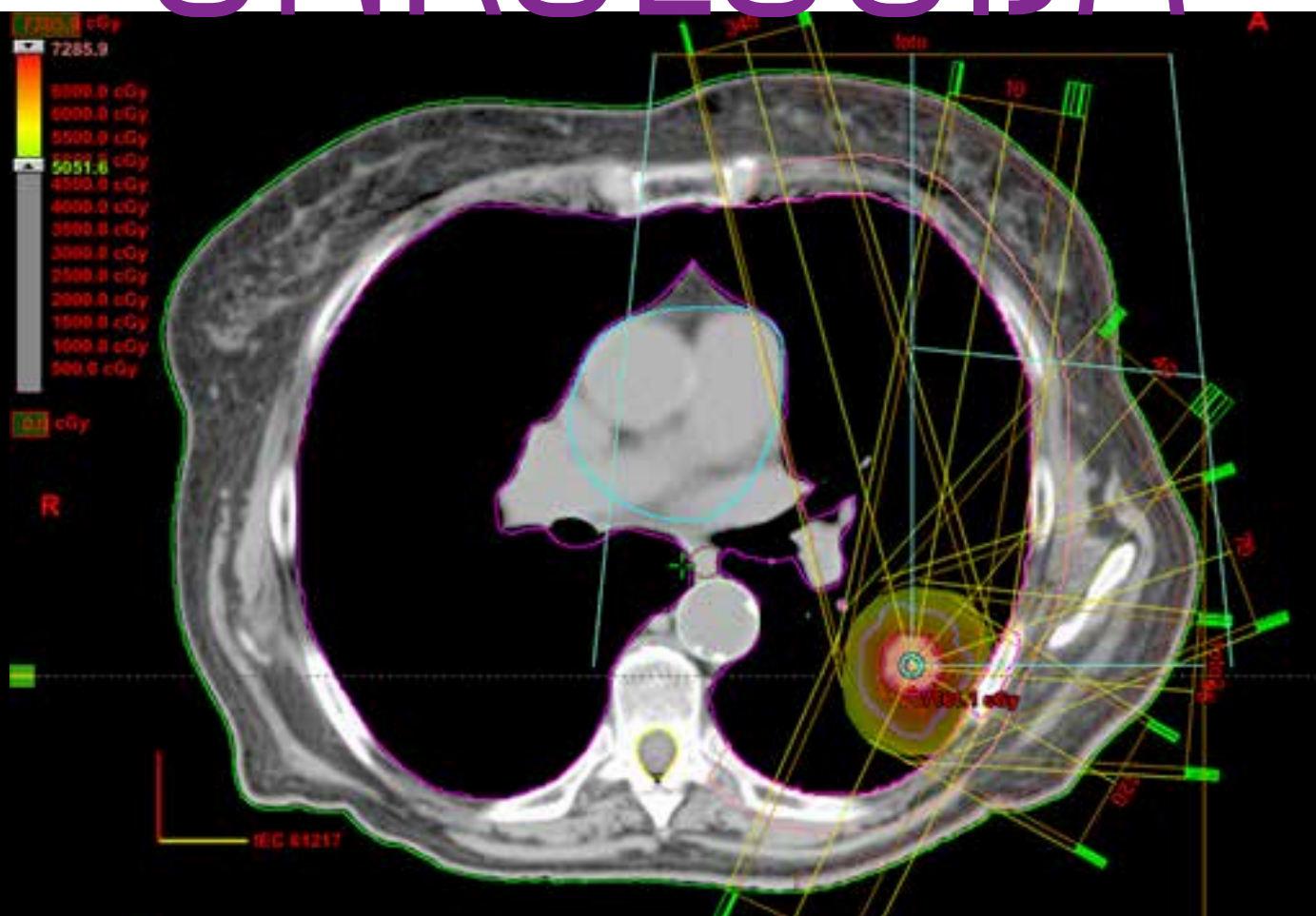


ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



Uvodnik	5	Uvodnik / Editorial
Pregledini strokovni članki	6	Radioterapija v Sloveniji / Radiotherapy in Slovenia Irena Oblak in Franc Anderluh
	14	Magnetnoresonančni simulator za potrebe načrtovanja obsevanja / Magnetic resonance simulator for the radiotherapy planning Andrej Breznik, Marko Zaletelj, Irena Oblak
	18	Stereotaktična radioterapija telesa pri bolnikih s pljučnim rakom / Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with lung cancer Karmen Stanič in Martina Vrankar
	24	Delno obsevanje dojke / Partial breast irradiation Ivica Ratoša
	30	Radioterapija sekundarnih tumorjev jeter / Radiotherapy of secondary liver cancer Ivica Ratoša, Jasna But Hadžić
Smernice		
	36	Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice / Summary guidelines of diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer Nikola Bešić, Marko Hočevar, Damijan Bergant, Barbara Vidregar-Kralj, Olga Blatnik, Veronika Kloboves-Prevodnik, Marta Dremelj
	52	Slovenske smernice sistemskega zdravljenja pljučnega raka 2017 / Lung cancer-Slovenian clinical practice guidelines in systemic treatment 2017 Mojca Unk, Katja Mohorčič, Ilonka Osrajnik, Tanja Čufer
Poročila	63	Druga šola pljučnega raka Karmen Stanič, Martina Vrankar

ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997.

Revija objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja in vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme.

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema vseh 10.100 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije.

V skladu z licenco Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 so vsi objavljeni članki na voljo tudi v odprto dostopni elektronski različici revije.

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Ulrichweb (ProQuest), Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) in WorldCat (OCLC).

ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL

Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis.

The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.

With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems.

By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,100 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.

Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website.

Pursuant to the Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 license, all the articles published are also available in the open access version of the journal.

Onkologija is indexed and abstracted by COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), Ulrichweb (ProQuest), Zeitschriftendatenbank (ZDB), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) and WorldCat (OCLC).

Izdajatelj/Publisher

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

Naslov uredništva / Editorial office

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
Email: Revija.Onkologija@onko-i.si
Tel: +386 1 5879 297

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

Uredniški odbor/Editorial board

Tanja Čufer, Nikola Bešić, Janja Ocvirk, Nena Guček Kopčaver, Gordana Lokajner, David Ožura, Maja Čemažar, Veronika Kloboves Prevodnik, Tanja Marinko, Margareta Strojjan Fležar, Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar, Viljem Kovač

Prevajalec in lektor / Translator and proofreader:

Žan - Storitve, d. o. o., Šentjernejska cesta 8, 8000 Novo mesto

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Rogač RMV, d.o.o.

Tisk/ Printing

Grafika Gracer d.o.o

Recenzija/Review

Članki so recenzirani z zunanjo recenzijo.
Articles are peer reviewed by external review.

Spletno mesto/Website

www.onko-i.si/onkologija/
www.onko-i.si/eng/onkologija/

Revija je prosto dostopna.
The journal is freely accessible.

Skrbnik spletne izdaje /Online edition administrator

Amela Duratović Konjević

Revija je natisnjena na brez kislini papir.
The journal is printed on acid-free paper.

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.150 izvodov.
The journal is published twice a year in 10,150 copies.

ISSN 1408-1741 (Print)
ISSN 1581-3215 (Online)

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99

© Fotografija na naslovnici prikazuje plan stereotaktičnega obsevanja pljučnega tumorja iz članka »Stereotaktična radioterapija telesa pri bolnikih s pljučnim rakom«

Uvodnik / Editorial

Vaneja Velenik, glavna urednica

Vesela sem, da lahko predstavim novo številko revije *Onkologija*, strokovno-znanstvenega časopisa za zdravnike. Letos beležimo 20 let njenega izhajanja, na kar smo zelo ponosni. Junija 1997 je bila prva številka pod uredništvom prof. dr. Rastka Golouha, dr. med., natisnjena v 6.000 izvodih. Na sliki 1 sta prikazani naslovnica in kazalo prve številke revije *Onkologija* iz leta 1997.



Slika 1. Naslovnica in kazalo prve številke *Onkologija*, izdane junija 1997

V naslednjih 20 letih so se menjali uredniki, spreminjala se je sestava uredniškega odbora, z rastjo števila novih zdravnikov pa se je povečevala tudi naklada časopisa in je bila lani že 8.500 izvodov. V letošnjem letu smo urejanje časopisa prevzele tri zdravnice: Vaneja Velenik kot glavna urednica; Vesna Zadnik in Jasna But-Hadžić kot urednici. Svetujejo nam strokovnjaki (ponovno) »prevetrenega« uredniškega odbora. Revija bo v drugačni podobi natisnjena v 10.150 izvodih.

Žal sta bili v zadnjih dveh letih kljub poplavi strokovnih novosti izdani le po ena številka revije, zato smo se odločili, da prispevki ne bodo več opredeljeni po rubrikah kot doslej (npr. pregledi, zanimivosti, v žarišču - slika 1), temveč po tipologiji. Takšna opredelitev je prikladnejša za bibliografsko vrednotenje, kar bo zagotovo pripomoglo k večji zavzetosti kolegov za pripravo člankov z namenom njihove objave.

V reviji se je sicer marsikaj spremenilo, osnovni namen pa ostaja enak. Vztrajamo na poti, ki so jo za *Onkologijo* začrtali že naši predhodniki in predhodnice. Brezplačen izvod v rokah vsakega zdravnika naj bo most v stalnem pretoku novih informacij v onkologiji, ki naj jim pomaga pri razumevanju razvoja stroke in tako pri vsakodnevnem strokovnem delu.

V prvi letošnji številki objavljamo osem prispevkov. Od sedmih preglednih člankov dva zajemata strokovne smernice specifičnih področij, ostali pa so bolj usmerjeni v obsevanje, kot pomemben

način zdravljenja solidnih rakov. V prvem prispevku Irena Oblak in Franc Anderluh opisujeta tehnično opremljenost in različne tehnike obsevanj, ki jih izvajamo v Sektorju radioterapije Onkološkega inštituta Ljubljana. Ugotavljata, da delež obsevanih bolnikov sicer narašča, vendar še vedno premalo, predvsem na račun paliativnih obsevanj. Opozarjata tudi na dolge čakalne dobe na pričetek zdravljenja z obsevanjem, ki so posledica nezadostnih kapacitet našega centra, kar ima škodljiv vpliv na izid bolezni. Pričakovati je, da se bo dostopnost do teleradioterapevtskega obsevanja v Sloveniji sčasoma izboljšala ob vzpostavitvi manjšega obsevalnega centra v Mariboru.

Pomembna pridobitev Sektorja radioterapije na Onkološkem inštitutu je magnetnoresonančni (MR) simulator, ki omogoča natančnejše vrisovanje tarčnih struktur in kritičnih organov v procesu izdelave 4obsevalnega načrta. V drugem prispevku nato Andrej Breznik in sodelavci razložijo, v čem se ta razlikuje od diagnostičnega MR-aparata ter indikacije in kontraindikacije za njegovo uporabo.

Tretji prispevek govori o stereotaktičnem obsevanju pljuč, uspešni in bolniku prijazni metodi zdravljenja zgodnje oblike neoperabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč. Metoda je zaradi nizke toksičnosti primerna tudi za starejše bolnike in tiste s slabšo pljučno funkcijo.

