451	15.178	1.587
Smrtnost (%)			
V času hospitalizacije	1,1	1,5	5,5
30- dnevna	2,1	1,5	5,8
Trajanje hospitalizacije (povprečje v dnevih)			
Celokupno	6,4	7,5	9,2
Po OP posegu	6,1	7,1	8,3

INTRA-OPERATIVNI ZAPLETI

Intraoperativne zaplete ločujemo na anesteziološke in kirurške, čeprav je v operacijski dvorani delo anesteziologov in kirurgov medsebojno prepleteno in je sodelovanje ključnega pomena. Poleg osnovnih anestezioloških principov, ki veljajo pri vseh posegih v splošni anesteziji, je večji poudarek namenjen ustrezni vzpostavitvi dihalne poti s specializiranim tubusom, vzdrževanje ventilacije in skrb za oksigeniranost vseh tkiv kljub posegom v prsnem košu. Hipoksija in hipoksemija kratkoročno vplivata na oksidacijske procese v najbolj občutljivih tkivih, prva pa sta pri tem prizadeta delovanje srčne mišice in centralnega živčnega sistema. V izogib zapletom in za doseg optimalnega položaja tubusov morajo biti anesteziologi večji uporabe bronhoskopov. Pri torakalnih operacijah je vedno visoko tveganje za intraoperativno aspiracijo nesterilnih telesnih tekočin ali prelitje okuženih izločkov iz enega pljučnega krila v nasprotno pljučno krilo. To lahko vodi v hujše respiratorne komplikacije, povezane z okužbami pljučnega parenhima.

V izogib močnim po-operativnim bolečinam je ključnega pomena ustrezna analgezija. Vsi bolniki že intraoperativno in v zgodnjem po-operativnem obdobju prejemajo večtirno intravenozno terapijo, ki se po operaciji postopoma znižuje v skladu z obsegom operacije. Intravenozno terapijo vedno, oz. kadar je mogoče, kombiniramo tudi z lokalno analgezijo

(apliciranje dolgo delujočih lokalnih analgetikov) in področne analgezije (epiduralna analgezija, krioablacija, blokada perifernih živcev). Močne bolečine niso povezane le z daljšo hospitalizacijo in težavnim okrevanjem, pač pa lahko vodijo tudi v respiratorne zaplete v zgodnjem po-operativnem obdobju, kot so atelektaze in bakterijske pljučnice. Minimalno invazivni posegi omogočajo izrazito krajše okrevanje in manj zapletov.

Trije najpomembnejši kirurški zapleti so: poškodba živcev (n. recurrens, n. frenicus, n. vagus, n. thoracicus longus), poškodba centralne žile (deblo pljučne arterije) z masivno krvavitvijo, aritmijo in ishemijo srčne mišice ter kontralateralni pnevmotoraks. V težje zaplete vodijo tudi poškodbe požiralnika, torakalnega voda in hrbtenjače oz. dure.

V torakalni kirurgiji je pozicioniranje bolnika specifično, saj pljučne resekcije najpogosteje izvajamo v bočnem položaju, ki ga nekateri zaradi telesne konstitucije slabo prenašajo. Neustrezno podlaganje in privezovanje lahko vodi do bolečih preležanin, elektrode za elektrokoagulacijo lahko ob nepozornosti povzročijo nezaželene opekline, nefiziološka poza bolnika pa lahko pripelje tudi do okvar perifernih živcev. Najbolj previdni moramo biti pri preprečevanju poškodb brahialnega pleteža zgornjih okončin, poškodbe peronealnega in ulnarnega živca.

ZGODNJI POOPERATIVNI ZAPLETI

Najpogosteje se pojavijo v prvih dneh po posegu in so povezani z dihalno fiziologijo, prilagoditvami anatomskih sprememb v prsni votlini ter bolnikovim splošnim zdravstvenim stanjem.

Respiratorni zapleti

Respiratorni zapleti so najpogostejši in se pojavijo pri 6–30 % bolnikov. Mednje sodijo: atelektaza, pljučnica in akutna respiratorna odpoved (ARDS). Preventivni ukrepi vključujejo ustrezno analgezijo, zgodnjo mobilizacijo in respiratorno fizioterapijo. Preventivni ukrepi so najbolj učinkoviti, kadar so prepoznani pravočasno, bolniki pa ustrezno oskrbljeni.

Podaljšano puščenje zraka se po lobektomijah pojavlja pri 2–13 % bolnikov in so pogost razlog za podaljšano hospitalizacijo. Nove tehnologije spenjanja tkiv in izboljšane operativne tehnike so v zadnjih letih sicer omogočile krajše puščenje zraka kot v preteklosti. Ključnega pomena je tudi kvaliteta pljuč – kadilsko spremenjena pljuča so bolj občutljiva in puščajo dlje časa.

Dolgotrajni izlivi in nerazpetost pljuč povečajo tveganje za okužbo in empijem, neredko tudi zahtevajo dodatne kirurške posege in intravenozno antibiotično zdravljenje.



Kardiovaskularni zapleti

Aritmije, predvsem atrijska fibrilacija, se pojavijo pri 10–20 % bolnikov po lobektomiji in kar do 40 % po pneumonektomiji. Mehanizmi vključujejo kirurško manipulacijo srca in spremembe v avtonomnem živčevju. Zdravljenje vključuje farmakološko kontrolo ritma, elektrokonverzijo in profilaktično uporabo beta-blokatorjev. Drugi zapleti so srčno popuščanje, pljučna embolija in miokardni infarkt.

Krvavitve in infekcije

Čeprav so redkejšje, so pooperativne krvavitve prav tako življenjsko nevarne in pogosto zahtevajo reoperacijo. Okužbe rane in empijem so resni zapleti, povezani s podaljšano hospitalizacijo ter višjo smrtnostjo.

POZNI POOPERATIVNI ZAPLETI

Bronhoplevralna fistula

BPF je eden najresnejših zapletov z redko pojavnostjo (manj kot en odstotek po lobektomiji), ampak visoko smrtnostjo (16–72 %) . Najpogosteje nastane zaradi nezadostnega celjenja bronhialnega krna, priležne okužbe ali neprepoznane poškodbe bronhialne sluznice. Večje je tveganje pri kompleksnejših operacijah, kot so bronhoplastične pljučne resekcije in po predhodnem obsevanju ali sistemskem zdravljenju. Dejavniki tveganja vključujejo tudi sistemske bolezni, kot je sladkorna bolezen in imunska pomanjkljivost. Zaradi intratorakalnega stika okuženega prostora s sterilnimi tkivi je fistula le redko ozdravljiva s konzervativnimi pristopi in zahteva ponovno kirurško oskrbo.

Kronična bolečina

Post-torakotomijski bolečinski sindrom prizadene do tretjino bolnikov in lahko traja več mesecev. Gre za nevropatsko bolečino zaradi poškodbe medrebrnih živcev, ki pomembno vpliva na kakovost življenja. Pogostejša je pri agresivnejših pristopih v prsni koš, kot so postero-lateralna torakotomija, kombinacijah pljučnih resekcij z resekcijami prsne stene, hemi-clamshell pristop itd.

Nestabilnost prsne stene

Pri pljučnih resekcijah z resekcijami prsne stene je potrebno prsno steno tudi rekonstruirati. Pri tem pa uporabljamo bolniku lastno tkivo – režnje ali umetni protetični material. Tujki so togi, bolijo in težko jih je pričvrstiti na obstoječo prsno steno. Ob napenjanju, pri kašlju ali kasneje ob aktivaciji se lahko rekonstruktivni material nezaželeno premakne, pri tem pa nastanejo bolečine, krvavitve in nestabilnost prsne stene v obliki torakalne kile. Po sternotomijah je pri bolnikih močnejše postave, sladkornih in imunokompromitiranih bolnikih povečana nevarnost za nezaraslost (dehiscenca) prsnice in s tem nestabilnost celotnega zgornjega dela telesa.

Postpnevmonetomijski sindrom

Ta redek zaplet nastane zaradi mediastinalnega premika po odstranitvi pljuč in povzroča stiskanje sapnic ter velikih žil. Kaže se kot progresivna dispneja, zdravljenje pa je pogosto kirurško.

Recidiv maligne bolezni

Recidiv pljučnega malignoma, zaradi katerega je bil bolnik operiran, je redko kirurški zaplet, kljub temu je potrebno natančno ravnanje v skladu s smernicami onkološke kirurgije. Kirurg mora vedno stremeti k distanci do tumorske mase, resekcije z zdravim robom (R0 resekcija) in zaščitni tkiv s plastičnimi materiali (vrečke in zaščitni plastični dilatatorji).

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje pljučnega raka je ključna metoda ozdravitve zgodnjih stadijev bolezni, a je povezano s širokim spektrom zapletov. Ti se lahko pojavijo med operacijo, zgodaj po operaciji ali kasneje in segajo od blažjih respiratornih motenj do smrtno nevarnih stanj, kot je bronhoplevralna fistula. Preventiva in pravočasno ukrepanje bistveno izboljšata izid. Prihodnost je v nadaljnjem razvoju minimalno invazivnih tehnik, personalizirani oskrbi ter multidisciplinarnem pristopu, ki zmanjšuje tveganja in povečuje kakovost življenja bolnikov.

LITERATURA

1. Agostini, P. et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery : are there any modifiable risk factors ? 815–818 (2000) doi:10.1136/thx.2009.123083.
2. Haithcock, B. & Feins, R. Complications of Pulmonary Resection. in General thoracic surgery (eds. Shields, T. W., Locicero, J. I. & Carolyne, R.) 551–560 (Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2009).
3. Pricopi, C. et al. Postoperative morbidity and mortality after pneumonectomy: a 30-year experience of 2064 consecutive patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 20, 316–321 (2015).
4. Gopaldas, R. R. et al. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients. *Ann Thorac Surg* 89, 1563–1570 (2010).
5. Lederman, D., Easwar, J., Feldman, J. & Shapiro, V. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. *Ann Transl Med* 7, 356–356 (2019).
6. Yang, R. et al. Risk factors of postoperative pulmonary complications after minimally invasive anatomic resection for lung cancer. *Ther Clin Risk Manag* 15, 223–231 (2019).
7. Fleisher, L. A. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64, e77–137 (2014).
8. Ichinose, J. et al. Risk factors for bronchopleural fistula after lobectomy for lung cancer. *J Thorac Dis* 15, 3330–3338 (2023).



9. Daniel, M. & Mansour, K. Chest wall reconstruction. in General thoracic surgery (eds. Thomas, S., Locicero, J. I. & Carolyn, R.) 679–688 (Wolters Kluver, Philadelphia, USA, 2009).
10. Soll, C. et al. The postpneumonectomy syndrome : clinical presentation and treatment The postpneumonectomy syndrome : clinical presentation and treatment S. 35, 319–324 (2009).

OBSEVANJE PLJUČNEGA RAKA

Karmen Stanič

UVOD

Poleg kirurgije in sistemskega zdravljenja je obsevanje eden od stebrov zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Uporablja se v vseh stadijih, ne glede na pato-histološko podskupino bolezni. Radikalni odmerki obsevanja imajo za cilj uničenje tumorja, nominalno pa je odmerek obsevanja lahko različen. Skupni odmerek je pri standardnem obsevanju razdeljen na več manjših odmerkov (frakcij) po 2 Gray-a (Gy), zato mora priti bolnik na obsevanje večkrat (običajno 25 do 33 -krat). Pri stereotaktičnem obsevanju telesa (ang. stereotactic body irradiation – SBRT) pa je frakcij manj, lahko le ena, ki že v z enkratnim odmerkom uniči tumor. Hipofrakcionirano imenujemo obsevanje, ko uporabimo višji odmerek od 2 Gy na posamezno frakcijo in manjše skupno število obsevanj. Lahko je radikalno (npr. 15 frakcij po 4 Gy) ali pa paliativno (npr. 5 frakcij po 4 Gy).

OBSEVANJE BOLNIKOV Z ZGODNJIM STADIJEM

Nedrobnocelični pljučni rak odkrijemo v zgodnjem stadiju pri nekaj manj kot dvajset odstotkih vseh bolnikov, pri drobnoceličnem raku pljuč pa je ta delež bistveno manjši.

Pri bolnikih brez maligne infiltracije bezgavk (N0) tumor največkrat radikalno obsevamo s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT). Za tovrstno zdravljenje, ki smo ga v Sloveniji uvedli leta 2016, so primerni inoperabilni bolniki ali bolniki, ki odklanjajo kirurško zdravljenje. Rezultati lokalne kontrole zdravljenja so primerljivi z operacijo, ki je primarni način zdravljenja bolnikov v tem stadiju bolezni. Preživetja bolnikov z obsevanjem pa so slabša, saj gre za drugačno skupino bolnikov. Ti bolniki so starejši, imajo več pridruženih bolezni in so v slabšem stanju zmogljivosti kot bolniki, ki jih je možno operirati. Obsevanje zahteva le enega do osem obiskov (največkrat pet), kar je za bolnika ugodno, neželeni učinki pa so redki in obvladljivi. Tumor moramo med obsevanjem videti, zato so pri tej metodi določene omejitve (npr. tumor v atelektazi, obdan s fibrozo). Radikalnost obsevanja pogosto omejuje odmerek na kritične organe v neposredni bližini in/ali velikost tumorja, zato pri teh bolnikih uporabljamo hipofrakcionirano zdravljenje.

Bolnike s tumorsko spremenjenimi bezgavkami (N1), ki jih ni možno operirati, obsevamo radikalno, lahko standardno ali s hipofrakcionacijo. Bolnikom, ki so za to sposobni, sočasno z obsevanjem apliciramo kemoterapijo.