V četrtem prispevku avtorici opisujeta različne tehnike lokalnega zdravljenja jetrnih zasevkov. Ugotavljata, da jetrne zasevke obsevamo redkeje kot zasevke v drugih organih, čeprav ima nekatere prednosti pred ostalimi metodami: obsevanje celih jeter je poceni in učinkovito paliativno zdravljenje, stereotaktično obsevanje posameznih zasevkov pa je lahko ne-invazivna radikalna (ablativna) oblika lokalnega zdravljenja.

Opozoriti velja tudi na naslednja prispevka, v katerih so predstavljene smernice diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice (šesti prispevek) ter smernice sistemskega zdravljenja pljučnega raka (sedmi prispevek). Smernice za obravnavo bolnikov z različnimi raki so sicer tudi prosto dostopne na spletni strani Onkološkega inštituta (https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/).

Zanimiv je tudi zadnji, osmi, prispevek, tj. poročilo o drugi šoli pljučnega raka. Enaindvajset predavateljev je delilo svoje znanje z več kot sto udeleženci. Avtorica Karmen Stanič je na kratko predstavila tudi vsebino posameznih predavanj.

V imenu uredništva revije se avtorjem zahvaljujem za poslano prispevke, recenzentom za kritična strokovna mnenja, z namenom, da so članki boljši in razumljivejši, ter lektorju za pregled in jezikovno oblikovanje besedil.

Prepričana sem, da vam bo prebiranje prispevkov zanimivo in vam pomagalo širiti strokovna obzorja.

Radioterapija v Sloveniji

Radiotherapy in Slovenia

Irena Oblak¹ in Franc Anderluh¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

IZVLEČEK

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja raka. V Sloveniji zdravljenje z obsevanjem izvajamo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in v manjšem obsegu od novembra 2016 tudi na Oddelku za radioterapijo v Univerzitetnem kliničnem centru v Mariboru. V Sloveniji smo v zadnjih letih v povprečju vsako leto opravili preko 6.000 teleradioterapevtskih obsevanj pri skoraj 5.000 bolnikih, ob tem pa letno opravimo tudi približno 400 brahiterapevtskih posegov. V članku je prikazano trenutno stanje na področju radioterapije v Sloveniji, na osnovi rezultatov nekaterih mednarodnih raziskav pa tudi, kam nas trenutne strojne in kadrovske zmogljivosti na tem področju uvrščajo v evropskem merilu.

Ključne besede: radioterapija, Slovenija

UVOD

Zdravljenje z obsevanjem ali *radioterapija* je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Radioterapija je pri nekaterih rakih lahko edini način zdravljenja, večino bolnikov z rakom pa danes zdravimo s kombinacijo kirurškega zdravljenja, obsevanja in sistemskega zdravljenja. Obsevanje je temeljno zdravljenje kar pri 40% bolnikov z rakom ki preživijo pet let ali več, je poleg kirurgije najuspešnejša metoda zdravljenja raka in se lahko pohvali z najugodnejšim razmerjem cena-učinek (1), nudi pa tudi možnost ohranitve zdravljenih organov pri pomembnem delu tako zdravljenih bolnikov (2).

Večino bolnikov zdravimo s *teleradioterapijo*, pri kateri obsevalni žarki od zunaj prehajajo skozi bolnikovo telo. Pri nekaterih vrstah raka lahko teleradioterapijo dopolnimo z *brahiradioterapijo*, kjer izvore obsevanja preko posebnih vodil za določen čas namestimo v bolnikovo telo. Brahiradioterapija se sicer v nekaterih kliničnih situacijah lahko uporablja tudi kot povsem samostojen način zdravljenja.

Zdravljenje z obsevanjem je lahko *radikalno*, kjer je namen zdravljenja ozdravitev. Ta sklop vsebuje *predoperativno* (neoadjuvantno) obsevanje, ki je namenjeno zmanjšanju tumorja čemur nato sledi poskus popolne kirurške odstranitve tumorja, *pooperativno* (adjuvantno) obsevanje, kjer je osnovni namen preprečiti področno ponovitev bolezni ter *definitivno radioterapijo*, kjer se obsevanje (lahko v kombinaciji s sočasno kemoterapijo) uporablja kot samostojen način zdravljenja. Pri *paliativnem* obsevanju, ko je bolnik praviloma neozdravljivo bolan, se poskuša z obsevanjem omiliti težave, ki jih bolniku povzročajo tumor ali oddaljeni zasevki.

ABSTRACT

Treatment with irradiation or radiotherapy is one of the three basic cancer treatment methods. In Slovenia, radiotherapy is carried out at the Institute of Oncology in Ljubljana and since November 2016 in a lesser extent also at the Department of Radiotherapy in the University Medical Centre in Maribor. In recent years in Slovenia, we performed on average over 6,000 teletherapy procedures in approximately 5,000 patients, and also around 400 brachytherapy procedures annually. This paper shows the current situation in the field of radiotherapy in Slovenia and also, based on the results of several international studies, where our current hardware and personnel capacities in this area put us in the European scale.

Key words: radiotherapy, Slovenia

RADIOTERAPEVTSKA DEJAVNOST V SLOVENIJI

Radioterapevtska dejavnost v Sloveniji se trenutno izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL), ki ima potrebne obsevalne naprave, naprave in sisteme za načrtovanje in nadzor izvajanja obsevanja ter ustrezno usposobljeno osebje, v manjšem delu pa od novembra 2016 tudi na Oddelku za onkologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Mariboru. Približno 90% vseh bolnikov se v Sloveniji z obsevanjem zdravi ambulantno, tako da se na zdravljenje vozijo iz domačega okolja.

Sektor radioterapije je kot največja organizacijska enota OIL sestavljen iz štirih podenot:

- oddelka za teleradioterapijo;
- oddelka za brahiradioterapijo;
- oddelka za radiofiziko in
- kliničnih oddelkov sektorja.

Strokovno delo osebja Sektorja radioterapije zajema načrtovanje in izvedbo obsevanja, delo v ambulantah, na bolniških oddelkih, na multidisciplinarnih konzilijih na OIL ter konzilijarno delo v nekaterih drugih bolnišnicah po Sloveniji.

Strojna oprema Sektorja radioterapije vključuje:

- osem linearnih pospeševalnikov (pet aparatov proizvajalca Varian in tri aparate proizvajalca Elekta) za teleradioterapevtska obsevanja s fotoni in elektroni, opremljenih s sistemi za verifikacijo obsevalnih polj;
- tri brahiterapevtske obsevalne aparate z naknadnim polnjenjem (angl. »after-loading«), trenutno sta delujoči dve napravi;
- en terapevtski rentgenski aparat za obsevanje kožnih tumorjev;

- za načrtovanje obsevanja dva CT-simulatorja ter po en konvencionalni rentgenski in en MRI simulator;
- sistem za obsevanje celega telesa (TBI, angl. »total body irradiation«), ki je plod lastnega znanja in razvoja ter
- vso pripadajočo strojno in programsko opremo za načrtovanje in izvajanje obsevanja ter kontrolo kakovosti.

Na OIL pri vseh radikalno zdravljenih bolnikih danes uporabljamo vsaj 3-dimenzionalno načrtovano konformno obsevanje, se pa v zadnjih letih strmo povečuje število bolnikov, obsevanih s kompleksnejšimi tehnikami kot so intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT), volumetrična ločna terapija (VMAT) ter stereotaktična radioterapija (SRT) ali stereotaktična radiokirurgija (SRS). Omenjene kompleksne tehnike omogočajo še natančnejše obsevanje z uporabo višjih doz obsevanja na tarčne volumne, kar omogoča boljšo kontrolo bolezni in boljšo zaščito sosednjih zdravih tkiv, kar prav tako vodi k boljšemu izidu zdravljenja. V sodelovanju z Oddelkom za radiologijo in Oddelkom za nuklearno medicino OIL smo v zadnjih letih pri načrtovanju obsevanja pri izbranih bolnikih pričeli tudi z uporabo aparatov za magnetno resonanco (MRD) in pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT), s čimer lahko natančnost načrtovanja obsevanja še dodatno povečamo. Septembra 2016 je bil na OIL inštaliran MRI simulator namenjen predvsem za potrebe radioterapije, kar bo pomembno doprineslo k nadaljnjemu razvoju radioterapevtske dejavnosti v Sloveniji, saj je bila dostopnost do tovrstne preiskave do sedaj precejšen problem. Aprila 2016 smo v klinično prakso uvedli stereotaktično obsevanje bolnikov z omejenim pljučnim rakom ali solitarnimi zasevki na pljučih, v bližnji prihodnosti pa načrtujemo uvedbo tovrstnega obsevanja tudi na drugih anatomskih lokalizacijah, kot so npr. jetra in hrbtenica. Ob pričetku kliničnega dela na novem obsevalnem aparatu *Versa HD* smo aprila 2016 pričeli tudi z novo tehniko obsevanja pri bolnicah z rakom leve dojke, ki z obsevanjem ob globokem vdihu oziroma s kontrolo dihanja (angl. »respiratory gating«), omogoča manjšo dozno obremenitev na srce.

V Sloveniji smo v zadnjih letih v povprečju vsako leto opravili preko 6.000 teleradioterapevtskih obsevanj pri približno 4.700 bolnikih, ob tem pa letno opravimo tudi približno 400 brahiterapevtskih posegov. Ta hip se z obsevanjem, kadarkoli v poteku svoje bolezni, namesto priporočenih 50% (3-11), pri nas obseva le 36% vseh bolnikov z rakom. Če izključimo bolnike z ne-mela-

nomskim rakom kože ta delež znaša 43%, kar je še vedno pod priporočenim 50% deležem vseh na novo zbolelih bolnikov z rakom. To z zagotovostjo lahko povežemo s pomanjkanjem tako strojnih kot kadrovskih radioterapevtskih kapacitet, s posledičnim omejevanjem nekaterih indikacij za zdravljenje z obsevanjem, kar je v zadnjih letih prav gotovo vplivalo na dogajanje na področju onkološkega zdravljenja v Sloveniji. Premajhen delež obsevanih bolnikov gre predvsem na račun paliativnih obsevanj, kjer lahko zadovoljiv paliativni učinek pogosto dosežemo tudi z drugimi načini zdravljenja (kirurgija, sistemsko zdravljenje, ustrezna analgetična terapija,...), slabše pa so zastopana tudi posamezna radikalna zdravljenja kot npr. obsevanje pri raku prostate, kjer v Sloveniji v sklopu prvega zdravljenja še vedno uporabljamo predvsem kirurške metode.

Delaney je s sodelavci (11) leta 2005 izdelal priporočila za delež obsevanih bolnikov za posamezne tumorske lokalizacije. V okviru naše analize je bila upoštevana incidenca povzeta po podatkih Registra raka Republike Slovenije za leti 2009 (12) in 2012 (13) ter podatkih pridobljenih iz na OIL uporabljanega lokalnega mrežnega sistema »Webdoctor«, v katerem so zavedeni vsi na OIL obravnavani bolniki. Poleg tega smo po posameznih tumorskih lokalizacijah prešteli tudi vse obsevane bolnike (Tabela 1). Iz podatkov je razvidno, da je delež z obsevanjem zdravljenih bolnikov pri nekaterih tumorskih lokalizacijah v Sloveniji zadovoljiv (dojka, danko, karcinomi glave in vratu,...), pri nekaterih (hepatobiliarni trakt, želodec, trebušna slinavka, prostata,...) pa je iz različnih razlogov nezadosten. Omenjene podatke je sicer potrebno jemati z nekaj rezerve, saj se zavedamo, da bi bila za posameznega bolnika potrebna natančnejša analiza zakaj so bili v konkretni klinični situaciji izbrani določeni načini zdravljenja in ne kateri drugi, poleg tega pa je potrebno upoštevati tudi specifične našega zdravstvenega sistema in dejstvo, da se za posamezne tumorske lokalizacije lokalna priporočila za zdravljenje lahko razlikujejo od Delaneyevih.

Pri primerjavi deležev vseh obsevanih bolnikov med leti 2009 in 2012 lahko ugotovimo, da je delež obsevanih bolnikov porasel iz 34% (40%, če izključimo bolnike z ne-melanomskim rakom) na 36% (43%, če izključimo bolnike z ne-melanomskim rakom). Poleg tega v tem času beležimo tudi manjši porast deleža paliativnih obsevanj, ki je iz 37% porasel na 37.5%, kar lahko pripišemo povečanju strojnih kapacitet, ki pa so še vedno nezadostne.

Tabela 1. Mednarodna priporočila za delež obsevanih bolnikov po posameznih tumorskih lokalizacijah (11) in stanje v Sloveniji v letih 2009 in 2012.

Vrsta raka	2009			Mednarodna priporočila*	2012		
	Incidenca	Število obsevanih bolnikov v RS	Delež obsevanih v RS (%)		Incidenca	Število obsevanih bolnikov v RS	Delež obsevanih v RS (%)
DOJKA	1137	914	80	83	1311	1021	77.9
PLJUČA	1193	693	58	76	1251	854	68.3
MELANOM	450	107	23.8	23	516	115	22.3
PROSTATA	1313	181	13.8	60	1428	365	25.6
GINEKOLOŠKI	643	249	38.7	35	676	252	37.3
DEBELO ČREVO	1049	29	2.8	14	1046	51	4.9
DANKA	519	290	55.9	61	484	294	60.7
GLAVA -VRAT	467	372	80	78	485	354	73
ŽOLČNIK, JETRA	321	2	0.6	13	379	8	2.1
POŽIRALNIK	87	46	52.9	80	87	47	54
ŽELODEC	469	91	19.4	68	461	119	25.8
TREBUŠNA SLINAVKA	329	6	1.8	57	356	17	4.8
LIMFOMI	348	245	70.4	65	405	242	59.7
LEVKEMIJE	254	16	6.3	4	365	16	4.4
PLAZMOCITOM	123	58	47.1	38	128	49	38.3
MOŽGANSKI	144	92	63.9	92	122	101	83
MEHUR	283	11	3.9	58	304	29	9.5
MODA	91	4	4.4	49	105	4	3.8
ŠČITNICA	149	26	17.4	10	149	30	20.1

Na tem mestu je potrebno opozoriti tudi na čakalne dobe na pričetek zdravljenja z obsevanjem, ki so v Sloveniji zaradi nezadostnih kapacitet v povprečju predolge in v zadnjem letu ponovno postajajo pereč problem. Znano je, da imata odlaganje pričetka zdravljenja z obsevanjem oz. predolga čakalna doba na pričetek obsevanja škodljiv vpliv na možnost ozdravitve pri radikalno zdravljenih bolnikih, pri paliativno obsevanih bolnikih pa lahko to še dodatno poslabša bolnikove težave in negativno vpliva na kvaliteto preostalega življenja (14-25). Po mednarodnih priporočilih naj čas od predstavitve bolnika zdravniku radioterapevtu onkologu (po zaključenem diagnostičnem postopku) do pričetka obsevanja ne bi presegal 14 dni (15, 26) oziroma tistega časa, ki ga zahtevajo postopki priprave bolnikov na obsevanje (princip ASARA – »As Short As Reasonably Achievable«) (27). Zaenkrat sicer še nimamo teoretičnega dokaza o obstoju določenega časovnega praga, izpod katerega bi bilo odlašanje s pričetkom obsevanja za bolnike še varno.

Dostopnost do teleradioterapevtskega obsevalnega zdravljenja se bo v Sloveniji deloma izboljšala ob vzpostavitvi popolnega delovanja manjšega radioterapevtskega centra v UKC Maribor, kjer sta že tri leta nameščena dva linearna pospeševalnika. S kliničnim delom sta, predvsem zaradi pomanjkanja ustreznega

kadra, pričela šele novembra 2016. Sektor radioterapije OIL že vrsto let (vsaj od 2003) ponuja pomoč pri snovanju radioterapevtske dejavnosti v Mariboru, septembra 2016 pa je bila končno podpisana krovna pogodba o medsebojnem sodelovanju med UKC Maribor in Onkološkim inštitutom. Do pričetka kliničnega dela v novembru smo s sodelavci iz radioterapevtskega oddelka v UKC Maribor pripravili potrebno dokumentacijo za pridobitev vseh potrebnih dovoljenj, opravili potrebne dodatne fizikalne meritve na aparatih in oblikovali ustrezne klinične protokole.

V mesecu novembru 2016 smo v klinično prakso uspešno uvedli paliativna obsevanja ter v sredini februarja 2017 uspešno zaključili uvajanje radikalnega obsevanja raka dojke. Na ta način so vzpostavljeni potrebni osnovni pogoji, da se v UKC Maribor lahko izvajajo paliativna obsevanja in radikalna obsevanja raka dojke z določenimi omejitvami. Bolnice s področno razširjeno boleznijo ter mlajše bolnice z rakom leve dojke se bo še naprej pošiljalo na zdravljenje v Ljubljano, saj te bolnice potrebujejo posebne in bolj kompleksne tehnike obsevanja (obsevanje z mono-izocentrom, uporaba kontrole dihanja), ki jih v UKC Maribor zaenkrat še ne morejo biti deležne.

Pri dosedanjem opravljenem delu je bil pri vzpostavljanju radioterapevtske dejavnosti v UKC Mariboru vključen praktično celoten

Sektor radioterapije z vodstvom in ostalimi sodelavci: zdravniki specialisti onkologije z radioterapijo, pooblaščenici izvedenci medicinske fizike, medicinski fiziki, radiološki inženirji, vzdrževalci obsevalnih naprav in administratorke. Pregledana je bila obstoječa strokovna dokumentacija UKC Maribor, opravljene potrebne fizikalne meritve, sodelovali smo pri oblikovanju protokolov in različnih formularjev, sestavljali različna poročila, se usklajevali z zunanjimi partnerji in skupaj z osebjem Radioterapevtskega oddelka UKC Maribor pripravili vse dokumente, ki so na osnovi obstoječe zakonodaje potrebni za pridobitev ustreznih dovoljenj za pričetek kliničnega dela.

V skladu z dogovorom sprejetim na Razširjenem strokovnem kolegiju za onkologijo ter v skladu z Načrtom razvoja radioterapevtske dejavnosti v Republiki Sloveniji za obdobje 2013-2018 (9) se bodo na Radioterapevtskem oddelku UKC Maribor lahko obsevali bolniki iz severovzhodne Slovenije, ki potrebujejo enostavnejša obsevanja in/ali obsevanja v Sloveniji najpogostejših anatomskih lokalizacij. Tako se bodo v Mariboru izvajala:

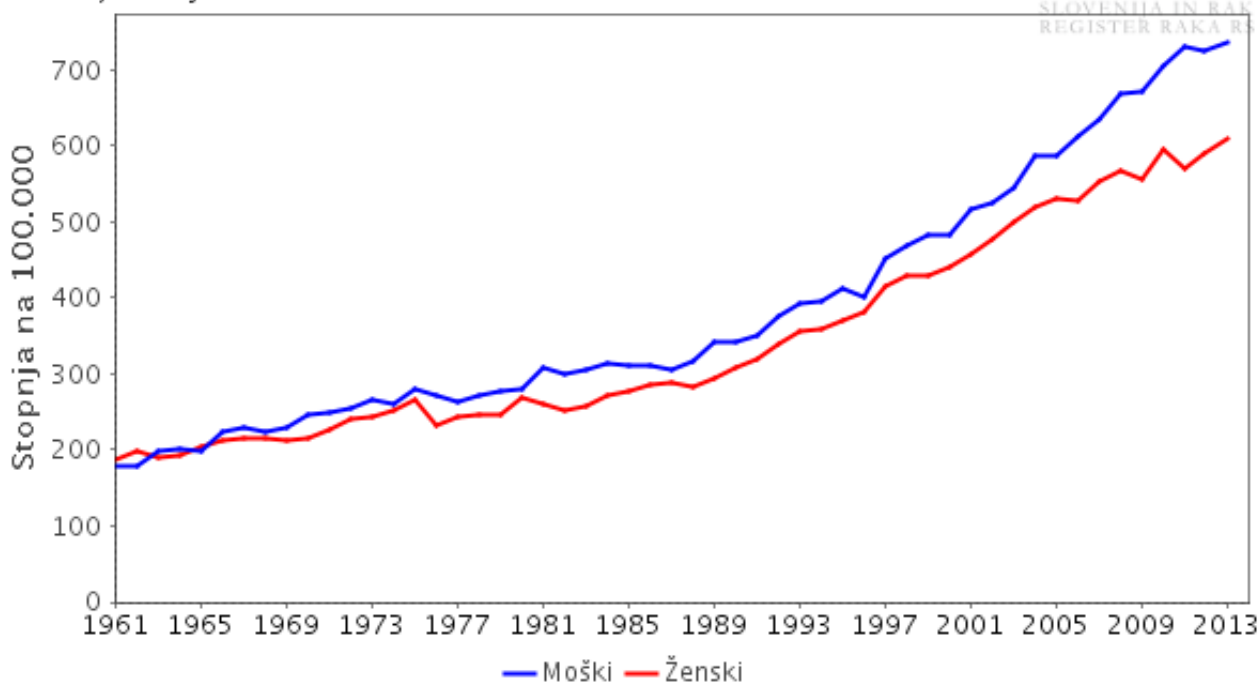
1. paliativna obsevanja vseh lokalizacij;
2. obsevanja v sklopu radikalnega zdravljenja raka dojke;
3. obsevanja v sklopu radikalnega zdravljenja raka danke in
4. obsevanja v sklopu radikalnega zdravljenja raka pljuč.

Zaradi trenutnega pomanjkanja kadra smo se s pristojnimi iz UKC Maribor po zaključenem uvajanju radikalnih obsevanj raka dojke dogovorili, da bi z uvajanjem radikalnega obsevanja raka pljuč in danke počakali do zaposlitve stalnega zdravnika onkologije z radioterapije. Pri bolnikih s pljučnim rakom se namreč zaradi narave njihove bolezni zdravstveno stanje med zdravljenjem lahko zelo hitro spreminja in so zato potrebne ustrezne korekcije zdravljenja (tudi obsevalnega), za katere pa se lahko odloča le kompetenten specialist onkologije z radioterapijo, ki je seznanjen z bolnikom in dotedanjim potekom njegovega zdravljenja.

Slika 1. Rast incidence od 1961 do 2013 (povzeto po 13).