OBSEVANJE BOLNIKOV Z LOKALNO NAPREDOVALIM STADIJEM

Diagnozo lokalno napreduvala nedrobnoceličnega raka (stadij III) ima postavljeno tretjina vseh bolnikov in le za približno četrtino teh bolnikov je kirurgija primerno zdravljenje. Pooperativno obsevanje je indicirano le, če operacija ni radikalna (R1, R2), bolniki pa imajo veliko tveganje za lokalno ponovitev bolezni, o čemer se vedno odloča na konziliju. Obsevamo z radikalnim odmerkom, pridružimo lahko tudi sočasno ali zaporedno kemoterapijo.

Inoperabilne bolnike zdravimo z radikalnim obsevanjem (30–33 frakcij) in sočasno kemoterapijo, izjemoma uporabimo zaporedno zdravljenje. Za bolnike z nedrobnoceličnimi PD-L1 pozitivnimi tumorji brez progressa po kemoradioterapiji (KTRT) je indicirano enoletno adjuvantno zdravljenje z durvalumabom. Za redke EGFR mutirane tumorje je po zaključeni KTRT v Evropi tudi že registrirano adjuvantno zdravljenje z osimertinibom.

Tudi omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka zdravimo z radikalno kemoradioterapijo, ki ji ne glede na PDL1 status sledi zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (durvalumab), če bolezen po zaključeni KTRT ni napredovala.

Veliko bolnikov ima številne pridružene bolezni, zato niso primerni za kemoterapijo. Te zdravimo samo z radikalnim obsevanjem, ki je pogosto hipofrakcionirano. Starejše bolnike v slabem stanju zmogljivosti običajno zdravimo s paliativnim obsevanjem, čeprav bi sam obseg bolezni tehnično omogočal radikalno zdravljenje.

OBSEVANJE BOLNIKOV V RAZSEJANEM STADIJU BOLEZNI

Skoraj polovica bolnikov ima ob diagnozi razsejano bolezen. Večina obsevanj pri razsejani bolezni je paliativnih, namenjena lajšanju bolečin in simptomov bolezni ter s tem izboljšanju kvalitete življenja. Najpogostejše obsevamo boleče kostne zasevke, možganske zasevke, zasevke v nadledvičnih žlezah in primarne tumorje. Režimi obsevanja so krajši (1–10 obsevanj), celokupni obsevalni odmerki pa nižji.

Oligometastatska bolezen (OMB) z največ petimi zasevki v največ treh organskih sistemih predstavlja posebno podskupino za zdravljenje. V zadnjih letih je veliko študij raziskovalo učinek dodanega obsevanja sistemskemu zdravljenju. Obsevanje primarne OMB je smiselno, če je v obsevalno polje možno zajeti vsa metastatska mesta in primarni tumor. V radikalni radioterapiji kombiniramo različne tehnike obsevanja (standardno, hipofrakcionirano, SBRT) in sistemsko zdravljenje. Pogosti podskupini OMB sta oligoprogresivna in oligorezistentna bolezen, pri katerih slikovne evaluacijske preiskave pokažejo izoliran progres ali ostanek bolezni med sistemskim zdravljenjem. S čim bolj radikalno dozo obsevanja uničimo zasevke v progresu in omogočimo nadaljevanje istega sistemskega zdravljenja. Določene vrste sistemskega zdravljenja (predvsem tarčno zdravljenje) lahko sočasno z radioterapijo povzročijo neželene in toksične učinke, zato jih med obsevanjem prekinemo.

URGENTNA OBSEVANJA

V onkologiji je nekaj življenjsko ogrožajočih stanj, ki zahtevajo takojšnje – nujno ukrepanje (ang. emergency) ali pa gre za neodložljiva stanja (ang. urgency), ki jih lahko obravnavamo hitro. Stanji, kjer je potrebno takojšnje ukrepanje z obsevanjem, sta maligna kompresija hrbtenjače, kjer je smiselno in potrebno začeti obsevanje v 24 urah in večje krvavitve iz dihal (hemoptoe). Stanja, ki zahtevajo hitro ukrepanje z obsevanjem, pa so sindrom vene kave superior, obstrukcija dihal, blažja oziroma občasna krvavitev iz dihal (hemoptize) in simptomatski možganski zasevki.

PROFILAKTIČNO OBSEVANJE

Posebnost zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim drobnoceličnim rakom pljuč po zaključeni kemoradioterapiji brez progressa bolezni je profilaktično obsevanje glave. Obsevamo bolnike, ki z magnetno resonančnim slikanjem nimajo dokazanih možganskih zasevkov, saj so raziskave pokazale zmanjšano tveganje za pojav zasevkov v možganih in boljše preživetje. Obsevamo z desetimi frakcijami, odmerek obsevanja pa je nižji kot pri paliativnem obsevanju. V dobi imunoterapije in izboljšane ter bolj dostopne diagnostike z magnetno resonančnim slikanjem glave se vse bolj postavlja vprašanje, ali je tovrstno obsevanje še smiselno in potrebno, na kar bodo odgovorile raziskave, ki so v teku.

REIRADIACIJE

Ponovno obsevanje je opredeljeno kot dodatno obsevanje po različnem prostem intervalu, ki delno ali v celoti obseva isto tkivo kot predhodno obsevanje, pri čemer je možno doseči biološko pomembno visoko dozo. Vključuje lahko različne režime, radikalni odmerki so običajno 50 Gy ali več, katerih cilj je zmanjšanje lokalnih simptomov in podaljšanje dolgoročnega nadzora bolezni. Izziv reiradiacij je toksičnost ponovnega obsevanja za zdrava tkiva, podatki o tem se zbirajo v prospektivni evropski observacijski študiji ReCare.

ZAKLJUČEK

Radioterapija s tehnološkim napredkom in vedno boljšimi tehnikami obsevanja ostaja pomemben del zdravljenja pljučnega raka tako v radikalne kot tudi paliativne namene.

LITERATURA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025 — January 14, 2025.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer, Version 4.2025 — January 13, 2025.



3. Torresan S et al. Oligometastatic NSCLC: Current Perspectives and Future Challenges *Curr. Oncol.* 2025, 32(2), 75.
4. Ratoša I et al. Oligometastatski rak. *Onkologija* 2022; (2): 22–8.
5. Stanic K et al. Local control and survival after stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer patients in Slovenia. *Radiol Oncol* Jul 26;57(3):389–396.
6. Vrankar M et al. Clinical outcomes in stage III non-small cell lung cancer patients treated with durvalumab after sequential or concurrent platinum based chemoradiotherapy – single institute experience. *Radiol Oncol* 2021 Nov 19;55(4):482–490.
7. Kroeze SGC et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC–ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol* 2023; 24: e121–32.
8. Lee SF, Hoskin PJ. Re-irradiation practice and ESTRO/EORTC consensus recommendations: 2023 ASTRO education panel. *Ann Palliat Med* 2024 Jul;13(4):1150–1153.

STRANSKI UČINKI OBSEVANJA PRSNEGA KOŠA

Staša Jelerčič

UVOD

Stranski učinki obsevanja prsnega koša so zaradi napredka v obsevalnih tehnikah v zadnjih desetletjih ter boljše izbire bolnikov za zdravljenje z obsevanjem bistveno manj pogosti in resni kot v preteklosti, še vedno pa pomemben in neizogiben pojav omenjenega zdravljenja. Resnost neželenih učinkov obsevanja je neposredno povezana z odmerkom obsevanja, frakcionacije obsevanja, obsevanega volumna oz. količine sevanja na normalna, tumorju prirežna tkiva, uporabe sočasnih sistemskih terapij in ne nazadnje, individualnih značilnosti bolnika.

Radiobiološko ločimo zgodnje (akutne) ter pozne (kronične) neželene učinke obsevanja. Akutni stranski učinki se razvijejo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja in so posledica neposredne poškodbe hitro delečih se celic ter vnetnega odgovora zdravih tkiv, kot so koža, sluznice dihal in prebavil ter kostni mozeg. Praviloma so akutni neželeni učinki reverzibilni, lahko pa vodijo v nezaželene prekinitve obsevanja oz. slabšo complianco do zdravljenja, zmanjšajo kvaliteto življenja ter hkrati povečajo tveganja za dolgoročne posledice obsevanja. Kronični (pozni) stranski učinki se pojavijo več kot tri mesece po zaključku zdravljenja in lahko prizadenejo praktično vsa tkiva in organe. Ključni procesi poškodbe se odvijajo tako v samem parenhimu organov kot v podpornem vezivno-žilnem kompartmentu. Za razliko od akutnih toksičnosti so pozni zapleti pogosto trajni in se s časom slabšajo ter pomembno prispevajo k dolgoročni obolevnosti in umrljivosti preživelih bolnikov.

NEŽELENI UČINKI NA PLJUČA

Z obsevanjem povzročena poškodba pljuč poteka v 3 fazah: zgodnje latentno obdobje, subakutno eksudativno obdobje ter pozna faza fibroze. Latentna faza se prične po nekaj urah do dneh po pričetku obsevanja, kjer pride do izgube radiosenzibilnih imunskih celic ter pnevmocitov in posledično spodbujanja provnetnega okolja v pljučih; bolniki so v tej fazi še asimptomatski. Eksudativna faza nastopi 3–12 tednov po obsevanju kot posledica nadaljevanja vnetnega odgovora, ki promovira angiogenezo, kronično vnetje ter nalaganje ekstracelularnega matriksa, kar se klinično kaže kot sterilno vnetje pljuč oz. postobsevalni pnevmonitis (PP). Pozna faza fibroze se pojavi približno 6 mesecev po obsevanju in počasi napreduje.

Klinično se PP pri bolnikih kaže kot neproduktiven kašelj, sprva zadihanost ob naporu, nato pa tudi že v mirovanju; lahko je prisotna subfebrilna temperatura, bolečina ali neugoden občutek v prsnem košu.



Rizične dejavnike, ki vplivajo na nastanek PP, najdemo tako na strani bolnika (višja starost, prisotna kronična obstruktivna ali intersticijska bolezen pljuč, tumor v spodnjih režnjih) kot tudi na strani samega obsevanja (uporabljena tehnika obsevanja, prejeta doza na pljuča, frakcionacija) in pridruženega sistemskega zdravljenja (kemoterapija, imunoterapija, tarčna terapija). Z uporabo modernih tehnik obsevanja se je incidenca simptomatskega PP nekoliko zmanjšala (na okrog 25 %), incidenca RP, ki vodi v hospitalizacijo, pa se je razpolovila (na cca 3 %).

Zdravljenje izbora PP so glukokortikosteroidi, čeprav optimalni odmerki in čas zdravljenja še niso dokončno definirani. Zgodnje prepoznavanje PP je ključni pogoj za zagotovitev čim boljšega obvladovanja omenjenega zapleta.

NEŽELENI UČINKI NA POŽIRALNIK

Radioezofagitis (RE) je pogost akuten neželen učinek obsevanja prsnega koša, še posebej pri obsevanju tumorja oz. bezgavk v bližini požiralnika. Tveganje za pojav RE se dodatno poveča s sočasnimi predpisom kemoterapije. RE se kaže z disfagijo, odinofagijo in retrosternalno bolečino, kar pogosto vodi do motenega vnosa hrane in izgube telesne teže.

Podporni ukrepi, kot so prehranska podpora, analgetiki in druga lokalna zdravila, igrajo ključno vlogo pri obvladovanju simptomov. Z uporabo modernih tehnik obsevanja se je potreba po hospitalizaciji zaradi RE občutno zmanjšala (okrog 5% v najnovejših raziskavah zdravljenih bolnikov z kemoradioterapijo).

Pozni neželeni učinki na požiralnik vključujejo strikture, razjede in v hujših primerih nastanek fistule. Ti zapleti so sicer redki, zahtevajo endoskopske posege ali kirurško zdravljenje, fistule požiralnika s sosednjimi organi (sapnik, sapnici) pa so pogosto usodne.

NEŽELENI UČINKI NA SRCE

Zgodnji neželeni učinki obsevanja na srce so z uporabo modernih tehnik obsevanja dandanes redek zaplet, v preteklosti pa naj bi se akutni perikarditis pojavil kar pri tretjini bolnikov, obsevanih z nekomfortnimi tehnikami ter obsežnimi obsevalnimi polji.

Pomen poznih zapletov obsevanja srca se prepoznavava šele v zadnjih desetletjih, tudi zato, ker se bolnikom z rakom pljuč na račun boljše diagnostike, razvoja naprednejših tehnik obsevanja in drugih komplementarnih načinov zdravljenja podaljšuje preživetje.

Z leti tako napredovanje fibroze lahko povzroči poškodbo v praktično vseh srčnih strukturah: perikardu, miokardu, srčnih zaklopkah, prevodnem sistemu in koronarnih arterijah. Tako se klinično poškodba srca zaradi obsevanja lahko izrazi kot konstriktivni perikarditis, kardiomiopatija, stenoza ali insuficienca zaklopk, motnja ritma in ishemična bolezen srca.

Tako so šele novejša raziskava pri bolnikih z rakom pljuč presenetljivo pokazale slabše preživetje po visoko doznem obsevanju v primerjavi s standardnim zdravljenjem na račun presežnih smrti zaradi srčno-žilnih zapletov. Podanalize ter nadaljnje raziskave so potrdile povezavo med prejeta doza na srce in umrljivostjo, kljub temu da konsistentnih rezultatov, katere srčne strukture so najbolj občutljive in kakšni dozno volumski parametri nanje so še dopuščeni, zaenkrat še nimamo. Pričakujemo lahko, da bo v prihodnosti poleg standardnih restrikcij obsevanja na srce oz. srčne strukture potrebno upoštevati tudi bolnikove ostale dejavnike tveganja in njegovo izhodno srčno funkcijo ter izdelati individualiziran načrt obsevanja za omilitev tveganja srčno-žilnih zapletov.

LITERATURA

1. NW Bucknell, J Belderbos, DA Palma, et al. Avoiding Toxicity With Lung Radiation Therapy: An IASLC Perspective. *J Thorac Oncol.* 2022; 17 (8): 961–973.
2. D De Ruyscher, E Wauters, V Jendrosseck, et al. Diagnosis and treatment of radiation induced pneumonitis in patients with lung cancer: An ESTRO clinical practice guideline. *Radiother Oncol.* 2025; 207: 110837.
3. GM Walls, Ca Bergom, JD Mitchell, et al. Cardiotoxicity following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Br J Cancer.* 2025; 132: 311–325.
4. M Or, B Liu, J Lam, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment-related toxicities of curative and palliative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2021; 11, 5939. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85131-7>
5. SG Chun, C Hu, H Choy, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016; 35:56–62.



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Mojca Unk

UVOD

Zdravljenje pljučnega raka je kompleksno. Kako bomo bolnika zdravili, je odvisno od več dejavnikov. Zdravljenje se razlikuje glede na obseg bolezni, histološki podtip, prisotnosti ali odsotnosti molekularnih prediktivnih označevalcev ter izraženosti liganda beljakovine programirane celične smrti 1 (PD-L1), stanja zmogljivosti bolnika in njegovih spremljajočih bolezni in stanj. Glavni vrsti zdravljenja sta lokalno (operacija, obsevanje ...) in sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčno zdravljenje, zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), bispesifična zdravila, konjugati protiteles in zdravil). Za doseganje najboljših odgovorov se različne vrste zdravljenj prepletajo med potekom bolezni. Danes je sistemsko zdravljenje vpleteno v obravnavo skorajda vseh bolnikov s pljučnim rakom v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni in stanj.

KEMOTERAPIJA

Čeprav je napredek na področju tarčnega zdravljenja in imunomodulatornih zdravil vodil v revolucijo zdravljenja pljučnega raka, ostaja kemoterapija še vedno ena od bistvenih vrst njegovega zdravljenja. Kemoterapija ima prepričljivo klinično (in statistično) dobrobit, bodisi kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenj, v preživetju in kakovosti življenja bolnikov z zgodnjim, lokalno napredovalim in razsejanim pljučnim rakom. Kombinirani pristopi z drugimi vrstami sistemskih in lokalnih zdravljenj so že pokazali obetavne rezultate in so še vedno aktivno raziskovani.

Vsi citostatiki delujejo tako, da zmanjšujejo celično rast in proliferacijo ne samo rakavih celic, ampak tudi zdravih. To vodi v učinek zdravljenja in sopojava. Kemoterapija deluje v različnih fazah celičnega ciklusa: nastanek dvojne vijačnice (alkilirajoči agensi, preparati platine), podvojevanje DNK (topoizomerazni zaviralci, antimetaboliti, antitumorski antibiotiki) ali nastajanja delitvenega vretena (zaviralci mikrotubulnega vretena). Nameni zdravljenja s kemoterapijo pri pljučnem raku so različni: pri omenjeni bolezni nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) se uporablja v sklopu dopolnilnega zdravljenja pred ali po operaciji (danes sicer večinoma v kombinaciji z ZIKT) za izboljšanje preživetja operabilne bolezni. Pri lokalno napredovali bolezni, tako pri NDPR kot drobnoceličnem pljučnem raku (DRP), se uporablja kot radiosenzibilizator med obsevanjem, kar prav tako vodi v izboljšanje preživetja. Paliativna kemoterapija pri bolnikih z razsejano boleznijo ima cilj zmanjšanje obsega bolezni in s tem izboljšanje kakovosti in dolžine življenja.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Rakave celice se zaradi razlik v svojem genskem zapisu in s tem končnih proteinih razlikujejo od normalnih celic. Posledično se lahko hitreje delijo in metastazirajo. Tarčno zdravljenje raka deluje na podlagi teh razlik in cilja na specifične gene in proteine raka, ki prispevajo k rasti in preživetju raka. S tem zavira rast in širjenje rakavih celic. Ker je delovanje usmerjeno na izbrane celice, se izboljša učinkovitost zdravljenja ter omeji poškodba zdravih celic (manj izraženih pojavov).

Tarčno zdravljenje danes uporabljamo v vseh stadijih NDRP; njihova uporaba izboljša preživetje bolnikov z omejeno boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR in preureditvijo ALK), lokalno napredovalo boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR) ter bolnike z razsejano boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR, BRAF, KRAS, MET, HER2 ter preureditvami ALK, ROS-1, RET in NTRK). Da bi našli najučinkovitejše zdravljenje za primernega bolnika, je danes potrebno prepoznati genske spremembe ali spremembe končnih proteinov. V Sloveniji se rutinsko uporablja refleksno testiranje z metodo sekvenciranja naslednje generacije pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP. Lahko pa se testiranje izvede tudi na zahtevo klinika (pri mlajših bolnikih, nekadilcih) pri bolnikih s ploščatoceličnim NDRP. Prediktivni molekularni označevalci po navadi niso izraženi pri DPR. Kljub temu, da gre za izredno učinkovito zdravljenje, pa ima tarčno zdravljenje tudi nekaj omejitev. Te so: razvoj odpornosti na zdravljenje, sopojava zdravljenja in visoka cena novih tarčnih zdravil (kar omejuje dostopnost za vse primerne bolnike).

ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Največji dosežek pri zdravljenju raka v zadnjem desetletju je nedvomno uvedba imunomodulatornih zdravil, usmerjenih proti limfocitom T. Ta zdravila zavirajo kontrolne točke imunskega sistema, kot na primer s citotoksičnimi T-limfociti povezana beljakovina 4 (CTLA-4), beljakovina programirane celične smrti 1 (PD-1), PD-L1 in gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3). Leta 2011 je bil odobren ipilimumab (protitelo, ZIKT) za zdravljenje bolnikov z malignim melanomom. Danes pa ZIKT predstavljajo nepogrešljiv del zdravljenja vseh stadijev NDRP in DPR pri izbranih bolnikih. V redni klinični praksi danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) in zaviralca CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab). Uporabljamo jih kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji. Glavni razlog za široko uporabo ZIKT je izboljšanje preživetja omejene in lokalno napredovale bolezni ter možnost ozdravitve pri razsejani, do nedavno popolnoma neozdravljivi bolezni. Kateri bolniki bodo na zdravljenje z ZIKT odgovorili, danes ni popolnoma razjasnjeno.



KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO

Razvoj zdravil iz skupine konjugati protitelo-zdravilo je omogočil napredek v tehnologiji izdelave treh ključnih komponent zdravila: monoklonsko protitelo, citotoksična učinkovina (angl. payload) in veznik (angl. linker) ter napredek v prepoznavanju molekularnih prediktivnih označevalcev. Trastuzumab-derukstekan predstavlja dodatno možnost sistemskega zdravljenja po izčrpanem zdravljenju prvega reda pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR in dokazano gonilno spremembo, mutacijo HER-2.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

Bispecifična protitelesa (angl. bispecific antibodies; bsAB) predstavljajo dodaten napredek v zdravljenju pljučnega raka, saj ponujajo nov pristop z delovanjem na več antigenov na rakavih celicah ali z vključevanjem imunskih celic za povečanje uničevanja tumorskih celic. S tem sicer povečamo odgovor na zdravljenje, vendar je tudi sopojavov več. V redni uporabi je danes pri razsejanem NDPR amivantamab za izbrane bolnike z razsejano boleznijo NDPR in dokazano insercijo 20 EGFR v kombinaciji s kemoterapijo in pogostima mutacijama EGFR v kombinaciji z zaviralcem EGFR. Pri razsejanem DPR pa zelo obetajoče rezultate kaže tarlatamab, tako v monoterapiji kot v kombinaciji z ZIKT, vendar v Evropski uniji še ni odobren.

ZAKLJUČEK

Sistemsko zdravljenje pljučnega raka, ki vključuje kemoterapijo, tarčno zdravljenje, ZIKT, konjugate protitelo-zdravilo in bispecifična protitelesa, je v zadnjih dveh desetletjih doživelo znaten napredek. Vpleta se v multimodalno obravnavo vseh stadijev bolezni pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni in stanj. Čeprav kemoterapija še vedno ostaja ena od temeljev zdravljenja, zlasti v kombinaciji z ZIKT, danes sistemsko zdravljenje temelji na personaliziranem pristopu z upoštevanjem genetike tumorja in molekularnih značilnosti.

LITERATURA

1. Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom 2023; 27(1):[30 ‘ 8 p.].
2. Hendriks LE, Cortiula F, Mariamidze E, Martins Branco D, Pentheroudakis G, Reck M. ESMO Non-Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Living Guideline v1.2. 2025.
3. Hendriks LE, Cortiula F, Mariamidze E, Martins Branco D, Pentheroudakis G, Reck M. ESMO Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Living Guideline v1.2. 2025.
4. Duratović Konjević A. Dnevi internistične onkologije 2024. 2024.

STRANSKI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Loredana Mrak

UVOD

V zadnjih dveh desetletjih je sistemsko zdravljenje raka pljuč doživelo izjemen napredek. Medtem ko je bila v preteklosti tem bolnikom na voljo le kemoterapija, jim danes glede na molekularne značilnosti bolezni lahko ponudimo tudi zdravljenje s tarčno terapijo in imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. Ti dve obliki zdravljenja sta bistveno izboljšali celokupno preživetje bolnikov z rakom pljuč. Vendar pa napredek spremljajo številni novi, pogosto tudi nenavadni neželeni učinki, ki jih moramo pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati. Le tako lahko bolnikom poleg daljšega preživetja zagotovimo tudi čim bolj kakovostno in normalno življenje. V nadaljevanju sledi kratek pregled najpogostejših neželenih učinkov posameznih oblik sistemskega zdravljenja raka pljuč.

KEMOTERAPIJA

Kljub velikemu napredku v zdravljenju raka pljuč pomemben delež bolnikov med zdravljenjem še vedno prejme kemoterapijo. Ta deluje na mehanizem celične delitve, zato poleg rakavih celic prizadene tudi hitro deleča se zdrava tkiva. Neželeni učinki kemoterapije so odvisni od vrste in odmerka zdravila ter od bolnikovih značilnosti, kot so splošna zmogljivost, pridružene bolezni in funkcija organov.

Najpogostejši neželeni učinki so dobro poznani in vključujejo utrujenost, stomatitis, slabost in bruhanje, zmanjšan apetit, hematotoksičnost (nevtropenija s povečanim tveganjem za okužbe in febrilno nevtropenijo, trombocitopenija s tveganjem za krvavitve ter anemija), drisko ali zaprtje, izpadanje las. Za njihovo obvladovanje bolnikom predpišemo in svetujemo ustrezno podporno terapijo: blago do zmerno telesno aktivnost za preprečevanje utrujenosti, skrbno ustno higieno za zmanjšanje tveganja za stomatitis, odvajala ob zaprtju, rastne faktorje za granulocite za preprečevanje nevtropenije in antiemetike za lajšanje slabosti.

Med najresnejše zaplete kemoterapije sodi febrilna nevtropenija, ki lahko vodi v življenjsko ogrožajoča stanja, kot sta septični šok ali akutni respiratorni distresni sindrom. Opredeljena je kot povišana telesna temperatura nad 38 °C ob hkratni nevtropeniji ($<0,5 \times 10^9/L$). Gre za urgentno stanje, ki zahteva takojšnjo uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Pri oceni stopnje ogroženosti uporabimo indeks MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Bolniki z nizkim tveganjem se lahko zdravijo ambulantno z dvotirno antibiotično terapijo (npr. amoksicilin/klavulanska kislina in ciprofloksacin), ki jo je treba začeti v roku ene ure po postavitvi diagnoze. Pri bolnikih z visokim tveganjem je potrebna hospitalizacija in parenteralna antibiotična terapija.



Neželeni učinki kemoterapije se lahko med zdravljenjem stopnjujejo, včasih zahtevajo prilagoditev zdravljenja, vendar so večinoma prehodnega značaja in izzvenijo po zaključku zdravljenja. Izjema so nekateri pozni zapleti, kot sta periferna nevropatija in okvara ledvic, ki so lahko trajni.

TARČNA TERAPIJA

Od odkritja prvih zaviralcev tirozin kinaz za zdravljenje EGFR-mutiranega nedrobnoceličnega raka pljuč do danes se je v rutinski klinični praksi uveljavilo že več kot dvajset tarčnih zdravil. Ta zdravila so usmerjena bodisi proti specifičnim mutacijam oziroma preureditvam genov v rakavih celicah (EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK) bodisi zavirajo angiogenezo v tumorskem tkivu (zaviralci VEGF/VEGFR), slednja se uporabljajo le v kombinaciji s kemoterapijo in/ali imunoterapijo. Ker tarčna zdravila delujejo na natančno določene molekularne tarče, so njihovi neželeni učinki praviloma neposredno povezani z mehanizmom delovanja. Tako so za EGFR-inhibitorje značilni akneiformni izpuščaj in driska, za MET-inhibitorje izraziti periferni edemi, medtem ko kombinacija BRAF- in MEK-inhibitorja pogosto povzroča pireksijo ter lahko vodi v retinopatijo ali pojav kožnih karcinomov. Zdravila, ki zavirajo VEGF/VEGFR, povečajo tveganje za krvavitve, povzročajo arterijsko hipertenzijo, proteinurijo in slabše celjenje ran. Skoraj vsa tarčna zdravila lahko povzročijo hepatotoksičnost, redkeje intersticijsko pljučno bolezen (pnevmonitis), pri številnih opažamo tudi podaljšanje intervala QTc. Spekter toksičnosti je torej zelo raznolik, a je večina neželenih učinkov nizke stopnje in jih je mogoče obvladati s podpornimi ukrepi ali prilagoditvijo odmerka. Podobni ukrepi so potrebni tudi pri hujših toksičnostih, v določenih primerih pa je nujna dokončna prekinitev zdravljenja (npr. pri simptomatskem pnevmonitisu). Neželeni učinki tarčnih zdravil so povezani tako z individualnimi razlikami v metabolizmu zdravil pri posameznikih kot tudi z morebitnimi interakcijami z drugimi sočasno prejetimi zdravili.