Groba incidenčna stopnja

vsi raki (C00-C96)
moški in ženske
1961-2013, Slovenija



Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 18.05.2017

RAST INCIDENCE IN VEČANJE POTREB PO ZDRAVLJENJU Z OBSEVANJEM

Glede na pričakovani porast incidence rakavih obolenj ter na trenutne dejanske čakalne dobe na pričetek zdravljenja z obsevanjem, bo širjenje in posodabljanje obsevalnih zmogljivosti v Sloveniji v prihodnje nujno. Po mednarodnih priporočilih naj bi se z obsevanjem kadarkoli v poteku svoje bolezni zdravila približno polovica vseh bolnikov z rakom (4-6), pri približno 25% bolnikov pa je obsevanje kasneje potrebno ponavljati (4, 5). Švedski raziskovalci so leta 2003 poročali, da znaša vsota, namenjena za radioterapijo, le 5,6% vseh stroškov za zdravljenje raka (28). Ob poplavi novih, praviloma zelo dragih sistemskih zdravil v zadnjih letih, ki izdatno višajo celokupne stroške zdravljenja, lahko upravičeno sklepamo, da je delež denarnih sredstev potreben za kritje radioterapevtske dejavnosti v državi ta trenutek še nižji kot pred trinajstimi leti.

V Sloveniji se, glede na povečevanje zbolevnosti za rakom ter po naši oceni na nacionalnem nivoju preizkuse denarne vložke v razvoj radioterapevtske dejavnosti, že več let srečujemo s težavami pri zagotavljanju ustreznih radioterapevtskih kapacitet v državi. Po podatkih Registra raka za Slovenijo, ki ga vodi OIL, je leta 2013 v Sloveniji za rakom zbolelo 13.717 ljudi, 7.442 moških in 6.275 žensk. V zadnjem poročilu ocenjujejo, da bosta od rojenih leta 2013 do 75. leta starosti za rakom predvidoma zbolela eden od dveh moških in ena od treh žensk ter, da je leta 2016 za rakom zbolelo približno 14.800 prebivalcev Slovenije, približno 8.300 moških in 6.500 žensk. Ogroženost z rakom se večja in je največja v starejših letih, saj je od vseh zbolelih leta 2013 kar 61% moških in 58% žensk starejših od 65. leta. Ker se slovensko prebivalstvo stara, je samo zaradi vedno večjega deleža starejših pričakovati, da se bo število novih primerov raka še večalo (13).

Trend rasti incidence bolnikov z rakom od leta 1981 do ocene zbolelosti v letu 2016 je zaskrbljujoč in na nacionalnem nivoju zahteva odločne ukrepe pri načrtovanju potrebnega strojnega parka in kadrov za potrebe radioterapije (Tabela 2).

Tabela 2. Rast incidence raka v Republiki Sloveniji med leti 1981 in 2016 (povzeto po letnih poročilih Registra raka za Slovenijo).

*Ocena Registra raka Republike Slovenije

Leto	Incidenca
1981	5038
1991	6885
2001	9058
2002	9356
2003	9997
2004	10625
2005	10720
2006	11043
2007	11607
2008	12180
2009	12226
2010	12896
2011	12922
2012	13277
2013	13717
2014	14311*
2015	14611*
2016	14785*

Tudi avtorji leta 2016 objavljene ESTRO-HERO (angl. »European Society for Radiotherapy and Oncology - Health Economics in Radiation Oncology«) raziskave (6), v kateri so ocenjevali koliko novih bolnikov z rakom bo v letu 2025 v Evropi potrebovalo zdravljenje z obsevanjem, navajajo, da bo incidenca bolnikov z rakom v večini Evropskih držav rasla še naprej in z njo posledično tudi potrebe po obsevanju. Ocena potreb po obsevanju je bila narejena na osnovi podatkov pridobljenih leta 2012, ob tem so izključili bolnike z ne-melanomskim rakom kože. Na nivoju celotne Evrope do leta 2025 ocenjujejo 16.1% porast na novo zbolelih, za Slovenijo pa kar 24% porast. Za Slovenijo predpostavljajo, da bo porast potreb po obsevanju največji pri pljučnem raku, sledi rak prostate in rak dojke (6). Ob načrtovanju radioterapevtskih kapacitet ne smemo pozabiti že prej omenjenih dejstev, da naj bi bilo vsaj 50% na novo zbolelih bolnikov z rakom zdravljenih tudi ali samo z obsevanjem in da približno četrtina bolnikov z rakom kasneje potrebuje ponovno obsevanje. Zaradi nihanja priliva bolnikov je na obsevalnih napravah potrebno zagotoviti proste zmogljivosti v višini 10% povprečnega dnevnega števila obsevanih bolnikov (9). Pomembno je poudariti tudi časovne normative, ki za enostavne obsevalne tehnike (vključno s 3-di-

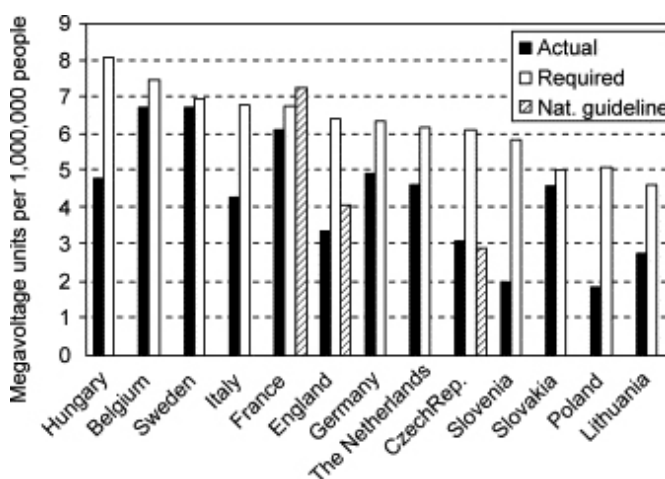
menzionalnim konformnim obsevanjem) znašajo štirje obsevani bolniki na uro na eno obsevalno napravo (29). Ob uporabi kompleksnejših obsevalnih tehnik, kot so IMRT, VMAT, SRS, SRT ter slikovno vodeno obsevanje (angl. »image guided radiotherapy« - IGRT), so časovne obremenitve ustrezno daljše (3) in znašajo od 30 do 45 minut na enega bolnika, časovne obremenitve za izvajanje stereotaktičnega obsevanja in obsevanje celega telesa (angl. »total body irradiation« - TBI) pa lahko za posameznega bolnika znašajo tudi več ur (7-9). Ob uporabi vse kompleksnejših tehnik obsevanja v zadnjih letih naraščajo tudi stroški zdravljenja z obsevanjem. V švedski raziskavi so izračunali, da so stroški namenjeni radioterapiji iz leta 1991 do leta 2000 porasli za 16% (28), Belgijci pa ob vse kompleksnejšem zdravljenju ter porastu števila obsevanih bolnikov za 33%, poročajo o celo podvojenih stroških od leta 2000 do leta 2009 (30).

Pri načrtovanju radioterapevtskih kapacitet je za to, da dosežemo optimalno razpoložljivost radioterapevtskega zdravljenja, brez čakalne dobe na obsevanje in hkrati brez nepotrebnega predimenzioniranja kapacitet z nepotrebnimi dodatnimi stroški, potrebno znotraj posamezne populacije upoštevati številne kriterije (31). Okvirna priporočila je že leta 1999 postavil Porter, ki je poročal, da je na milijon prebivalcev potrebnih 5-7 linearnih pospeševalnikov, je pa dejansko število odvisno od razvitosti države (in s tem povezanim zdravstvenim sistemom) oz. zahtev po uporabi kompleksnejših radioterapevtskih tehnik (32). Natančnejši izračun za države Evropske skupnosti je bil leta 2005 narejen s strani Evropskega združenja za radioterapijo ESTRO (angl. »European Society for Therapeutic Radiology and Oncology«) v okviru mednarodnega projekta QUARTS (angl. »QUAntification of Radiation Therapy Infrastructure and Staffing Needs«) (33). Ta izračun je temeljil na:

- za vsako državo članico specifični incidenci posameznih vrst raka;
- z dokazi podprtimi indikacijami za radioterapijo za vsako posamezno vrsto raka;
- razlikah v kompleksnosti posameznih vrst obsevanja in
- povprečni letni obremenitvi obsevalnika - 450 obsevanj na obsevalno napravo za 8-urni delovni čas.

Izračun za Slovenijo je pokazal, da bi že leta 2005 glede na starostno strukturo prebivalstva, letno incidenco raka in strukturo posameznih vrst raka potrebovali 5.85 linearnih pospeševalnikov na milijon prebivalcev oziroma 11.7 pospeševalnikov (Slika 2).

Slika 2. Razpoložljive in potrebne obsevalne naprave v nekaterih državah Evropske skupnosti leta 2005 (povzeto po 33).



Pregled radioterapevtskih kapacitet v državah Evropske skupnosti, ki je bil leta 2013 predstavljen v članku objavljenem v *Lancet Oncology*, je pokazal, da je Slovenija glede strojnega parka v spodnji polovici lestvice (34). Kljub temu, da je bila v izračunih uporabljena baza podatkov za leta 2008-2012 in so bile potrebe po aparatih v naši državi izračunane ob upoštevanju kar za 21% nižje incidence od dejanske (upoštevano 9600 novih bolnikov, dejanska incidenca v letu 2008 je bila 12160 novih bolnikov), avtorji članka ugotavljajo, da bi v Sloveniji leta 2012 za nemoteno delo na razpolago potrebovali 13 linearnih pospeševalnikov (Tabela 3).

Kar se tiče tehnične opremljenosti in kadrovske zasedbe smo se v Sektorju radioterapije OIL v zadnjih letih sicer okrepli, vendar še vedno nismo dosegli priporočenega števila tako obsevalnih naprav kot zaposlenih in zato z vedno večjimi težavami pokrivamo potrebe po zdravljenju z obsevanjem na nivoju države.

V oktobru 2011 je bila sicer v Sektorju radioterapije OIL opravljena ponovna presoja s strani Mednarodne inšpekcije QUATRO (angl. »*Quality Assurance Team for Radiation Oncology*«), ki so jo izvedli pooblaščen inšpektorji mednarodne agencije za atomsko varnost (angl. »*International Atomic Energy Agency*« - IAEA).

Tabela 3. Razpoložljive in glede na incidenco raka potrebne obsevalne kapacitete ter delež nedoseganja priporočenih kapacitet v nekaterih evropskih državah v letih 2008-2012 (povzeto po 34).