V nadaljevanju je predstavljen kratek pregled nekaterih neželenih učinkov po posameznih skupinah zdravil ter osnovno podporno ukrepanje:

Molekularna tarča	Zdravila	Značilni/pogosti neželeni učinki	Resni neželeni učinki	Podporno ukrepanje
EGFR	Osimertinib, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dakomitinib, Amivantamab	Akneiformni izpuščaj, paronihija, stomatitis, driska; infuzijske reakcije, otekline (amivantamab)	Pnevmoniti, podaljšan QTc; VTE (amivantamab)	Profilaktična mazila z ureo; doksiciklin pri hujšem kožnem izpuščaju; loperamid ob driski
ALK	Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib, Krizotinib, Ceritinib	Hepatotoksičnost, zaprtje (alectinib)/driska, slabost/ bruhanje, mialgije, edemi, motnje vida (krizotinib); ↑ telesne teže, hiperlipidemija, motnje kognicije in razpoloženja (lorlatinib); hipertenzija (brigatinib)	Pnevmonitis (brigatinib), bradikardija	Odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; ukrepi proti edemom; zdrav življenjski slog; zdravljenje hiperlipidemije s statini; zdravljenje hipertenzije po smernicah
KRAS G12C	Sotorasib	Driska, slabost/bruhanje, hepatotoksičnost, utrujenost, mialgije	Pnevmonitis	Loperamid ob driski; antiemetik ob slabosti
ROS1	Entrectinib, Krizotinib	Omotica, utrujenost, motnje senzorike in kognicije, slabost/bruhanje, driska/ zaprtje, hepatotoksičnost, citopenije, ↑ telesne teže (entrectinib), motnje vida (krizotinib), edemi	Zlomi, bolečina ob prekinitvi zdravljenja (entrectinib), bradikardija	Svetovanje glede padcev pri omotici; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; zdrav življenjski slog; ukrepi proti edemom



BRAF ± MEK	Dabrafenib + Trametinib; Enkorafenib + Binimetinib	Povišana telesna temperatura, izpuščaj, driska, artralgije, utrujenost, hipertenzija, slabost/bruhanje, hepatotoksičnost	Kardiotoksičnost, očesna toksičnost, VTE, krvavitve, pojav kožnih karcinomov	Ukrepjanja ob vročini (antipiretiki, izključitev okužbe); loperamid ob driski, antiemetik ob slabosti; splošna navodila ob epistaksah; izogibanje soncu
RET	Selperkatinib	Hipertenzija, driska, suha usta, edemi, hepatotoksičnost, izpuščaj, citopenije	Podaljšan QTc, krvavitve, preobčutljivost	Zdravljenje hipertenzije po smericah; loperamid ob driski; ukrepi proti edemom
MET	Kapmatinib	Periferni edemi, slabost/bruhanje, utrujenost, hepatotoksičnost	Pnevmonitis, pankreatitis, psevdonefrotoksičnost	Ukrepi proti edemom (kompresija, elevacija, diuretiki, limfna drenaža); antiemetiki ob slabosti
HER2	Trastuzumab deruxtecán	Slabost/bruhanje, utrujenost, alopecija, hematotoksičnost, zaprtje/driska, hepatotoksičnost, mialgije	Pnevmonitis, kardiotoksičnost	Antiemetiki ob slabosti; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; RTG pc ob sumu na pnevmonitis
NTRK	Larotrectinib, Entrectinib	Omotica, ataksija, utrujenost, motnje senzorike (disgevizija, parastezije) in kognicije, slabost/bruhanje, driska/zaprtje, hepatotoksičnost, citopenije, ↑ telesne teže, edemi, ↑ urat	Zlomi (entrectinib), bolečina ob prekinitvi zdravljenja	Svetovanje glede padcev pri omotici; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; zdrav življenjski slog; ukrepi proti edemom
VEGF/VEGFR	Bevacizumab, Nintedanib	Hipertenzija, proteinurija, driska (nintedanib), hepatotoksičnost	Krvavitve, arterijski/VTE dogodki, gastrointestinalna perforacija, moteno celjenje ran	Zdravljenje hipertenzije po smericah; loperamid pri driski; prekinitve zdravljenja pred predvidenimi operacijami

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) predstavlja sodobno obliko zdravljenja, ki spodbuja imunske sisteme k učinkovitejšemu prepoznavanju in uničevanju rakavih celic. Med ZIKT sodijo protitelesa, usmerjena proti receptorju CTLA-4 (npr. ipilimumab) ter proti osi PD-1/PD-L1 (npr. nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, cemiplimab). Zaradi svojega delovanja ZIKT lahko porušijo naravno samotoleranco organizma, kar zmanjša sposobnost prepoznavanja lastnih tkiv kot neškodljivih in povzroči različne imunsko posredovane toksičnosti, znane kot imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti lahko prizadenejo katerikoli organ, najpogosteje pa prizadenejo prebavila (kolitis, hepatitis), kožo, endokrine organe (tiroiditis, hipofizitis) ter pljuča (pnevmonitis).

Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko razvijejo kadarkoli, tudi po zaključku terapije, najpogosteje pa nastopijo v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo zaviralcev CTLA-4 in PD-1, se zapleti navadno pojavijo prej kot pri monoterapiji. Na njihov nastanek vpliva več dejavnikov, vključno z okoljskimi vplivi, sestavo črevesnega mikrobioma, genetskimi značilnostmi bolnika, že predhodno prisotnimi avtoimunskimi boleznimi ter demografskimi dejavniki, kot so spol, starost in indeks telesne mase. Pri bolnikih s predhodno prisotnimi avtoimunskimi obolenji obstaja povečano tveganje za poslabšanje osnovne bolezni. Možen je tudi pojav več imunsko pogojenih neželenih učinkov hkrati.

Resnost imunsko pogojenih neželenih učinkov je različna in narekuje individualno prilagojen terapevtski pristop. Temelj zdravljenja predstavlja uporaba glukokortikoidov. Asimptomatske oblike večinoma zahtevajo le skrbno spremljanje. Pri simptomatskih bolnikih je običajno potrebno daljše zdravljenje z glukokortikoidi (lokalnimi, peroralnimi ali parenteralnimi), hkrati pa tudi začasna ali celo trajna prekinitev zdravljenja z ZIKT, odvisno od stopnje resnosti neželenega učinka. Kadar kortikosteroidi ne zadostujejo, uporabimo dodatna imunosupresivna zdravila, kot so infliksimab, mikofenolat mofetil in druga. V primeru endokrinih motenj (npr. hipotirioizem, odpoved nadledvičnice) je praviloma potrebno trajno hormonsko nadomestno zdravljenje.



LITERATURA

1. Onkologija: učbenik za študente medicine [Internet]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; = Institute of Oncology; 2018. Pridobljeno s: https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
4. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. ESMO Handbook of Targeted therapies and Precision Oncology [Internet]. 1. izd. Lugano: ESMO; 2022. Pridobljeno s: <https://oncologypro.esmo.org/books/handbooks/targeted-therapies-and-precision-oncology>

MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP V ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ IN POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV

Eva Ćirić

PREDNOSTI MULTIDISCIPLINARNEGA PRISTOPA V ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Rak pljuč ostaja vodilni vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji. Njegova obravnava postaja vse bolj zapletena zaradi novih spoznanj in širših možnosti zdravljenja, zato zahteva usklajen pristop več medicinskih strok. Več tujih raziskav in nedavna metaanaliza potrjujeta izboljšano preživetje ter krajši čas od diagnoze do začetka zdravljenja pri bolnikih z rakom pljuč, ki so bili pred zdravljenjem obravnavani na multidisciplinarnem konziliju (MDK).

V slovenskih bolnišnicah, kjer poteka diagnostika in/ali zdravljenje raka pljuč (Klinika Golnik, UKC Ljubljana, UKC Maribor, Bolnišnica Topolšica in Onkološki inštitut), redno potekajo MDK, ki podajajo mnenja glede začetnega in nadaljnjega zdravljenja bolezni. Poleg napredka pri terapevtskih možnostih takšen pristop vodi k daljšemu preživetju bolnikov, ki je glede na podatke Registra raka v zadnjih petih letih pri ženskah (zbolelih med letoma 2017 in 2021) že preseglo 30 odstotkov.

Na konzilijih sodelujejo specialisti pnevmologije, torakalne kirurgije, radiologije, internistične onkologije, radioterapije, patologije in nuklearne medicine. S pomočjo telekonferenčnih povezav se konzilijem pridružujejo tudi specialisti pulmoloških oddelkov iz perifernih bolnišnic (SB Izola, SB Novo mesto, SB Murska Sobota, SB Celje), kjer prav tako poteka diagnostika bolnikov z rakom pljuč.

STAREJŠI BOLNIK Z RAKOM PLJUČ

Podatki Registra raka kažejo, da je skoraj polovica bolnikov ob diagnozi stara več kot 70 let, 15 odstotkov pa več kot 80 let. Zaradi starostno pogojene zmanjšane funkcionalne rezerve organov in pogoste prisotnosti pridruženih bolezni sta diagnostika in zdravljenje te skupine še posebej zahtevna. Starejši bolniki so slabše zastopani v kliničnih raziskavah, zato so priporočila glede optimalnega zdravljenja manj jasna. Tveganje za zaplete onkološkega zdravljenja je pri starostnikih praviloma višje.

Pri odločanju o zdravljenju, ki mora biti prilagojeno posamezniku, je bolj kot kronološka starost pomembna funkcionalna ocena bolnika. Skrbno tehtanje koristi in možnih toksičnih učinkov zdravljenja je pri starostnikih ključno.



OPERABILNI BOLNIK Z LOKALNO NAPREDOVALIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ (NDRP)

Bolniki z NDRP in omejenimi zasevki v regionalnih bezgavkah (hilusnih in mediastinalnih), ki so kirurško operabilni, so od nekdaj predstavljali izziv za terapevte. Bolezen je v tem stadiju mogoče ozdraviti, najboljše rezultate pa dosegamo s kombinacijo kirurškega, sistemskega in obsevalnega zdravljenja. Kljub temu se bolezen ponovi pri 40 do 60 odstotkih bolnikov.

V zadnjih letih smo bili priča napredku pri neoadjuvantnem, perioperativnem in deloma adjuvantnem sistemskem zdravljenju, kar se že kaže v izboljšanjem preživetju te skupine. Za optimalno izbiro zdravljenja, prilagojenega posamezniku, je ključno natančno določiti obseg bolezni, histološki in molekularni podtip tumorja ter funkcionalno stanje bolnika. Multidisciplinarni pristop ima zato velik pomen že od začetka obravnave in skozi celoten potek zdravljenja.

BOLNIK Z INTERSTICIJSKO BOLEZNIJO PLJUČ (IBP)

Odločitev o zdravljenju ni vedno enostavna pri bolnikih z intersticijsko prizadetostjo pljuč. Med 5 in 10 odstotkov bolnikov z rakom pljuč ima pridruženo IBP, medtem ko je incidenca raka pljuč pri teh bolnikih višja kot pri splošni populaciji (10 do 20 odstotkov). Ti bolniki imajo slabšo prognozo, saj je kirurško in onkološko zdravljenje pri njih tvegano in lahko povzroči poslabšanje IBP, tudi pri tistih z začetnim stadijem raka in dobro pljučno funkcijo.

Pri odločanju o morebitnem radikalnem zdravljenju sodelujejo kirurg, onkolog radioterapevt in pulmolog, ki vodi protifibrotično zdravljenje. Pomembne so tudi želje in pričakovanja bolnika, ki mora biti vključen v proces odločanja.

LITERATURA

1. Heinke MY, Vinod SK. A review on the impact of lung cancer multidisciplinary care on patient outcomes. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(4):1639–1653.
2. Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka RS, 2024.
3. Venuta F, Diso D, Onorati I, Anile M, Mantovani S, Rendina EA. Lung cancer in elderly patients. *J Thorac Dis.* 2016 Nov;8(Suppl 11):S908–S914.
4. Asmara OD, Hardavella G, Ramella S, et al. Stage III NSCLC treatment options: too many choices. *Breathe (Sheff).* 2024;20(3):240047.
5. Goodman CD, Nijman SFM, Senan S, et al. A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. *J Thorac Oncol.* 2020;15(6):902–913.

URGENTNA STANJA PRI BOLNIKIH S PLJUČNIM RAKOM

Dominik Časar

Pri zdravljenju pljučnih rakov se zaradi bližine kritičnih anatomskih struktur, agresivne rasti, razširjenosti ob diagnozi ter načina metastaziranja pogosto srečujemo s pomembnimi zapleti, kot so sindrom zgornje votle vene, maligna kompresija hrbtenjače, obstrukcija dihalnih poti in hemoptize. Ti zapleti lahko hitro napredujejo in zahtevajo takojšnje prepoznavanje, stabilizacijo bolnika ter multidisciplinarno obravnavo. Radioterapija ima v številnih primerih ključno vlogo pri hitrem lajšanju simptomov in preprečevanju trajnih posledic.