	Total population ¹⁰	Number of radiotherapy centres	Number of megavoltage teletherapy machines	Mean number of megavoltage teletherapy machines per centre	Megavoltage teletherapy machines per million people	Number of linear accelerators	Number of cobalt-60 megavoltage teletherapy machines
Austria	8 443 018	16	43	2.7	5.1	42	1
Belgium	11 041 266	36	96	2.7	8.7	92	4
Bulgaria	7 327 224	13	15	1.2	2.0	5	10
Croatia	4 412 137	7	18	2.6	4.1	16	2
Cyprus	862 011	1	3	3.0	3.5	3	0
Czech Republic	10 504 203	34	59	1.7	5.6	45	14
Denmark	5 580 516	10	54	5.4	9.7	53	1
Estonia	1 339 662	2	4	2.0	3.0	4	0
Finland	5 401 267	13	45	3.5	8.3	45	0
France	65 397 912	177	426	2.4	6.5	416	10
Germany	81 843 809	289	529	1.8	6.5	508	21
Greece	11 290 785	27	48	1.8	4.3	37	11
Hungary	9 962 000	13	38	2.9	3.8	27	11
Iceland	319 575	1	2	2.0	6.3	2	0
Ireland	4 495 351	10	26	2.6	5.8	25	1
Italy	60 850 782	172	396	2.3	6.5	381	15
Latvia	2 042 371	4	11	2.8	5.4	9	2
Lithuania	3 199 771	5	11	2.2	3.4	9	2
Luxembourg	524 853	1	3	3.0	5.7	3	0
Macedonia	2 059 794	1	3	3.0	1.5	2	1
Malta	420 085	1	2	2.0	4.8	1	1
Norway	4 985 870	10	38	3.8	7.6	37	1
Poland	38 208 618	29	107	3.7	2.8	101	6
Portugal	10 541 840	21	48	2.3	4.6	46	2
Romania	21 355 849	19	28	1.5	1.3	12	16
Slovakia	5 404 322	14	26	1.9	4.8	16	10
Slovenia	2 055 496	1	7	7.0	3.4	6	1
Spain	46 196 277	117	250	2.1	5.4	216	34
Sweden	9 482 855	19	78	4.1	8.2	78	0
Switzerland	7 952 555	30	75	2.5	9.4	70	5
Netherlands	16 730 348	22	127	5.8	7.6	127	0
Turkey	74 724 269	95	201	2.1	2.7	143	58
United Kingdom	62 435 709	76	340	4.5	5.4	335	5
Total	597 392 400	1286	3157	2.5	5.3	2912	245

Table 1: Teletherapy centres and equipment in 33 European countries (July, 2012)

V prvi presoji, ki je bila opravljena leta 2006, smo prav zaradi izrazito omejenega strojnega parka in slabe kadrovske zasedbe dobili negativno oceno (35). V pisnem poročilu, ki smo ga prejeli v novembru 2013 (36) so nam podelili naziv »Center of competence«, kar pomeni, da dosegamo njihove stroge mednarodne standarde in se s tem uvrščamo med sodobnejše radioterapevtske centre v Evropi in hkrati v skupino učnih centrov za strokovnjake različnih profilov s področja radioterapije in medicinske fizike. Izrecno pa smo bili opozorjeni, da bo v bodoče potrebno poskrbeti za ustrezno obnovo obstoječega strojnega parka, glede na trenutne čakalne dobe na pričetek obsevanja in pričakovan porast incidence rakavih bolezni v Sloveniji pa so predlagali tudi nadaljnjo širitev tako strojnih zmogljivosti kot tudi kadrovske zasedbe.

Določen napredek v radioterapevtskih kapacitetah v zadnjih letih v Sloveniji je prav tako razviden iz rezultatov ESTRO-HERO analize, ki je bila objavljena leta 2014 (37). Delovna skupina je s pomočjo ankete primerjala tako strojne kot kadrovske radioterapevtske kapacitete med posameznimi evropskimi državami, v analizo pa je bila vključena tudi Slovenija. Ugotovili so, da so med posameznimi državami merila za strojno in kadrovske zasedbo posameznih radioterapevtskih centrov ter dejanske razpoložljive kapacitete precej neenotne. Povprečno število obsevalnih naprav na milijon prebivalcev v Evropi je 5.3, pri tem Slovenija s 4 obsevalnimi napravami na milijon prebivalcev še vedno spada pod evropsko povprečje (37). V poročilu navajajo, da priporočila o življenjski dobi posameznega linearnega pospeševalnika in simulatorjev ostajajo enaka, to je 10 let ob 8-urnem delovniku (38). V Sektorju radioterapije OIL je obratovalni čas obsevalnih aparatov že nekaj let 13 ur/dan (v dveh izmenah), zato je pričakovana življenjska doba posameznega aparata temu primerno krajša - 6.4 leta (9). V ESTRO-HERO analizi navajajo tudi, da pri analiziranih evropskih radioterapevtskih centrih mediano število posameznih zdravljenj za posamezni obsevalni aparat za eno leto znaša 419, da pa je razpon precej velik - od manj kot 300 zdravljenj na aparat do več kot 700 zdravljenj na aparat. V zadnjo skupino poleg Črne gore in Bolgarije sodi tudi Slovenija, s tem, da nas po letnem številu obsevanih bolnikov na posameznem aparatu prekaša le Bolgarija (39).

ZAKLJUČEK

V prihodnosti bo širitev radioterapevtskih kapacitet v državi nujna. Ob polno delujočem radioterapevtskem centru v Mariboru bomo imeli v Sloveniji sicer aktivnih 10 linearnih pospeševalnikov, s čimer pa za nacionalni nivo priporočenih kapacitet še vedno ne bomo dosegali. Iz tega razloga bo potrebno čim prej razmišljati o nakupu in čimprejšnjem zagonu še vsaj dveh dodatnih linearnih pospeševalnikov. Njuna namestitve bi bila tudi po mednarodnih priporočilih najverjetneje najbolj smiselna v okviru OIL, saj se je glede na pretekle izkušnje izkazalo, da pretirano drobljenje radioterapevtskih kapacitet negativno vpliva na njihovo izrabo. Prav tako bo potrebno resno razmišljati o dodatnih kadrovskih okrepitvah tako pri specialistih onkologih radioterapevtih, kakor tudi radioloških inženirjih usposobljenih za delo s simulatorji in obsevalnimi napravami ter medicinskih fizikih, kjer prav tako zaostajamo za mednarodnimi priporočili (40).

Kar se tiče brahiterapevtskih kapacitet so le te na OIL za nacionalni nivo trenutno zadostne. Omenjeno je navedeno tudi v Načrtu razvoja radioterapevtske dejavnosti v Republiki Sloveniji za obdobje 2013-2018 (9). Gre za ključni dokument, ki je nastal leta 2013 in bil sprejet na Strokovnem svetu Onkološkega inštituta, Svetu za onkologijo in Razširjenem strokovnem kolegiju za onkologijo leta 2013. Vključuje izhodišča in radioterapevtske normative podprte z referencami, obstoječe stanje radioterapevtske dejavnosti ter projekcijo razvoja do leta 2018, vključno s programom večjih investicij.

LITERATURA

1. SBU - The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001. *Acta Oncol* 2003; 42: 357-619.
2. Dodwell D, Crellin A. Waiting for radiotherapy. *BMJ* 2006; 332: 107-9.
3. Setting up a radiotherapy programme: clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2008.
4. Pennam A, Barton M. Access to radiotherapy: the gap between policy and practice. *Cancer Forum* 2002; 26: 73-6.
5. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Livens Y, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 2005; 75: 355-65.
6. Borrás JM, Lievens Y, Barton M, Corral J, Ferlay J, Bray F, et al. How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2016; 119: 5-11.
7. Strojjan P. Ocena potreb po radioterapevtskih zmogljivostih v Republiki Sloveniji do leta 2010 in akcijski načrt za njihovo uresničitev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
8. Strojjan P. Perspektive zdravljenja z obsevanjem v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 807-11.
9. Oblak I. s sod. Načrt razvoja radioterapevtske dejavnosti v Republiki Sloveniji za obdobje 2013-2018. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2013.
10. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Sydney Liverpool Hospital, 2003.
11. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment. Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129-37.
12. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2012.
13. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2016.
14. Dodwell D, Crellin A. Waiting for radiotherapy. *BMJ* 2006; 332: 107-9.
15. Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, Dixon P, Brundage M, Zhou Y. Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 221-8.
16. Gonzales San Segundo C, Calvo Manuel FA, Santos Miranda JA. Delays and treatment interruptions: difficulties in administering radiotherapy in ideal time-period. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 47-54.
17. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008; 87: 3-16.

18. Choan E, Dahrouge S, Samant R, Mirtzaei A, Price J. Radical radiotherapy for cervix cancer: the effects of waiting time on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1071-7.
19. Schwartz DI, Einck J, Hunt K, Bruckner J, Conrad E, Koh WJ, et al. The effect of delayed postoperative irradiation on local control of soft tissue sarcomas of the extremity and torso. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1352-9.
20. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumor growth. *Clin Oncol* 2000; 12: 141-4.
21. Fortin A, Bairati I, Albert M, Moore L, Allard J, Couture C. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head and neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2002; 52: 929-36.
22. Waaijer A, Terhaard CHJ, Dehnad H, Hordijk GJ, van-Leeuwen MS, Raaymakers CPJ, et al. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; 66: 271-6.
23. Leon X, de-Vega M, Orus C, Moran J, Verges J, Quer M. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 66: 277-8.
24. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browan G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555-63.
25. Mikeljevic J, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004; 90: 1343-8.
26. D'Souza DP, Martin DK, Purdy L, Bezjak A, Singer PA. Waiting list for radiation therapy. A Case Study. *BMC Health Service Research* 2001; 1: 3.
27. Mackillop WJ. Killing time: the consequences of delays in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 84: 1-4.
28. Norlund A. Costs of Radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42: 411-5.
29. Esco R, Palacios A, Pardo J, Biete A, Carceller JA, Veiras C, et al for the Spanish Society for Radiotherapy and Oncology (AERO). Infrastructure of radiotherapy in Spain: a minimal standard of radiotherapy resources. *Int J Oncol Biol Phys* 2003; 56: 319-27.
30. Van de Werf E, Verstraete J, Lievers Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol* 2012; 102: 148-53.
31. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompsin SR, Hanna TP, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014; 112: 140-4.
32. Porter A, Aref A, Chodounsky Z, Elzawawy A, Manatrakul N, Ngoma T, et al. A global strategy for radiotherapy: a WHO consultation. *Clin Oncol* 1999; 11: 368-70.
33. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Livens Y, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 2005; 75: 355-65.
34. Rosenblatt E, Izawska J, Anacak Y, Pynda Y, Scalliet P, Boniol M, et al. Radiotherapy capacity in european contries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol* 2013; 14: 79-86.
35. International Atomic Energy Agency. End of mission report on Mission by Quality Assurance Team for Radiation Oncology (QUATRO) to the Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia. 4-8 December, 2006 (Project code C3-RER/00016-46-01). Viena: IAEA, 2007.
36. International Atomic Energy Agency. Follow-up QUATRO Audit »The Quality of Radiotherapy Services (Phase II)« Ljubljana, Slovenia. 26-28 October, 2011 (Project code RER 6/020 12 01). Viena: IAEA, 2013.
37. Grau C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Borrás JM, Coffey M, et al. Radiotherapy equipment and departments in the Europe countries: Final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014; 112: 155-64.
38. Dunscombe P, Grau C, Defourny N, Malicki J, Borrás JM, Coffey M, et al. Guidelines for equipment and staffing of radiotherapy facilities in the European countries: Final results of the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014; 112: 165-77.
39. Lievens Y, Dunscombe P, Defourny N, Gasparotto C, Borrás JM, Grau C. HERO (Health Economics in Radiation Oncology): A Pan-European Project on Radiotherapy Resources and Needs. *Radiother Oncol* 2015; 27: 115-24.
40. EFOMP (European Federation of Organizations for Medical Physics). ECOMP policy statement no.7: criteria for staffing levels in medical physic department. *Phys Med* 1997; 13: 187-94.

Magnetnoresonančni simulator za potrebe načrtovanja obsevanja

Magnetic resonance simulator for the radiotherapy planning

Andrej Breznik¹, Marko Zaletelj¹, Irena Oblak¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Uporaba magnetnoresonančnega (MR) slikanja v radioterapiji (RT) predstavlja številne uporabne prednosti v procesu izdelave obsevalnega načrta. Pri MR slikanju se predvsem izkorišča boljša kontrastnost in prostorska ločljivost mehkih tkiv v primerjavi s slikanjem z računalniško tomografijo (CT). V prispevku je opisan postopek MR slikanja v procesu RT in predstavljene so razlike med diagnostičnim in radioterapevtskim MR aparatom ter opisane kontraindikacije samih MR preiskav. Namen MR slikanja je pridobitev in zlitje s serijo CT slik, natančno določenega anatomskega področja v specifičnem radioterapevtskim položaju s pomočjo ustreznih fiksacijskih pripomočkov in tuljav, ki se uporabljajo v procesu RT. Tako zlitje MR in CT slik omogoča natančnejšo vrisovanje tumorja in/ali drugih tarčnih struktur ter sosednjih rizičnih organov.

Ključne besede: magnetnoresonančni simulator, obsevanje

ZGODOVINA IN PRIČETEK UPORABE

Uporaba magnetnoresonančnega (MR) slikanja v radioterapiji (RT) ima številne uporabne prednosti v procesu izdelave obsevalnega načrta. Predvsem se pri MR slikanju izkorišča boljša prostorska ločljivost in kontrastnost mehkih tkiv v primerjavi s računalniško tomografskim (CT) slikanjem (1). Prednosti tovrstnega slikanja in dobrobit v RT procesu navajajo že iz leta 1987 (2).

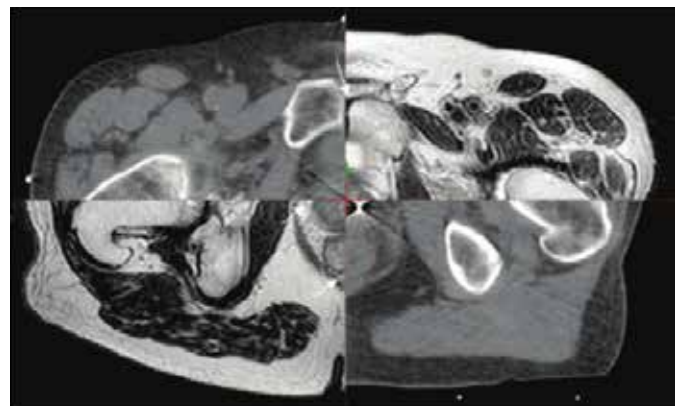
MR slikanje nam s pomočjo uporabe različnih pulznih zaporedij omogoča prikaz različnih anatomskih in fizioloških lastnosti slikanih tkiv. V RT se uporablja CT slikanje kot osnovna, MR slikanje pa kot dodatna metoda v procesu vrisovanja tarčnih volumnov in kritičnih organov. V zadnjem času je moč zaslediti tudi uporabo tako imenovanega MR samostojnega (angl. MR-Only) načrtovanja obsevanja, predvsem pri raku prostate. Tovrsten način in izvajanje procesa v RT predstavlja uporabo kompleksnih algoritmov za izračun gostote tkiva, katero pridobimo s CT slikanjem (3). Pri MR slikanju v RT uporabljamo T1 obtežene slike za boljše opredelitev same anatomije slikovnega področja, medtem ko T2 obtežene slike podajo informacijo o bioloških značilnostih, kar poda zdravniku radioterapevtu onkologu informacije o patološkem procesu (4). Na splošno velja, da se MR aparati za diagnostične potrebe v splošnem bistveno

ABSTRACT

The use of magnetic resonance imaging (MRI) in process of radiotherapy (RT) planning and treatment is expanding. MRI is very increasingly being used in RT process, cause represent superior soft-tissue contrast compared with computer tomography (CT). Purpose of review is mainly introduce the features of MRI process in RT process and describe differences between diagnostic and therapeutic MR machine. Main goal of MRI examination it is scanning the patient in dedicated special RT position with unique RF coils which is used for imaging in RT process. Most common process is to perform both MRI and CT examination in the treatment position and finally fuse both datasets imaging. These MR images are primarily used to outline the tumour volumes (TV) and organs at risk (OAR).

Key words: magnetic resonance simulator, radiotherapy

ne razlikujejo od MR aparatov za potrebe planiranja obsevanja. Slednje je potrebno prilagoditi potrebam radioterapije in jih tudi ustrezno opremiti z dodatno opremo (specifične tuljave, laserski sistem za pozicioniranje, različne imobilizacijske pripomočke itd.) (3).



Slika 1: Primerjava v kontrastnosti med mehкими tkivi pri MR in CT slikanju. VIR: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3611732/>

MR SIMULATOR

Vrsto let so bili na trgu za potrebo diagnostičnega slikanja na voljo superprevodni MR aparati s standardno odprtino notranje-ga premera v velikosti 60 cm, kar za potrebo radioterapevskega slikanja ni zadoščalo in je predstavljalo precejšnjo oviro. Z razvojem strojne in programske opreme so dandanes na tržišču zmogljivejši aparati z 70 cm velikim premerom notranje odprtine. Omenjeni aparati imajo zmogljivejše gradientne tuljave, ki omogočajo slikanje z velikimi slikovnimi polji (50 cm x 50 cm x 50 cm) in z minimalnim pojavom distorzijskega popačenja na robovih slikovnega polja (5). Ob enem večja velikost odprtine omogoča uporabo specializiranih radioterapevtskih tuljav za zajemanje slikovnega območja, saj se pri slikanju za radioterapevtske potrebe uporabljajo tudi tehnike slikanja z velikimi polji.

Diagnostično MR slikanje se razlikuje od planirnega MR slikanja v postavitvi slikovnih ravnin in položaju pacienta. Pri diagnostičnem slikanju položaj pacienta ne ustreza obsevalnemu položaju, kar onemogoča natančno zlitje MR in CT slik pridobljenih v postopku priprave na simulatorju (1). Potrebna je posebno prilagojena ravna radioterapevska miza, ki omogoča namestitvev in uporabo individualno prilagojenih fiksacijskih pripomočkov za namestitvev identičnega položaja pacienta, kot je pri CT slikanju na simulatorju. K dodatni opremi pri radioterapevtskih aparatih spada tudi poseben prilagojen laserski sistem (Dorado Lap System)1. Čeprav ima vsak MR aparat integriran laserski sistem za poravnavo pacienta, pa se v procesu RT uporablja laserski sistem, ki ni mehansko integriran na MR aparat, temveč je nameščen ločeno pred samim MR aparatom. Takšen laserski sistem omogoča pred slikanjem natančno namestitvev in poravnavo pacienta s pomočjo ustreznih fiksacijskih pripomočkov. Tovrstno opremljene MR aparate uvrščamo med ti. MR simulatorje (6).

1 - <https://www.lap-laser.com/medical-systems/patient-marking/moving-laser-systems/dorado/>



Slika 2: MR simulator Optima 450w GEM SUITE - General Electric z laserskim sistemom Dorado za pozicioniranje pacienta.

FOTO: Arhiv sektorja radioterapije

POSTOPEK SLIKANJA

Osnovni principi diagnostičnega MR slikanja predstavljajo uporabo raznolikih pulznih zaporedij (sekvenc) s katerimi omogočamo različen prikaz kontrastnosti posameznih tkiv. Diagnostično MR slikanje poleg standardnih pulznih zaporedij omogoča tudi izvajanje različnih funkcionalnih slikanj, kot so: difuzijsko, perfuzijsko, spektroskopsko in funkcionalno slikanje. Slednje specialne tehnike se v zadnjem obdobju vse pogostejše uporabljajo tudi pri načrtovanju obsevanja, saj omogočajo natančnejšo patološko in fiziološko opredelitev ter določitev tarčnih volumnov (7).

Pri MR slikanju za potrebe načrtovanja obsevanja je potrebno zagotoviti ponovljivo nastavitvev pacienta z ustreznimi fiksacijskimi pripomočki, kot bo pacient nameščen na obsevalnem aparatu v procesu obsevanja. Zagotoviti želimo identičen položaj pacienta in posledično enako pozicijo organov in tarčnih volumnov, kot je predvideno v obsevalnem načrtu. Pri tem uporabljamo posebne tuljave, katerih namen je prilagoditev obsevalnem položaju in slikanju interesnega področja (slika 2, 3). Značilnost MR slikanja za potrebe RT planiranja je tudi ta, da je položaj zajemanja slikovne ravnine le v transverzalni ravnini, kar omogoča natančnejšo zlitje MR in CT slik (8).



Slika 3: Komplet specifičnih tuljav za radioterapijo (GEM RT Suite) za slikanje področja glave in vratu s termoplastično masko.

FOTO: Arhiv sektorja radioterapije

INDIKACIJE ZA UPORABO MR SIMULATORJA

Pri pripravi na obsevanje se v osnovi še vedno uporablja CT simulator, s pomočjo katerega slikovno prikazemo želeno obsevalno področje kot tridimenzionalno sliko notranjosti bolnikovega telesa. S CT slikanjem se posnamejo rezi na 3 mm, v primeru želje po večji natančnosti pa lahko tudi npr. na 1 mm. Na omenjene reze zdravniki vrišemo tumor in/ali druge tarčne volumne ter sosednje rizične organe. Pri tem nas ovira slabša ločljivost mehko tkivnih struktur prikazanih samo s CT slikanjem, ki pa jo lahko izboljšamo s sočasno uporabo MRI slik, ki jih zlijemo s CT slikami. Souporaba MR slikanja nam omogoča predvsem boljšo ločljivost mehko tkivnih struktur. Iz tega razloga se MR slikanje uporablja pri planiranju obsevanja tumorjev možganov, glave in vratu, tumorjev v mali medenici, kot so ginekološki tumorji, tumorji prostate in danke ter redkeje nekaterih pljučnih tumorjev kot so Pancoust tumorji. Pomembna je tudi pri načrtovanju stereotaktičnega obsevanja možganskih tumorjev, tumorjev hrbtenice, jeter ter tumorjev v mali medenici. Kot samostojna metoda je MR slikanje neobhodna pri načrtovanju brahiterapevskega zdravljenja raka materničnega vratu in prostate.

KONTRAINDIKACIJE ZA MR SLIKANJE

Kontraindikacije za uporabo MR simulatorja so praktično enake kontraindikacijam pri diagnostičnem MR slikanju. Pri slikanju z magnetno resonanco so bolniki izpostavljeni močnemu magnetnemu polju, zato prisotnost kovinskih predmetov v telesu in drugih elektronskih naprav (srčni spodbujevalnik, itd.) lahko predstavlja veliko nevarnost, saj z izpostavljenostjo le teh predmetov (brez ustreznih potrdil o ustreznosti za slikanje v magnetnem polju) lahko vodi v poškodbo preiskovanca (srčni zastoj, opekline,...). S tem namenom se zdravniki o možnih kontraindikacijah pogovorimo s pacienti, poleg tega pred preiskavo izpolnijo ustrezen obrazec o morebitnih kontraindikacijah za izvedbo MR slikanja..