SINDROM ZGORNJE VOTLE VENE (SZVV)

Sindrom zgornje votle vene je posledica motenega pretoka krvi po zgornji votli veni. Maligna obstrukcija je lahko posledica direktnega vraščanja tumorja v žilo ali zunanega pritiska primarnega/sekundarnega malignoma pljuč oziroma patoloških bezgavk. Posledično pride do upočasnjene pretoka krvi ali tromboze ter zastajanja venske krvi nad zožitvijo/zaporo. Klinično se izrazi kot dispneja, ortopneja, otekanje obraza in vratu. Z naraščanjem venskega tlaka v možganih se razvijejo še nevrološki simptomi – glavobol, slabost, bruhanje, vrtoglavica, motnje ravnotežja, stupor in nezavest. Ob kliničnem pregledu najdemo edem in cianozo vratu, obraza, zgornjih ekstremitet, dilatacijo kolateralnih ven abdomna in toraksa. SZVV je potencialno urgentno stanje. V primeru hude hipoksemije, hemodinamske nestabilnosti ali depresije CŽS gre za pravo urgenco in zahteva začetno stabilizacijo bolnika – vzpostavitev dihalne poti, podporo dihanja in cirkulacije. Takšni bolniki potrebujejo takojšnjo intervencijo – endovaskularno rekanalizacijo s stentom. Stentiranje je učinkovita metoda, ki pomembno zmanjša breme simptomov že v 24–48 urah. V retrospektivni študiji iz leta 2021 poročajo o izboljšanju simptomatike v 53,1 % po 24h ter 84 % po 48h. Simptomatika preostalih bolnikov se je zmanjševala počasneje (100 % po 7 dneh). Ob tehnični uspešnosti 95–100 % ter nizki stopnji zapletov (3–7 %) je v večini primerov terapija izbora stentiranje. Radioterapija lahko zmanjša breme simptomov v 72 urah, vendar se pri nekaterih bolnikih učinek pokaže šele po 4 tednih, pri 20 % bolnikov pa ne razreši simptomov SZVV. Zaradi odloženega učinka, možnosti nastanka dodatnega edema ter pogosto nezmožnosti sodelovanja bolnika radioterapija ni več prva terapija pri izraženem SZVV. Pri bolnikih s kemosenzitivnimi malignomi, na primer drobnoceličnim rakom pljuč, je terapija izbora pri subakutnem poteku SZVV kemoterapija.

MALIGNA KOMPRESIJA HRBTENJAČE (MKH)

Maligna kompresija hrbtenjače nastane zaradi direktnega pritiska zasevka ali kostnega odlomka ob zlomu maligno infiltriranega vretenca na hrbtenjačo. Praviloma ni življenjsko ogrožajoče stanje, spregledana pa lahko že v nekaj urah vodi v nepopravljive okvare hrbtenjače



s posledično trajno paralizo. Najpogostejša lokalizacija utesnitve je prsna hrbtenica. V več kot 50 % primerov gre za dvo- ali več nivojsko utesnitev. Klinična slika je odvisna od prizadetega nivoja. Vodilni simptom je bolečina, ki se stopnjuje. Lahko traja že nekaj tednov ali mesecev, ob kašlju in ležanju na hrbtu (predvsem zjutraj) je hujša. Radikularna bolečina v torakalnem predelu je praviloma bilateralna, medtem ko je v cervikalnem in lumbalnem delu unilateralna. Bolnik težje hodi, bodisi zaradi bolečine, lahko pa tudi zaradi zmanjšane mišične moči spodnjih okončin. Ob utesnitvi kavde ekvine se lahko bolečina oziroma občutek odrevenelosti pojavi v področju perineja, možne so sfinktrske motnje. Bolečina in parestezije se pojavijo v področju spodnjega hrbta, ritnic in lahko sevajo po zadnji ali sprednji strani spodnje okončine. Zgodnja prepoznavna ter hitro in ustrezno ukrepanje je ključno za zmanjšanje in preprečevanje nevroloških okvar. Diagnostika vključuje nevrološki pregled za določitev nivoja utesnitve ter MRI prizadetega predela. Ob potrditvi MKH je nujna takojšnja uvedba antiedematozne terapije z deksametazonom v bolusu 8–10 mg i.v. ter nato 8 mg/12h ter usmerjeno zdravljenje s kirurško dekompresijo ali urgentnim obsevanjem. Višji odmerki kortikosteroidov se ob znatno večji toksičnosti niso izkazali za učinkovitejše. V primeru, da je vzrok kompresije pritisk kostnega odlomka, ali v primeru, da gre za prvo in edino manifestacijo bolezni ali razsoja, je indicirana urgentna kirurška intervencija. Če rak, ki je povzročil kompresijo hrbtenjače, še ni histološko potrjen, je nujna njegova opredelitev, po možnosti že med operacijo. Bolnike s kompresijo hrbtenjače na več nivojih, s sindromom kavde ekvine in tiste v slabšem stanju zmogljivosti zdravimo samo z obsevanjem. V poštev prihaja več frakcionacij, ki pa imajo enak učinek na preživetje in izboljšanje nevrološke funkcije po obsevanju. Odločitev o številu frakcij in dozi lahko vodi ocena preživetja. Pri krajših preživetjih (do 6 mesecev), se priporoča obsevanje v eni frakciji – 1 x 8 Gy. Pri zelo dobrem ocenjenem preživetju (več kot 6 mesecev) se priporoča več obsevalnih frakcij – 4 x 5 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy. Pri izbranih bolnikih lahko namesto standardnega obsevanja uporabljamo tudi stereotaktično obsevanje.

OBSTRUKCIJA DIHALNIH POTI

Obstrukcija dihalnih poti je potencialno življenjsko ogrožajoče stanje, ki je posledica motenega pretoka zraka v dihalnih poteh in zahteva takojšnje ukrepanje. Akutno življenjsko ogrožajoča je praviloma centralna obstrukcija ali obstrukcija zgornjih dihal, medtem ko obstrukcija manjših dihalnih poti najpogosteje povzroči atelektazo in postobstruktivski pneumonitis. Obstrukcija je lahko intraluminalna (znotraj dihalnih poti), ekstraluminalna (pritisk od zunaj) ali kombinirana. Klinična slika je nespecifična in odvisna od hitrosti nastanka obstrukcije. Najpogosteje se kaže kot dispneja, kašelj, hemoptize, piskanje ali stridor. Dispneja ob naporu se praviloma pojavi pri zoženju lumna traheje <8 mm, stridor pa pri zoženju <5 mm. Bolniki z manjšo obstrukcijo so pogosto asimptomatski. Simptomi se pojavijo, ko motnja pretoka zraka doseže kritični prag ali zaradi sekundarne povečane potrebe po kisiku, npr. ob postobstruktivski pljučnici. Bolniki z akutno nastalo obstrukcijo dihalnih poti so prestrašeni, panični, se dušijo in kašljajo. Pogost je inspiratorni stridor ali piskanje. Pojavijo se tahipneja, tahikardija, hemoptize, slinjenje ter znojenje. Težje primere spremljata bradikardija in

cianoza. Preiskava izbora je CT toraksa s kontrastnim sredstvom, vendar oskrba dihalne poti pri življenjsko ogrožajočem stanju in direktna inspekcija (po navadi bronhoskopija) ne sme biti odložena zaradi slikovne diagnostike. Življenjsko ogrožajoča centralna obstrukcija zahteva takojšnjo oskrbo dihalne poti – intubacijo, traheotomijo ali konikotomijo ter uvedbo podporne terapije z nadomeščanjem kisika, bronhodilatatorjem, morfinom in benzodiazepini. Čas do učinka specifične onkološke terapije lahko v nekaterih primerih premostimo z vstavitvijo trahealnega stenta. Zdravljenje subakutne centralne obstrukcije je usmerjeno v zdravljenje osnovnega vzroka. Radioterapija zaradi odloženega učinka in možnosti dodatne oteklina v obsevanem področju praviloma prihaja v poštev po stabilizaciji bolnika in/ali po vstavitvi trahealnega stenta ter pri subakutnih obstrukcijah dihalnih poti.

HEMOPTIZA

Hemoptiza imenujemo izkašljevanje krvi iz pljuč ali dihalnih poti. Masivne/življenjsko ogrožajoče hemoptoe (več kot 600 ml v 24 urah) so razmeroma redke (5 %), vendar večinoma smrtno. Pri bolnikih z rakom pljuč se hemoptize pojavljajo pri približno 20 % bolnikov. Najvišjo incidenco hemoptiz imajo ploščato-celični raki. Najpogostejši izvor hemoptiz je krvavitev iz bronhialne arterije v tumorju, redkeje nastanejo zaradi vraščanja v pljučno arterijo. Klinična slika je odvisna od intenzitete in hitrosti nastanka krvavitve. Ob začetku krvavitve imajo bolniki pogosto občutek pritiska v prsnem košu, občutek topline za prsnico, kašelj; čemur sledi izkašljevanje krvi. Bolnik je ob tem psihično vznemirjen; ob večji krvavitvi ugotavljamo znake hipovolemije. Preiskava izbora je CT angiografija, pomembna je tudi dinamika hemoglobina v hemogramu. Ob zelo obilni in hitri krvavitvi kri zalije dihalne poti in pride do zadušitve, še preden uspemo ustrezno ukrepati. Način in uspeh zdravljenja sta odvisna od bolnikovega splošnega stanja, razširjenosti rakave bolezni in vzroka krvavitve. Splošni ukrepi, s katerimi lajšamo težave bolniku, ki krvavi iz dihal, so počitek, položaj pri katerem naj bo mesto krvavitve spodaj, kar prepreči aspiracijo v neprizadete dele pljuč, kisik, blaga sedacija, parenteralno nadomeščanje tekočin in transfuzija koncentriranih eritrocitov. Usmerjeno zdravljenje predstavlja takojšnja bronhoskopija, s katero opredelimo mesto in vzrok krvavitve. Prek bronhoskopa poskušamo krvavitev zaustaviti z lavažo s hladno fiziološko raztopino, tamponado z balonskim katetrom, sklerozacijo ali laserjem. Če je mesto krvavitve jasno določeno, prihaja v poštev embolizacija krvaveče žile. Pri onkoloških bolnikih se le redko poslužujemo kirurške odstranitve krvavečega pljučnega segmenta, v večini primerov je indicirano paliativno obsevanje ter ustrezna podporna terapija – počitek, antifibrinolitik (traneksaminska kislina), parenteralno nadomeščanje tekočin, transfuzija koncentriranih eritrocitov, kisik. Pričakovani čas do hemostiptičnega učinka je 72 ur in se lahko razlikuje glede na histologijo in lokalizacijo tumorja.



LITERATURA

1. Drews, R. E., & Rabkin, D. J. (2024). Malignancy-related superior vena cava syndrome. In T. W. Post (Ed.), UpToDate. UpToDate. Retrieved August 9, 2025, from <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome>
2. Ernst, A., Feller-Kopman, D., Becker, H. D., & Mehta, A. C. (2004). Central airway obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(12), 1278–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1181SO>
3. Li, C., Xiong, J., Guo, W., Wang, H., Wang, J., Wang, J., & Hu, J. (2021). Percutaneous endovascular treatment for malignant superior vena cava syndrome: A retrospective study of 32 cases. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16, 148. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01418-w>
4. Oldenburger, E., Brown, S., Willmann, J., et al. (2022). ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*, 170, 240–253. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.03.016>
5. Prasad, D., & Schiff, D. (2005). Malignant spinal-cord compression. *The Lancet Oncology*, 6(1), 15–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70096-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70096-8)
6. Rades, D., Douglas, S., Veninga, T., et al. (2010). Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Cancer*, 116(15), 3670–3673. <https://doi.org/10.1002/cncr.25123>
7. Rodrigues, G., Videtic, G. M., Sur, R., et al. (2011). Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology*, 1(2), 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.01.005>
8. Roach, M., & Hansen, E. K. (2018). *Handbook of evidence-based radiation oncology* (3rd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-0>
9. Strojan, P., Arko, D., & Hočevár, M. (Eds.). (2018). *Onkologija: Učbenik za študente medicine* [Electronic textbook]. Onkološki inštitut Ljubljana. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/Onkologija_ucbenik_za_studente_medicine_2018.pdf
10. Ward, M. C., Tendulkar, R. D., & Videtic, G. M. M. (Eds.). (2018). *Essentials of clinical radiation oncology*. Demos Medical Publishing.
11. Wilson, L. D., Detterbeck, F. C., & Yahalom, J. (2007). Superior vena cava syndrome with malignant causes. *New England Journal of Medicine*, 356(18), 1862–1869. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp067190>

PALIATIVNO IN PODPORNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM

Jure Verbančič

UVOD

Pljučni rak spada z incidenco več kot 1600 primerov (leta 2021) med pogostejše rake v Sloveniji. Kljub izrednemu napredku v zdravljenju te vrste raka v zadnjih 20 letih ostaja 5-letno preživetje bolnikov nizko. Glavni razlog je iskati v poznem odkritju te bolezni, saj ima več kot polovica novo odkritih bolnikov s pljučnim rakom razsejano obliko bolezni.

Paliativna oskrba pomeni celostno obravnavo bolnika z neozdravljivo boleznijo. Uporabljamo tudi izraz podporno zdravljenje, ki pa se pogosteje uporablja pri ozdravljivih boleznih. Glavni cilj paliativne oskrbe je zagotoviti čim večjo kakovost življenja. Večina bolnikov s pljučnim rakom med svojo boleznijo potrebuje paliativno oziroma podporno oskrbo.

OBRAVNAVA SIMPTOMOV PRI PLJUČNEM RAKU

Bolnikom s pljučnim rakom zaradi narave bolezni in številnih pridruženih obolenj, pogosto povezanih s kajenjem, povzročajo težave mnogi simptomi. Le-te je potrebno ustrezno prepoznati, jih ovrednotiti po jakosti ter jih ločiti na reverzibilne in ireverzibilne.

Pri prepoznavi simptomov si pomagamo z anamnezo in hetero anamnezo, telesnim pregledom ter usmerjenimi vprašalniki. Najbolj uveljavljen je Edmontonov vprašalnik simptomov, ki ga lahko izpolnijo bolnik ali njegovi svojci.

Najpogostejši telesni simptomi in znaki pri pljučnem raku so bolečina, težka sapa, hujšanje, neješčnost, utrujenost, motnje prebave. V sklopu celostne oskrbe pa ne smemo pozabiti tudi na psihološke, socialne in duhovne težave. V oskrbo naj bodo vključeni tudi svojci in drugi bližnji.

Pri obvladovanju vseh težav je pomembno sodelovanje in dopolnjevanje strokovnjakov različnih specialnosti. Osnovni paliativni tim na primarni ravni naj sestavljata družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra, na sekundarni oziroma terciarni ravni pa lečeči onkolog in medicinska sestra. Glede na dodatne potrebe pa se lahko vključi še drugo osebje: socialni delavec, psiholog, dietetik, fizioterapevt in zdravniki drugih specialnosti.

RESPIRATORNA TERAPIJA OZ. REHABILITACIJA

Respiratorna terapija s fizioterapijo je del rehabilitacije, ki je namenjena vsem z obolenji



dihalnega sistema, katerih glavni simptom je dispneja. Vključuje edukacijo bolnikov in svojcev s predajo informacij, da lahko bolje razumejo in obvladajo svoje težave. V respiratorni terapiji uporabljamo za diagnostiko meritve dihalnih volumnov (spirometrija) in ocenjevalne lestvice, v terapevtskem pristopu pa dihalne vaje, položajne drenaže in aparaturno respiratorno terapijo.

V paliativi je spekter bolnikov s pljučnim rakom in njihovih boleznih dihal zelo širok. V prvi vrsti je respiratorna rehabilitacija namenjena bolnikom po radikalnem zdravljenju pljučnega raka ter v zgodnji paliativni obravnavi. Najpogosteje se spopadamo s KOPB, astmo, pljučno fibrozo, stanju po resekciji pljučnih segmentov, stanju po obsevanju pljuč. Ti dodatni dejavniki povzročajo težko dihanje in lahko močno vplivajo na kakovost življenja in izvajanje dnevnih aktivnosti. Cilj terapije je podpreti bolnike, da dihamo in živimo bolje.

Z respiratorno rehabilitacijo se izboljšajo vitalne funkcije pri ležečih bolnikih ter gibalna aktivnost pri pokretnih. Kar 90 % bolnikov, ki poskusijo z respiratorno terapijo, poroča o višji ravni aktivnosti, manjši zasoplosti ter s tem boljši kakovosti življenja. Bolniki lažje obvladajo svoje težave, manj je akutnih poslabšanj in nujnih pregledov v urgentnih centrih, manj je tudi pregledov na primarni ravni.

V prihodnosti bi bilo smiselno umestiti tovrstno terapijo oz. rehabilitacijo v nacionalni program, saj se preživetje bolnikov podaljšuje in s tem prevalenca narašča.

ORGANIZACIJA PALIATIVNE OSKRBE V UKC MARIBOR

Paliativna oskrba v UKC Maribor se izvaja v sklopu Enote za paliativno oskrbo pod okriljem Oddelka za onkologijo. Obsega ambulantni del, konziliarno službo ter paliativni mobilni tim. V ambulantnem delu se oskrbuje bolnike, ki so sposobni prihoda v bolnišnico iz domačega okolja. Konziliarna služba opravlja preglede ležečih bolnikov po celotni bolnišnici glede na potrebe posameznega oddelka. Od leta 2021 pa deluje tudi mobilni paliativni tim, ki s pomočjo treh avtomobilov opravlja paliativne preglede na terenu po celotni podravski regiji. V sklopu dežurne službe nudimo tudi konziliarne telefonske pogovore z bolniki, svojci in drugimi sodelujočimi zdravstvenimi delavci v obravnavi.

Kadrovsko se je enota v zadnjih letih močno okrepila, tako da so v njej vključene 4 stalne zdravnice in 5 medicinskih sester. Dodatno pa pri 24-urni podporni službi sodelujejo še specialisti onkologije in urgentne službe, specializanti onkologije in zdravniki ostalih ustanov podravske regije.

V bodoče pričakujemo dodatno kadrovsko okrepitev predvsem za potrebe akutne paliativne bolnišnične obravnave, ki bo zaživela po zaključeni izgradnji in prenovi Oddelka za onkologijo.

ZAKLJUČEK

Zagotavljanje paliativne oskrbe postaja bistvena komponenta naše zdravstvene obravnave. Potrebe po paliativni oskrbi postajajo vse večje, saj naraščata tako incidenca kot prevalenca bolnikov z rakom pljuč. Še naprej bodo potrebni dodatni kadri ter ozaveščanje o pomenu paliativne oskrbe tako laične kot strokovne javnosti. Le tako bodo paliativne oskrbe deležni vsi tisti, ki jo potrebujejo in želijo.

LITERATURA

1. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (dostop 11.08.2025)
2. Kovač V, Rajer M. Prva šola pljučnega raka – zbornik. Onkološki inštitut Ljubljana. 2015
3. National Comprehensive Cancer Network. Paliative care (Version 2.2025). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf (dostop 11.8.2025.)
4. Ribarič Zupanc V, Krčevski Škvarč N, Šeruga M, Šibila K, Škerbinc Muzlovič T. 6. šola paliativne oskrbe – zbornik. UKC Maribor. 2025



SLEDENJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Jasna But Hadžić

UVOD

Rak pljuč je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kurativnim namenom. Kljub napredku v diagnostiki, kirurgiji, obsevanju in sistemskem zdravljenju ostaja tveganje za ponovitev bolezni ali pojava novega primarnega raka pljuč pomembno. Ponovitev bolezni je v različnih raziskavah opisana pri 30–50 % bolnikov, nov primarni rak pljuč pa se pojavi pri približno petini preživelih v 10 letih. Zato je sledenje po zaključenem zdravljenju nepogrešljiv del celostne obravnave.

CILJI SLEDENJA

Glavni nameni spremljanja po kurativnem zdravljenju so:

- Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni, ki omogoča ponovno zdravljenje s kurativnim namenom (operacija, stereotaktično obsevanje).
- Zgodnje prepoznavanje drugega primarnega raka pljuč, ki ima običajno boljšo prognozo kot ponovitev istega raka.
- Nadzor poznih zapletov zdravljenja – npr. fibrozne spremembe po obsevanju ali kardiotoksičnost kemoterapije.
- Podpora zdravemu življenjskemu slogu – predvsem opustitev kajenja, ki dokazano izboljša izid.

DOKAZI O UČINKOVITOSTI

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je učinkovitejša od rentgenskega slikanja pri odkrivanju asimptomatskih ponovitev in novih primarnih tumorjev. Omogoča zgodnejše odkrivanje in s tem večjo verjetnost ponovnega radikalnega zdravljenja. Kljub temu pa intenzivnejše spremljanje ni dokazano izboljšalo celokupnega preživetja. Velika randomizirana raziskava IFCT-0302 ni pokazala razlike med intenzivnim CT-nadzorom in minimalnim sledenjem. Nedavni pregled v NEJM je opozoril, da rutinsko slikanje asimptomatskih bolnikov pogosto vodi do prekomerne diagnostike brez dokazanega vpliva na umrljivost.

PRIPOROČILA MEDNARODNIH SMERNIC

Najbolj enotno priporočilo mednarodnih smernic je redno slikanje prsnega koša s CT na 6 mesecev v prvih dveh letih, nato letno vsaj do 5 let. Nekatere države, kot Danska, izvajajo

še intenzivnejše nadzorovanje (CT na 3 mesece v prvih 2 letih). Pregledi naj vključujejo tudi klinični pregled in obravnavo simptomov, rutinsko laboratorijsko testiranje pa nima potrjene vloge. PET CT se ne priporoča rutinsko, saj ni dokazov za zvišanje deleža kurativno zdravljenih ponovitev, časa do ponovitve ali izboljšanja preživetja. Pri bolnikih, ki niso kandidati za nadaljnje zdravljenje, rutinsko spremljanje ni indicirano. MRI možganov je priporočen rutinsko samo pri drobnoceličnem raku pljuč v prvih 2 letih (če bolnik ni prejel profilaktičnega obsevanja možganov) oziroma po presoji.

POSEBNOSTI PO ZDRAVLJENJU S SBRT

Bolniki po stereotaktičnem obsevanju imajo dolgoletno tveganje za recidiv. Analize so pokazale, da zgostitev kontrol v prvih letih ne izboljša izidov, smiselno pa je dolgoročno spremljanje (>5 let).

PERSONALIZACIJA NADZORA

Biomarkerji in tekoče biopsije (ctDNA, miRNA) imajo potencial za zaznavanje minimalne preostale bolezni, vendar so še v raziskovalni fazi.

Zgodnji stadiji bolezni imajo izjemno nizko tveganje za ponovitev; pri teh bolnikih bi lahko bil razmislek o manj intenzivnem nadzoru upravičen.

Umetna inteligenca in modeli tveganja bi lahko v prihodnje omogočili individualizacijo intervalov spremljanja.

IZZIVI PRI IMPLEMENTACIJI

Velike kohortne analize (Veterans Health Administration, ZDA) so pokazale, da manj kot 20 % bolnikov prejme nadzor v skladu s smernicami. Razlike obstajajo tudi med različnimi profili zdravnikov in načini zdravljenja. To nakazuje, da potrebujemo več ukrepov za dosledno izvajanje priporočenih smernic.

ZAKLJUČEK

Sledenje po zaključenem zdravljenju raka pljuč je temelj celostne obravnave, a še vedno obstajajo dileme glede njegove optimalne intenzivnosti in vpliva na preživetje. Smernice so si enotne glede spremljanja s CT prsnega koša na 6 mesecev v prvih dveh letih in nato letno. Dokazi o podaljšanem preživetju s tovrstnim spremljanjem ostajajo omejeni. Prihodnost je v personaliziranih protokolih, ki bodo temeljili na biomarkerjih in individualnih značilnostih bolnika, ter v bolšem prenosu obstoječih priporočil v klinično prakso.

LITERATURA

1. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, et al. Lung cancer surveillance



- after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:753–66. doi:10.1200/JCO.19.02748.
2. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, al. et. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1–21.
 3. Westeel V. Surveillance After Curative-Intent Treatment for NSCLC: More to It Than Meets the Eye. *J Thorac Oncol* 2021;16:719–21. doi:10.1016/j.jtho.2021.03.001.
 4. Gregory K, Lisa Hang M, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Version 8.2025 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN. 2025.
 5. Buffett Cancer Center P, Loo BW, Chair V, Badiyan S, Bassetti M, Bestvina C, et al. NCCN Guidelines Version 1.2026 Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures ϕ Diagnostic radiology † Hematology/Hematology oncology ‡ Internal medicine † Medical oncology ≠ Pathology ¥ Patient advocacy – Pulmonary medicine § Radiotherapy/Radiation oncology ¶ Surgery/Surgical oncology * Discussion writing committee member. 2025.
 6. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria ® Lung Cancer Surveillance After Therapy. n.d.
 7. Health Services A. Surveillance for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. 2024.
 8. Risk Stratified Follow-up Protocol following Curative-intent Radiotherapy for Lung Cancer. n.d.
 9. Lung cancer follow-up and surveillance: the role of primary care. n.d.
 10. Sproule M, Van Der Horst J, Mohammed N, O’rourke N, Mackay A, Maclay J. Lung Cancer Regional Follow-up Guidance West of Scotland Cancer Network Lung Cancer Managed Clinical Network. n.d.
 11. Stirling RG, Chau C, Shareh A, Zalberg J, Fischer BM. Effect of Follow-Up Surveillance After Curative-Intent Treatment of NSCLC on Detection of New and Recurrent Disease, Retreatment, and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2021;16:784–97. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.1622.
 12. Welch HG, Dossett LA. Routine Surveillance for Cancer Metastases — Does It Help or Harm Patients? *N Engl J Med* 2025;392:1667–70. doi:10.1056/nejmp2414159.
 13. Ng C, Pircher A, Augustin F, Kocher F. Evidence-based follow-up in lung cancer?: Focusing on the risk group of recently operated patients. *Memo – Mag Eur Med Oncol* 2020;13:73–7. doi:10.1007/s12254-020-00575-3.
 14. Keltner S, Esslinger H, Wu X, Rai S, Takiar V. Refining Surveillance Guidelines after Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2024;25:e268–e276.e1. doi:10.1016/j.clc.2024.06.008.
 15. Jiang C, Zhang Y, Deng P, Lin H, Fu F, Deng C, et al. The Overlooked Cornerstone in Precise Medicine: Personalized Postoperative Surveillance Plan for NSCLC. *JTO Clin Res Reports* 2024;5:100701. doi:10.1016/j.jtocrr.2024.100701.
 16. Randle R, Ajawara U, Adams S, Han S, Laundry R, Zeliadt S, et al. P1.28–01 Adherence to Post-treatment Surveillance Guidelines in Non-small Cell Lung Cancer – A Veteran’s Health Administration Cohort. *J Thorac Oncol* 2023;18:S288. doi:10.1016/j.jtho.2023.09.494.

BOLNIK Z LOKOREGIONALNO PONOVI TVIJO BOLEZNI

Nika Dobnikar, Magdalena Sojar

POVZETEK

V prispevku poročamo o kliničnem primeru bolnika z lokoregionalno ponovitvijo nedrobnoceličnega karcinoma pljuč, pri katerem je prišlo pred in med radikalno zastavljenim zdravljenjem z obsevanjem do številnih zapletov ter hitrega progressa bolezni.

KLINIČNI PRIMER

64-letni gospod, po poklicu športni trener, bivši kadilec, s sladkorno boleznijo tipa 2, po CVI leta 2016, talasemijo beta minor, PAOB, arterijsko hipertenzijo, OSAS na CPAP, GERB, po resekciji tankega črevesja zaradi GIST in hiperplazijo prostate, je junija 2025 prišel na prvi pregled k radioterapevtu glede dogovora o zdravljenju lokoregionalnega recidiva ploščatoceličnega karcinoma pljuč.

Pri gospodu je bila leta 2024 opravljena rokavasta lobektomija zaradi ploščatoceličnega karcinoma desnega spodnjega pljučnega režnja. Patološki stadij bolezni je bil ocenjen na T2N1, opravljena R0 resekcija, šlo je za PD-L1 10 % pozitiven karcinom. Adjuvantnega zdravljenja zaradi številnih pridruženih bolezni ni prejel. Obravnava se je nadaljevala s sledenjem.

Od marca 2024 dalje je gospod opazal težko dihanje, maja 2025 pa je bil zaradi hemoptiz obravnavan pri pulmologu. Na CT preiskavi ugotovljen recidiv bolezni desno na krnu bronha in ob kirurških sponkah, velikosti 4,3 x 3,6 cm, tumor je vraščal v lumen intermediarnega in glavnega bronha. Dodatno opisan tudi 8 mm velik zasevek v desnem zgornjem pljučnem režnju. Na CT glave in CT trebuha brez znakov za razsoj bolezni. Junija 2025 je opravil PET-CT, ki je potrdil recidiv s hipermetabolno zgostitvijo v desnem srednjem pljučnem režnju, desno hilarno in zasevek v desnem zgornjem pljučnem režnju. Patohistološka diagnostika ni bila opravljena.

Gospodova dokumentacija je bila predstavljena na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju, ki je predlagal zdravljenje recidiva z obsevanjem in eventualnim dodatkom kemoterapije.

Ob pregledu v radioterapevtski ambulanti je gospod navajal predvsem težave s težkim dihanjem in utrujenostjo, hemoptize so izzvenele, na novo pa se je pojavil kašelj. Splošno stanje zmogljivosti je bilo ocenjeno po WHO 1, v statusu pa brez pomembnejših odstopanj od



normale. Bolniku je bilo ob primernih laboratorijskih izvidih predlagano zdravljenje s sočasno radiokemoterapijo ter SBRT zasevka v desnem zgornjem pljučnem režnju. S predlaganim zdravljenjem se je strinjal, vseeno pa je želel ponovno presojo o možnosti operativnega zdravljenja. Zaradi tega je bila njegova dokumentacija ponovno predstavljena na konziliju, kjer je bilo ponovno sklenjeno, da gospod z ozirom na obseg bolezni ter pridružena obolenja ni kandidat za operativno zdravljenje. Gospod je nato opravil CT pripravo za potrebe obsevanja, izdelali smo obsevalni načrt.

Še pred pričetkom radikalnega zdravljenja je prišlo do zapleta s pljučnico, ki ni odgovorila na antibiotično zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki in antimikotiki. Ponovili smo CT prsnih organov, kjer je bil opisan izrazit progres tumorja s popolno atelektazo desnega srednjega pljučnega režnja in možno nekrozo tkiva. Ob tem smo zaradi slabosti in dvojnih slik s CT glave in nato še z MR glave izključili akutno ishemično dogajanje oziroma razsoj v CŽS. Po dveh tednih smo iz sputuma izolirali *S. maltophilus* in glede na antibiogram uvedli terapijo z levofloksacinom. Ob tem je prišlo do postopnega upada vnetnih parametrov in kliničnega izboljšanja stanja. Zaradi spremenjene anatomije obsevanje po prvotnem načrtu ni bilo možno, zato je bil ustvarjen nov obsevalni načrt. Tako je gospod v sredini julija pričel z obsevanjem, s katerim je po tednu dni nadaljeval ambulantno. Ob pričetku obsevanja se za dodatek kemoterapije ob slabšem stanju zmogljivosti in okužbi nismo odločili. Konec julija je bil zaradi ponovne spremembe anatomije (tokrat zmanjšanje atelektaze) ustvarjen nov obsevalni načrt.

Avgusta 2025 je bil ob redni kontroli tekom obsevanja ugotovljen progres bolezni z zasevkom na licu. Gospodova dokumentacija je bila obravnavana na konziliju, kjer smo sklenili, da z ozirom na oligometastatsko bolezen bolnik nadaljuje z že zastavljenim radikalnim zdravljenjem, kateremu se doda še obsevanje zasevka na licu. Tako je gospod na mesto recidiva prejel dozo 60 Gy v 30 frakcijah, na področje zasevka na licu pa 32 Gy v 8 frakcijah (predvidena doza 40 Gy, vendar je bilo obsevanje zaradi bolečin ob izdrtju zoba predčasno prekinjeno).

Septembra 2025 je bil ob CT pripravi za potrebe izvedbe SBRT zasevka v DZPR ugotovljen še nadaljnji razsoj bolezni po pljučih. Gospodova dokumentacija je bila ponovno predstavljena na konziliju, kjer smo sklenili, da SBRT ni več indiciran, ampak je na mestu presoja o sistemskem zdravljenju, prejel je datum pregleda v ambulantni internisti onkologa.

DISKUSIJA

Po operativnem zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč stadija I-III se ponovitev bolezni pojavi v 10–60 %. Največ ponovitev bolezni je v obliki oddaljenih zasevkov z ali brez lokoregionalnega recidiva. Izolirana lokoregionalna ponovitev bolezni pa je redkejša in se pojavlja v 8–37 %. Lokoregionalni recidiv je definiran kot ponovitev rakave bolezni po kurativnem zdravljenju na mestu predhodne bolezni ali v sosednjih tkivih oziroma

kot ponovitev v prsni steni/plevralno, v parenhimu, na krnu, v regionalnih bezgavkah ali kombinacija kateregakoli od naštetih.

Najoptimalnejšega načina zdravljenja lokoregionalnega recidiva še ne poznamo. NCCN smernice v primeru resektabilne ponovitve priporočajo operacijo, ki pogosto ni možna bodisi zaradi mesta ponovitve bodisi zaradi bolnikovih pridruženih obolenj. V kolikor je sprememba neresektabilna prihaja v poštev zdravljenje z obsevanjem in dodatkom kemoterapije, podobno kot pri zdravljenju neresektabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč stadija III. Multimodalno zdravljenje omogoča srednje preživetje 16–70 mesecev ter srednje preživetje brez ponovitve bolezni 5–19 mesecev. Dodatek kemoterapije k obsevanju pomembno izboljša preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje. Ker je večina podatkov pridobljenih iz retrospektivnih študij z nizkim številom vključenih bolnikov, so podatki heterogeni in najoptimalnejše zdravljenje še ni znano.

LITERATURA

1. Rajaram R, Huang Q, Li RZ, Chandran U, Zhang Y, Amos TB, Wright GWJ, Ferko NC, Kalsekar I. Recurrence-Free Survival in Patients With Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2024 May;165(5):1260–1270. doi: 10.1016/j.chest.2023.11.042. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38065405
2. Nakamichi, Shinji et al. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clinical Lung Cancer*, Volume 18, Issue 6, e441 – e448
3. Wu AJ, Garay E, Foster A, Hsu M, Zhang Z, Chaft JE, Huang J, Rosenzweig KE, Rimmer A. Definitive Radiotherapy for Local Recurrence of NSCLC After Surgery. *Clin Lung Cancer*. 2017 May;18(3):e161–e168. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.014. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28302437; PMCID: PMC5413410.
4. Borghetti, P., Imbrescia, J., Volpi, G. et al. Chemo-radiotherapy plus durvalumab for loco-regional relapse of resected NSCLC. *Radiat Oncol* 17, 124 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02084-5>
5. National Comprehensive Cancer Network. NSCLC. Version 8.2025 – August 15, 2025. Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf



NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ - PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA Z NEOBIČAJNIM MOLEKULARNIM PROFILOM

Ana Geltar, Urška Janžič

UVOD

Pljučni rak predstavlja vodilni vzrok smrti zaradi raka po vsem svetu, pri čemer nedrobnocelični rak pljuč (NDRP) predstavlja več kot 80 % vseh primerov. Približno 25–30 % bolnikov z NDRP ima ob diagnozi potencialno resektabilno bolezen, delež le-teh pa se bo z uvajanjem presejalnih programov v prihodnosti verjetno še povečal. Kirurško zdravljenje ima pri zgodnjem stadiju bolezni ključno vlogo, vendar je tveganje za ponovitev bolezni visoko. Znotraj petih let po operaciji se rak ponovi pri kar 30–55 % bolnikov. Adjuvantna ali neoadjuvantna kemoterapija prinaša zgolj pribl. 5 % izboljšanje 5-letnega preživetja v primerjavi s samo operacijo.

V zadnjem času so klinične študije pokazale, da vključitev zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v perioperativnem zdravljenju pomembno izboljša stopnjo kompletnega patološkega odgovora, preživetja brez ponovitve bolezni (angl. EFS – event free survival oz. DFS – disease free survival) in celokupnega preživetja (OS – angl. overall survival). Pri manjši podskupini bolnikov s prisotnimi molekularnimi alteracijami (EGFR mutacije, ALK preureditve) pa so že na voljo dokazi o izboljšanju preživetja z uporabo tarčne terapije v pooperativnem zdravljenju. Čeprav so ALK preureditve bolj značilne pri bolnikih z neskvamoznoceličnim NDRP, so opisane tudi pri skvamoznoceličnem raku pljuč, kar potrjuje pomen razširjenega molekularnega testiranja tudi pri bolnikih brez klasičnega histološkega profila. V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnika z zgodnjim rakom pljuč, pri katerem smo morali pristop zdravljenja zaradi zapleta in molekularnega testiranja nekoliko prilagoditi.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

61-letni moški, kadilec s KOPB, sladkorno boleznijo tipa 2 na per os terapiji, hiperlipidemijo in PAOB (st. po femoralnem obvodu leta 2021) je bil marca 2025 obravnavan pri osebnem zdravniku zaradi napredovale dispneje, dražečega kašlja in hujšanja. Opravil je rentgenogram pljuč, nato pa še CT slikanje prsnega koša, kjer je bila opisana 85 mm velika konsolidacija v desnem spodnjem režnju (DSR) v tesnem stiku s posteriorno plevro. CT glave in trebuha ni pokazal znakov za razsoj bolezni, kar je potrdilo tudi PET-CT slikanje. Klinični stadij je bil opredeljen kot T4N0M0.

Bronhoskopija z endobronhialnim ultrazvokom (EBUZ), pri kateri so bile odvzete biopsije bronha ter punktirane mediastinalne bezgavke, ni potrdila maligne bolezni, zato je bila v nadaljevanju opravljena še CT-vodena punkcija tumorja. Histološki izvid je potrdil skvamoznocelični karcinom DSR z nizko izraženostjo PD-L1 1 %.

Funkcionalna ocena pljučne funkcije je bila zadovoljiva z rahlimi odkloni, ki so jih pripisali dolgoletnemu kajenju. Gospodova dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, kjer je bilo predlagano neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, kateremu bi sledila operacija.

Ob prvem pregledu v ambulantni internista onkologa je bil bolnik v dobrem splošnem stanju (PS po WHO 1), avskultatorno je bila desno bazalno prisotna zamolkline, v preostalem kliničnem statusu ni bilo večjih posebnosti. Rentgenska slika je poleg znanega tumorja na novo pokazala izliv desno. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna blaga levkocitoza (Lkci 10,3), povišan CRP (57) ter hiperkalcemija (korigirani Ca 3,21 mmol/L), ki je bila korigirana z izdatno parenteralno hidracijo. Ob sumu na hiter progres bolezni je bil gospod sprejet za dodatno diagnostiko. Citološki izvid plevralnega punktata je pokazal eozinofilni eksudat, v mikrobioloških vzorcih pa je porasel *Streptococcus anginosus*, občutljiv na vse testirane antibiotike. Gospod je nato prejemal antibiotično terapijo s piperacilin tazobaktamom, kljub vstavljenemu torakalnemu drenu je empiem vztrajal. Bolnik je bil za toaleta empiema in sočasno operativno zdravljenje karcinoma premeščen na kirurški odderek. Opravljena je bila dekortikacija pljuč ter desna spodnja lobektomija z limfadenektomijo. Brisi plevralne votline so bili sterilni, bolnik je po operaciji nadaljeval z antibiotičnim zdravljenjem, ob čemer je prišlo do upada vnetnih parametrov. Histopatološki izvid je ponovno potrdil skvamoznocelični karcinom, patološki stadij pT4 pN0, šlo je za R0 resekcijo. Z metodo sekvenciranja nove generacije (NGS) je bila dokazana prisotnost treh različnih fuzij tipa EML4-ALK.

Gospodova dokumentacija je bila ponovno predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, kjer so glede na molekularne ugotovitve svetovali spremembo pristopa adjuvantnega zdravljenja. Predvidena je uvedba adjuvantnega tarčnega zdravljenja z ALK inhibitorjem.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Klinični primer prikazuje dinamiko odločanja v obravnavi lokalno napredovalega NDRP. Kljub začetnemu načrtu za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in ZIKT je potek bolezni z zapletom še pred pričetkom zdravljenja ter naknadno ugotovitvijo redke ALK fuzije pri skvamoznoceličnem karcinomu privedlo do spremembe pristopa zdravljenja.

S tem želimo poudariti pomen celostne molekularne diagnostike tudi pri tumorjih, kjer takšnih sprememb ne pričakujemo. Kljub netipični histologiji je odkritje ALK preureditve omogočilo uvedbo tarčnega zdravljenja skladno z novo paradigmo zdravljenja zgodnjih stadijev NDRP.



Študija ALINA je pokazala, da ima adjuvantno zdravljenje z alektinibom pri bolnikih z operabilnim ALKpozitivnim NDRP stadija IB-IIIa pomembno prednost pred kemoterapijo. Dvoletno preživetje brez ponovitve bolezni je doseglo 93,6 % (v primerjavi s 63,7 % pri kemoterapiji), ob znatnem zmanjšanju tveganja za ponovitev bolezni v centralnem živčevju. Gre za pomemben premik pri zdravljenju bolnikov z zgodnjim ALKpozitivnim NDRP, kjer je operacija šele prvi korak celostne obravnave.

LITERATURA

1. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Alectinib in Resected ALKPositive Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265–1276.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
3. Camidge DR, Doebele RC, Kerr KM. Management of ALK-positive non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):676–692.
4. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–1985.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–3559.

KLINIČNI PRIMER: BOLNIK Z RAZSEJANIM RAKOM PLJUČ

Marina Čakš

UVOD

Pri polovici bolnikov z rakom pljuč je bolezen odkrita v obdobju, ko je že razsejana in s tem neozdravljiva. Osrednje zdravljenje razsejane bolezni je sistemsko s kemoterapijo, imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) in tarčnimi zdravili. Izbira sistemskega zdravljenja je v veliki meri odvisna od molekularnih značilnosti bolezni, ki jih določimo iz vzorcev primarnega tumorja ali zasevka. K sistemskemu zdravljenju pogosto priključimo lokalno zdravljenje z obsevanjem ali operacijo. Cilj zdravljenja razsejane bolezni je podaljšanje življenja in skrb za dobro kvaliteto življenja. Petletna preživetja bolnikov z razsejano boleznijo so še zmeraj slaba (okoli 20 %).

KLINIČNI PRIMER

65-letni bolnik, bivši kadilec z znano arterijsko hipertenzijo s stanjem po lokalnem zdravljenju HCC pred šestimi leti, je bil pri pulmologu obravnavan zaradi mesec dni trajajočih težav z dihanjem. Zaradi obsežnega plevralnega izliva levo je bil za zdravljenje in diagnostiko napoten v področno bolnico. V plevralnem izlivu je bila citološko potrjena adenokarcinoza pljuč, TTF-1+, Napsin A+, K-RAS G12C mutiran, PDL1 100 %. Na CT trojčku je bil viden tumor levo centralno premera 35 mm z znaki karcinoze plevre levo ter zgostitvami mlečnega stekla obojestransko v pljučih in pomnoženimi, vendar nepovečanimi bezgavkami v mediastinumu. Dokumentacija je bila predstavljena na pljučno-onkološkem konziliju, svetovano je bilo sistemsko onkološko zdravljenje.

Ob pregledu v ambulantni internisti onkologa je bil v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, PS po WHO 1. Zaradi ponavljajočih se simptomatskih plevralnih izlivov je bil vstavljen Plevrix kateter.

Januarja 2023 je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje prvega reda z zaviralcem imunskih nadzornih točk (ZIKT) pembrolizumabom. Po treh infuzijah zdravila je bil odstranjen Plevrix kateter, CT preiskave so pokazale delni odgovor na zdravljenje z zmanjšanjem večine predhodno vidnih lezij.

Po osmih mesecih od pričetka zdravljenja se je pojavila driska. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo prekinjeno. Ob sumu na imunsko pogojen kolitis G2 je bil uveden metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg telesne teže. Zaradi slabega odziva na zdravljenje s kortikosteroidi je potreboval dodatno imunosupresivno zdravljenje z vedolizumabom.



Maja 2024 je bil s kontrolnimi slikovnimi preiskavami ugotovljen oligoprogres bolezní v prsnem košu s povečanjem primarnega tumorja in bezgavk v prsnem košu. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je sledilo zdravljenje z obsevanjem (visokodozno paliativno, TD 36 Gy).

Šest mesecev po zaključenem zdravljenju z obsevanjem so slikovne preiskave ponovno pokazale progres bolezní s povečanjem primarnega tumorja bezgavk v prsnem košu in na vratu, z novonastalimi zasevki v pljučih. Gospod je bil v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, brez težav z drisko ob ukinitvi imunosupresivnega zdravljenja. Uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje drugega reda s tarčnim zdravilom, usmerjenim proti KRAS G12C mutaciji, sotorasib. Ob zdravljenju večjih težav ni imel, dosežena je bila dobra stagnacija bolezní, ki je trajala šest mesecev.

Po skoraj treh letih od postavitve diagnoze je gospod še zmeraj v dobrem stanju zmogljivosti, brez pomembnih simptomov bolezní, trenutno prejema sistemsko zdravljenje tretjega reda s kemoterapijo.

RAZPRAVA

Pristop k zdravljenju bolnikov z razširjenim rakom pljuč je multidisciplinaren. Osnova k takemu pristopu je temeljita diagnostika, vključno z molekularno analizo tumorja (NGS, sekvenciranje naslednje generacije) z namenom iskanja potencialnih terapevtskih tarč. Osrednje zdravljenje je sistemsko. Lokalno zdravljenje pogosto priključimo z namenom podaljšanja časa do naslednjega sistema zdravljenja. Novejša zdravila (ZIKT, tarčna zdravila) so močno podaljšala srednja preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč, ki so v »dobi kemoterapije« povprečno živeli 12 mesecev. Ob zdravljenju s tarčnimi zdravili se praktično vedno razvije odpornost. Zdravljenje z ZIKT pa lahko vodi v dolgotrajne zazdravitve pri približno petini bolnikov. Ob uspešni kontroli rakave bolezní je ob zdravljenju s specifičnimi zdravili za ohranjanje dobre kvalitete življenja pomembna tudi prepoznavna in obvladovanje neželenih učinkov. Zdravljenje z ZIKT je povezano z novo skupino neželenih učinkov, ki jih imenujemo imunsko pogojeni neželeni učinki (NU). Ti so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema in v veliki meri posnemajo avtoimunska obolenja. Osnovo zdravljenja le-teh so kortikosteroidi. Le redko je potrebno dodatno zdravljenje z imunosupresivi. V primeru hujših imunsko pogojenih NU je potrebna trajna prekinitev zdravljenja z ZIKT.

LITERATURA

1. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.
2. Vrankar M, Boc N, Kern I, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2022 [citirano 2023 mar 15]. Dostopno: <https://www.onko-i.si/priporocila>

4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):358–376.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):339–357.
6. Mavrikios A, Remon J, Quevrin C, et al. Local control strategies for management of NSCLC with oligoprogressive disease. *Cancer Treat Rev.* 2023 Nov;120:102621.
7. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2895–902.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217–1238.



PODPORNIKI

MSD

Roche

Johnson & Johnson

Swixx Biopharma

AstraZeneca

Medison

Takeda

Amgen

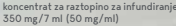
AdriaSonara



AMGEN



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Filmsko obložene tablete | 240mg/80mg

Režimi na osnovi zdravila RYBREANT® omogočajo tarčno zdravljenje, ki dokazano podaljša PFS v primerjavi s standardnim zdravljenjem pri več indikacijah pri cEGFR+ napredovalem NDPR¹

PRVA POTEZA ŠTEJE

Zdravilo RYBREVANT® je v kombinaciji z zdravilom LAZCLUZE™ indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nadrobnočeličnim rakom pljuč z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) z delecijam v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21.¹

Zdravilo RYBREVANT® (amivantanab) je indicirano:

- PFS** (progression-free survival), preživetja brez napredovanja bolezni; **MET** (mesenchymal-epidermal transition), mezenhimsko-epidermalni prehod; **cEGFR** (common EGFR), pogoste EGFR mutacije (mutacije v eksonu 19 in substitucija L858R v eksonu 21).

[illegible]

Pred predpisovanjem preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila! Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovih varnostnih lastnostih. Zdravstvene delavnice napovedujejo, da bodo na voljo dodatni podatki o zdravilu, ki bodo na voljo v obliki dodatnih informacij.

[illegible]

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila! Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, SI – 1000 Ljubljana, Slovenia
Tel.: 01 401 18 00, email: inj-si-info@its.inj.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | CP-53898
Datum priprave: avgust 202



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite
več o osredotočenosti
družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

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 $\geq 50\%$ izraženošjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženošjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtolgova presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenega s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženošjo 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) kolorektalnega raka 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; 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 biliarnega trakta, 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 izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je 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 s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo 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 izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija 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 kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; 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 izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženošti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z entorfumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po entorfumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. 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, KEYTRUDA 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 operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka 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 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do 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. 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



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite
več o osredotočenosti
družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. 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 s enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzete posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami 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 neželenne 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 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina 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 ali CRT so ocenili pri 6334 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: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri

bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 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 %), zmanjšanje apetita (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (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 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumabom vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumabom vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželenne učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. 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

Vse pravice pridržane. Pripravljeno v Sloveniji, 09/2025;

SI-KEY-00801; Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

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.



A diagram of a cell membrane cross-section. It shows a phospholipid bilayer with blue dots representing hydrophilic heads and wavy lines representing hydrophobic tails. Several blue oval proteins are embedded within the bilayer.

A diagram of the human respiratory system, showing the trachea (windpipe) and the bronchi (branching airways) leading into the lungs.

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

Kakovostna in količinska sestava: En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cempilimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cempilimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (i) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCK ali inPCK), ki niso kandidata za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazaloceličnim karcinomom (inBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HH) ali ko ne prenašajo; (3) z neobčutljivim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katere tumorji izražajo PD-L1 (v $\geq 50\%$ tumorskih celic brez abraceri EGFR, ALK ali ROS1) (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitívno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim karcinomom materničnega vratu in napredovanim boleznim med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katere tumorji izražajo PD-L1 $\geq 1\%$, tumorskih celic brez abraceri EGFR, ALK ali ROS1 (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitívno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki rúsi na podlagi napredovanja kila. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validirane teste izražanja PD-L1 v tumorju. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivi toksični učinki. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunskega pogojenih neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **[Pozorila karta za bolnika:](#)** Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti z opozorilno kartico za bolnika ter jim najstojico.

se jim pojavi katera od simptomov kakšnega imunskega pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povenjav razvili. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil opozorilno kartico za bolnika. **Posebna populacija: Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LITABYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Starejše osebe:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljeno cembiljavo je v vseh starostnih skupinah podobna. **Okvara ledvic:** Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LITABYO ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LITABYO ni raziskano. **Način uporabe:** Zdravilo LITABYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 0,5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunske pogojene neželeni učinki:** Med uporabo cembiljavo so opazili hude imunske pogojene neželeni učinki, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadejajo katere koli organske sisteme. Za obvladovanje imunske pogojene neželeni učinki je treba prilagoditi odmerke cembiljavo.

nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroidi. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunsko pogojene neželene učinke in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cempimbabačasno prekiniti ali za stalno prekiniti. Pri bolnikih z des obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunske pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih celic poveča v primerjavi s tveganim pregledom bolnikov brez obstoječih avtoimunskih bolezni. Zato pri uporabi cempimbabapri bolnikih z obstoječo AIB morajo biti zdravniki posebno pozorni na znake in simptome imunsko pogojenih neželenih učinkov.

6.2.2. Glavni del poglavja 7 opisuje glavne značilnosti zdravil: Z infundiranjem zdravila cempimbaba pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome infundacijskega povišanja krvnega tlaka in jih voditi s prilagajanjem zdravljenja s cempimbabom in s kortikosteroidi. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije: Bolniki z aktivnimi okužbami, imunsko oslabei bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Zdvojnemu delovanju z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** S cempimbabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cempimbaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (5 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost

seminaplama. Vendar pa je kortikosteroid ali drug imunosupresivno mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s celimobilom za zdravljenje imunsko pogojenih neželjenih učinkov. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Zenske v rodni dobi: Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s celimobilom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku celimobilapl uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi celimobilapl pri nosečnicah ni. Celimobilap je lG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Celimobilapl ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. **Dojenje:** Ni znano, ali se celimobilapl izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi lG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se zenska odloči za zdravljenje s celimobilom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s celimobilom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. **Ploščnost:** Kliničnih podatkov o možnih učinkih celimobilapl na ploščnost ni. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s celimobilom v monoterapiji: Zelo pogosti

[illegible]

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Nacionalni center za farmakovigilanco (h-farmakovigilanca@jazmp.si).

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu
Referenca: 1. ZZSZ, Spremembe seznama B_2024_12. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, julij 2025.

MEDISON

REGENERON®

Samo za strokovno javnost.

SI-CEM-2025-083 | Datum priprave: september 2025





Blank lined paper with horizontal blue lines.