Absolutne in relativne kontraindikacije za slikanje z magnetno resonanco so:

- Kovinski vsadki v telesu: izjema so bolniki, ki prinesejo ustrezno potrdilo, da vsadeki dopušča izvedbo MR slikanja. Ostali bolniki preiskave ne smejo opraviti, saj se feromagnetni kovinski vsadki lahko v pacientu premaknejo, zvijejo ali segrejejo, kar lahko vodi do resne poškodbe.
- Klavstrofobija: v kolikor pogovor z bolnikom ne pomaga, se občasno poslužimo različnih pomirjeval.
- Pretirana debelost
- Srčni spodbujevalnik ali kardioverter defibrilator (ICD): slikanje bolnika je sprejemljivo le pod pogoji, ki omogočajo ob motnjah ritma takojšnjo zdravniško pomoč.
- Neurostimulator
- Nosečnost: predvsem v prvih 12.tednih nosečnosti
- Tetovaže (tetovaže starejšega izvora – nepreverjene barve v katerih so lahko delci kovinskega izvora)
- Preiskava MR s kontrastnim sredstvom je kontraindicirana
 - pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in/ali akutno poškodbo ledvic,
 - pri bolnikih, pri katerih so opravili presaditev jeter ali
 - pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter in
 - pri novorojenčkih, starih do 4 tedne

DOBROBITI IN PRIHODNOST MR SIMULATORJEV

Na splošno se MR slikanje uporablja za potrebe načrtovanja obsevanja kot sekundarna metoda, ob osnovnem CT slikanju, ki omogoča prikaz elektronske gostote tkiv. Številni raziskovalci so dokazali koristi souporabe MR slikanja in zlitja CT in MR slik pri natančnosti vrisovanja tarčnih volumnov in sosednjih zdravih organov. Pri natančnejši določitvi tarče obsevanja lahko uporabimo višjo dozo in/ali se bolje izognemo občutljivim kritičnim strukturam, kar omogoča posledično manj kasnih zapletov zdravljenja. Uporaba difuzijskega MR slikanja omogoča boljše prepoznavo heterogenih področij v organu ali tumorju. Pri raku prostate se namreč v samem organu lahko pojavlja več fokusov malignoma in njihova prepoznava omogoča dodatno obsevalno dozo na obolele dele (9, 10). Prav pri raku prostate so dokazali, da souporaba MR slikanja omogoča, zaradi boljše ločljivosti mehkih tkiv, za 30% zmanjšanje tarčnih volumnov v primerjavi z običajno CT simulacijo (11) in pomembno zmanjša neželjene učinke zdravljenja (12). Pri raku prostate nam je lahko v pomoč tudi dinamično perfuzijsko slikanje, ki nam prikaže prekrvavitev ter uporaba spektroskopije, ki poda informacijo o kemični sestavi tkiva. Zazna namreč komponente z nizko molekulo maso, kot so holin, nekatere aminokisliline, laktat, maščobe ... Nekateri malignomi vsebujejo namreč večjo koncentracijo holina, kot sosednje zdravo tkivo (13). Podobno lahko pri tumorjih glave in vratu prepoznavo heterogenost samega tumorja, kjer lahko na radiorezistentna področja dodamo večjo obsevano dozo (14, 15). Pri ginekoloških tumorjih so dokazali, da

so tarčni volumni manjši pri uporabi MR slikanja v primerjavi s CT simulatorjem (16), predvsem se njegova dobrobit pozna pri manjših tumorjih (17). MR slikanje se je v nedavnih raziskavah izkazalo za koristno pri analizi premikov pacienta med procesom obsevanja (interfrakcijski premiki), kot posledica polnjenosti mehurja in danke. Prav iz pridobljenih podatkov MR slikanja so nedavno raziskovalci svetovali asimetrične obsevalne volumne, zaradi širjenja telesa, vratu maternice in nožnice (18). Podobne raziskave potekajo pri planiranju obsevanja tumorjev danke. Pri raku danke se je MR slikanje zaradi natančnejših, manjših tarčnih volumnov (predvsem v zgornjem in spodnjem delu danke) (19) uveljavilo še pri oceni učinka predoperativnega obsevanja (20).

V zadnjih letih so raziskovalci ob izpopolnjeni programski opremi razvili MR aparat do te mere, da MR slikovne podatke lahko samostojno uporabimo za planiranje obsevanja. Pri tem so razvili zanesljivo metodo pretvorbe MRI podatkov v CT ekvivalentne informacije elektronske tkivne gostote. Pomemben doprinos k razvoju radioterapije pa bo razvoj MR-RT sistemov ti. MR linearni pospeševalniki, ki bodo omogočili verifikacijo položaja tumorja in ostalih tarčnih struktur tekom same izvedbe obsevanja (Schmidt MA 2015). V Evropi v Univerzitetnem kliničnem centru v Ultrichtu že od 2014 intenzivno raziskujejo delovanje MR linearnega pospeševalnika, ki naj bi bil dostopen na trgu že naslednje leto.

LITERATURA

1. Pereira G, Traughber M, Muzič RF Jr. The Role of Imaging in Radiation Therapy Planning: Past, Present, and Future. *BioMed Res Int* 2014
2. Fraass BA, McShan DL, Diaz RF, et al. Integration of magnetic resonance imaging into radiation therapy treatment planning: I. Technical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987; 13:12; 1897–1908.
3. Jonsson J. Integration of MRI into the radiotherapy workflow. Umeå University Medical Dissertations 2013; 13-18.
4. Mazaheri, Y, Shukla-Dave, A, Muellner, A, et al. MRI of the prostate: Clinical relevance and emerging applications. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33:258-274.
5. Glide-Hurst CK, Low DA in Orton CG. MRI/CT is the future of radiotherapy treatment planning. *American Association of Physicists in Medicine. Med Phys* 2014; 11:41.
6. Schmidt MA in Payne GS. Radiotherapy planning using MRI. Cancer Research UK Cancer Imaging Centre, Royal Marsden Hospital and the Institute of Cancer Research 2015; 60:22
7. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2012; Nov (39); 6701-11.
8. Metcalfe P, Liney GP, Holloway, et al. The Potential for an Enhanced Role for MRI in Radiation-therapy Treatment Planning. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 429-446.
9. Onal C, Sonmez S, Erbay G, et al. Simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion using different energy levels of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-arc therapy. *Br J Radiol* 2014; 87.
10. Riches SF, Payne GS, de Souza NM, et al. Effects on therapeutic ratio of planning a boosted radiotherapy dose to the dominant intraprostatic tumour lesion within the prostate based on multifunctional MR parameters. *Br J Radiol* 2014. 87-1037.
11. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, et al. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol* 1999; 43: 57-66.
12. Sander L, Langkilde NC, Holmberg M, et al. MRI target delineation may reduce long-term toxicity after prostate radiotherapy. *Acta Oncol* 2014; 53(6): 809-14.
13. Schmidt MA, Payne GS. Radiotherapy planning using MRI. *Phys Med Biol* 2015; 323-361.
14. Wang P, Popovtzer A, Eisbruch A, et al. An approach to identify, from DCE MRI, significant subvolumes of tumours related to outcomes in advanced head-and-neck cancer. *Med Phys* 2012; 39(8): 5277-85.
15. Powell C. Changes in functional imaging parameters following induction chemotherapy have important implications for individualised patients-based treatment regimens for advanced head-and-neck cancer. *Radiotherapy Oncol* 2013; 106: 112-117.
16. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, et al. R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Biol Phys.* 2007; Jun (68): 491-8.
17. Zwahlen D, Jezioranski J, Chan P, et al. Magnetic resonance imaging-guided intracavity brachytherapy for cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1157-64.
18. Taylor A, Pawell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynecological cancer. *Radiother Oncol* 2008; 88: 250-7.
19. Tan J, Lim Joon D, Fitt G, et al. The utility of multimodality imaging with CT and MRI in defining rectal tumour volumes for radiotherapy treatment planning: a pilot study. *J Med Imag Radiat Oncol* 2010; 54: 562-8.
20. Hotker AM, Garcia-Aguilar J and Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of the response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 790-9.

Stereotaktična radioterapija telesa pri bolnikih s pljučnim rakom

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with lung cancer

Karmen Stanič¹ in Martina Vrankar¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Stereotaktična radioterapija telesa (SBRT) bolnikov s pljučnim rakom je metoda zdravljenja bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni, ki nimajo prizadetih regionalnih bezgavk. Standardno so ti bolniki zdravljeni z operacijo, ki pa je lahko preveč tvegana zaradi starosti, spremljajočih bolezni ali slabe pljučne funkcije. V teh primerih smo bolnikom nudili druge načine zdravljenja, kot so tridimenzionalno konformno obsevanje, radiofrekvenčna ablacija ali pa le podporna terapija. S temi pristopi je bila kontrola rakave bolezni in preživetje bolnikov občutno slabše kot z operacijo. Obsevanje s tehniko SBRT pa bolnikom ponuja primerljive rezultate zdravljenja kot operacija ob manjšem tveganju za poslabšanje pljučne funkcije kot standardno obsevanje. Zaradi manjšega števila obsevanj je zdravljenje krajše in bolnikom bolj prijazno. Vse to bolnikom omogoča boljši izid zdravljenja in boljše kakovost življenja ter je zato že postalo del svetovnih smernic za zdravljenje neoperabilnega raka pljuč v zgodnjem stadiju bolezni in tistih, ki operacijo odklonijo.

Ključne besede: Stereotaktična radioterapija telesa (SBRT), obsevanje, pljučni rak, neželeni učinki obsevanja

ABSTRACT

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is used for treatment of early stage lung cancer for patients without lymph node involvement. The standard treatment option for early disease is surgical resection; however, this type of treatment might be too risky due to age, co-morbidities and an impaired lung function. Traditionally, the three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT), radiofrequency ablation or symptomatic palliative treatment have been used for these patients in the past, but significantly worse local control of disease and survival rates were achieved compared to surgery. The SBRT technique offers patients with lung cancer treatment results comparable to surgery and a lower risk of impaired lung function compared to the standard 3D CRT. Due to a lower number of fractions, the whole treatment is shorter and more convenient for the patient. This enables patients a better treatment outcome and an increased quality of life; and therefore it has become part of the global guidelines for treatment of inoperable lung cancer in the early stages of the disease and for those who refuse surgery.

Key words: stereotactic body radiation therapy (SBRT), radiotherapy, lung cancer, radiation toxicity

UVOD

Pljučni rak je v svetu in pri nas glavni vzrok umrljivosti zaradi raka. V Sloveniji je bil leta 2012 pljučni rak po pogostnosti na četrtem mestu med vsemi raki, letno še vedno zbolijo preko tisoč bolnikov.¹ Približno 85 % bolnikov ima nedrobnocelično obliko pljučnega raka (NDPR) in med temi 15 % zgodnji stadij bolezni (stadij I, T1-2N0M0), ki ima najboljše možnosti za ozdravitev. Standardno zdravljenje teh bolnikov je operacija, vendar je ta možna samo pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni. Takšnih bolnikov pa je relativno malo, saj je pljučni rak najpogostejši med starejšimi bolniki in kadilci, ki imajo veliko s kajenjem povezanih bolezni, pa tudi drugih sočasnih bolezni, zato je operacija zanje pogosto preveč tvegana. Poleg medicinsko neoperabilnih je nekaj bolnikov, ki jih ni možno operirati zaradi tehničnih razlogov, nekaj pa jih operacijo odkloni. V vseh teh primerih predstavljajo nekirurške metode edino možnost zdravljenja.

STANDARDNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NDPR STADIJA I

Standardno zdravljenje bolnikov z NDPR v stadiju I je lobektomija, odstranitev celega pljučnega režnja, ki prinaša možnost 5-letnega preživetja v 60 do 70 %.² Neoperabilne bolnike in tiste, ki operacijo odklonijo, smo do zdaj zdravili s tridimenzionalnim (3D) konformnim obsevanjem. Pri tem načinu zdravljenja bolniki prejmejo celokupno dozo 60 - 66 Gy, s 30 - 33 obsevanji, zato je čas zdravljenja precej dolg in traja 6 do 7 tednov. Dolgotrajna preživetja tako zdravljenih bolnikov pa so skoraj enkrat nižja kot pri zdravljenju z operacijo, 5-letno preživetje znaša 10 do 30 %.³ Surgery is believed to offer the best prospects for cure for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC)

NEZDRAVLJENI BOLNIKI NDPR STADIJA I

Zaradi odsotnosti simptomov raka se pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi neredko odločimo za podporno terapijo, po podatkih je takšnih bolnikov celo do 30 %.^{4,5} V ZDA poročajo, da imajo bolniki, starejši od 65 let, z nezdravljeno zgodnjo obliko bolezni 33-odstotno 6-mesečno umrljivost, dvoletno pa 73 %.⁶ Podatki iz Nizozemske kažejo na 6- do 7- mesečno preživetje nezdravljenih bolnikov z NDPR stadija I.^{4,5} Raziskava pri starostnikih (> 75 let) s kronično obstruktivno boleznijo (KOPB) in NDPR stadija I kaže, da imajo nezdravljeni bolniki s tumorji T1 5-letno preživetje 9-odstotno, s tumorji T2 pa 3-odstotno. Bolniki z enakimi tumorji, ki so se zdravili, pa so imeli 5-letno preživetje od 7- do 48-odstotno, odvisno od stopnje KOPB.⁷

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE (SBRT)

Stereotaktično obsevanje (SBRT - stereotactic body radiotherapy) je zelo natančna tehnika zunanega obsevanja tumorja kjerkoli v telesu zunaj lobanje, pri čemer običajno uporabljamo 1 do 8 obsevanj (frakcij) in visoko dozo na posamezno frakcijo. Načela in postopki SBRT so se razvili iz postopkov kranialne radiokirurgije v devetdesetih letih prejšnjega stoletja v Bolnišnici Karolinska na Švedskem in so jih hitro prevzeli ter nadgradili raziskovalci na Japonskem in v Nemčiji.^{8,9} Sprva se je definicija SBRT nanašala predvsem na imobilizacijo bolnikov v posebnih okvirjih, kar je omogočalo ponovljiv položaj bolnika med obsevanjem in opredelitev tarče v prostoru v skladu s stereotaktičnim principom. Vendar ta zgodnja tehnika ni omogočala kontrole premikov tumorja, ki nastane zaradi gibanja pljuč ob dihanju. Z razvojem obsevalnih naprav in tehnik slikanja med obsevanjem pa tako zapletene tehnike imobilizacije niso več potrebne, saj pri vsakem obsevanju lahko kontroliramo lego ter ujemanje tumorja s planiranim tarčnim volumnom (PTV) s t. i. slikovno vodeno kontrolo obsevanja. PTV običajno vključuje tumor z robom, ki zajema možno širitev malignih celic v neposredno bližino in premike zaradi gibanja organov ter dnevnih premikov bolnika ob nastavitvi na obsevalno mizo. Za imobilizacijo zadošča vakuumaska blazina ali fiksacijska maska. Zaradi posebnih zahtev tehnike SBRT so za obsevanje primerni le linearni pospeševalniki, ki omogočajo slikovno vodeno kontrolo med obsevanjem. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani imamo dva pospeševalnika, ki zadoščata vsem kriterijem.

Za to tehniko obsevanja se uporablja tudi izraz SABR (stereotaktično ablativno obsevanje telesa), saj je cilj takšnega obsevanja uničenje in porušena struktura tkiva znotraj PTV, v nasprotju s standardnim obsevanjem, kjer je cilj sterilizacija tumorja ob ohranjeni tkivni strukturi. Pri stereotaktičnem obsevanju sta v PTV vključena tumor in ozek rob, ki zajema mikroskopsko širjenje tumorskih celic v neposredno okolico tumorja, ni pa potreben širši rob zaradi premika organov, ker premike vključuje postopek priprave na obsevanje. Takšni tarčni volumni omogočajo obsevanje s hitrim padcem doze izven PTV, s čimer zmanjšamo škodo na tkiva v bližnji okolici. Zaradi opisanega ablativnega efekta obsevanja to ni izvedljivo, če tumor leži v neposredni bližini rizičnih organov, saj bi njihova radiacijska poškodba lahko vodila do usodnih zapletov zdravljenja.

DOZA OBSEVANJA IN ŠTEVILO FRAKCIJ

V dosedanjih raziskavah se je razlikovalo tako število kot doza posameznih frakcij obsevanja, pa tudi način predpisovanja doze. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so ugotovili, da morata biti doza in število frakcij takšna, da je biološko ekvivalentna doza obsevanja (BED) večja od 100 Gy. Rezultati raziskave so pokazali, da so imeli tako obsevani bolniki 5-letno kontrolo

lokalne bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy BED, pa le v 36 %.¹⁰ Zviševanje BED-doze nad 146 Gy pa glede na podatke meta-analize 34 observacijskih študij verjetno celo negativno vpliva na preživetje.¹¹

Najpogosteje uporabljene sheme obsevanja v raziskavah so bile: 3 frakcije po 18 Gy, 4 frakcije po 12 Gy in 5 frakcij po 11 Gy. Obsevanje z eno samo frakcijo in dozo med 26 in 34 Gy se v praksi uporablja le redko. Bolj pogosto se uporablja obsevanje z večjim številom frakcij, s čimer se izognemo neželenim učinkom na občutljiva zdrava tkiva. Med posameznimi obsevanji je potreben vsaj 24 urni razmik. Pri zdravljenju s pet ali več frakcijami obsevamo običajno vsak dan, pri treh ali štirih frakcijah pa vsak drugi dan.

REZULTATI DOSEDANJIH RAZISKAV

Retrospektivna raziskava onkološkega centra na Nizozemskem je analizirala podatke 676 bolnikov, v kateri so bolniki prejeli od 54 do 60 Gy in glede na tveganje za rizične organe pri tem uporabili 3 do 8 frakcij. Več kot 56 % bolnikov je imelo tumorje, manjše od 3 cm (T1). Lokalna kontrola bolezni je bila odlična, po dveh letih je bilo lokalnih ponovitev le 4,9 %, regionalnih 7,8 %, oddaljenih zasevkov pa 10,5 %. Po petih letih so bili rezultati zdravljenja naslednji: 12,7 % lokalnih ponovitev, 14,7 % regionalnih in 19,9 % oddaljenih zasevkov. Oddaljeni zasevki, ki so se pojavili v povprečju po 8,3 meseca, so predstavljali kar 46 % vseh ponovitev bolezni. Manj pogoste so bile lokoregionalne ponovitve (34 % bolnikov), med temi bolniki kasneje pri večini (83 %) niso opažali oddaljenih zasevkov.¹²

Leta 2003 je Timmerman objavil rezultate raziskave faze I, ki je preučevala zviševanje doze obsevanja, in potrdila, da je obsevanje z dozo 3 x 20 Gy varno za bolnike s T1-2 perifernimi tumorji.¹³ V naslednji raziskavi je ista skupina raziskovalcev primerjala dozo 3 x 20 Gy in 3 x 22 Gy pri bolnikih s T1-2 centralno ležečimi tumorji, vendar sta se obe dozi izkazali kot preveč toksični.¹⁴

RTOG 0236 je bila multicentrična raziskava faze II, v kateri so 55 bolnikov s perifernimi tumorji obsevali z dozo 3 x 18 Gy in pri tem dosegli 48-odstotno preživetje brez znakov ponovitve bolezni (DFS) in 56-odstotno celokupno preživetje v dveh letih ter 40-odstotno v petih letih. Lokalna kontrola po treh letih je bila 98-odstotna, srednje preživetje bolnikov pa je bilo 48 mesecev. Stopnja akutne pljučne toksičnosti je bila sprejemljiva; pnevmonitis stopnje 3 so opažali pri 7 % bolnikov, stopnje 4 pa pri manj kot 4 % bolnikov.^{15,16,17}

Tabela 1. Nekaj izbranih raziskav

Avtor	Število bolnikov	Skupna doza / število frakcij	3-letna lokalna kontrola	3-letno celokupno preživetje
Timmerman (RTOG 0236) ¹⁷	55	54 Gy / 3	98 %	56 %
Lagerwaard ¹⁸		60 Gy / 3-8	97 %	64 %
Baumann ¹⁹	57	54 Gy / 3	92 %	60 %
Nagata ²⁰	45	48 Gy / 4	94 %	72-83 %
Senthi ¹²		54-60 Gy / 3-8	96 %	67 %
Fakiris ²¹	70	60-33 / 3	88 %	43 %
Videtic (RTOG 0915) ²²	41	34 / 1	97 (2l)	63
Videtic (RTOG 0915) ²²	45	48 / 4	93 (2l)	78

PRIMERJAVA Z OPERATIVNIM ZDRAVLJENJEM

V meta-analizo, objavljeno leta 2014, je bilo vključenih 40 SBRT in 23 kirurških raziskav. Ugotovili so, da so bili rezultati celokupnega preživetja in preživetja brez znakov bolezni po prilagoditvi glede na starost ter delež operabilnih bolnikov primerljivi med SBRT in operativnim zdravljenjem.² Tudi sistematični pregled 45 poročil, ki so vključevala 3.771 bolnikov, zdravljenih s SBRT, je pokazal, da je 2-letno preživetje s 70 % primerljivo kot pri operiranih bolnikih z 68 %.²³ The objective outcome data should form the basis for planning future studies and commissioning SABR services. Materials and methods Standard systematic review methodology extracting patient and disease characteristics, treatment and outcome data from published articles reporting patient data from populations of 20 or more Stage I NSCLC patients treated with SABR with a median follow up of minimum of 1 year. The individual outcome measures were corrected for stage and summary weighted outcome data were compared to outcome data from a large International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC

Raziskava, narejena le v eni ustanovi, je primerjala zdravljenje z lobektomijo in SBRT pri bolnikih stadija I. Uspeh zdravljenja je bil podoben pri obeh skupinah, kljub temu, da je bil kar pri 33 % operiranih bolnikih stadij bolezni po oceni patologa višji in so zato bolniki v 20 % prejeli še dodatno kemoterapijo, medtem ko nihče od bolnikov, zdravljenih s SBRT, ni prejel dodatnega zdravljenja.²⁴

Žal so vsi poskusi randomiziranih raziskav med obema načinoma zdravljenja zvoedeni zaradi počasnega vključevanja bolnikov. V lanskem letu so objavili združene rezultate raziskave ROSEL (nizozemska raziskava) in STARS (ameriška raziskava). Kombinirani rezultati so pokazali, da je celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s SBRT, celo boljše od operiranih bolnikov, 95 % proti 79 % (p = 0,037). Po 3-letnem srednjem sledenju 58 bolnikov je bilo preživetje brez znakov bolezni primerljivo, 86 % za SBRT in 80 % za kirurgijo (p = 0,54). Le 10 % bolnikov, zdravljenih s SBRT, je imelo neželene učinke stopnje 3 ali 4, med operiranimi bolniki pa je bilo takšnih 33 %. Kljub majhnemu številu bolnikov združeni rezultati obeh raziskav kažejo na to, da sta pri operabilnih bolnikih v stadiju I metodi zdravljenja med seboj primerljivi.²⁵ To potrjujejo tudi objavljeni podatki o operabilnih bolnikih, ki so kirurški poseg odklonili in so se odločili za SBRT. Japonci so

poročali o 76-odstotnem 3-letnem preživetju, Nizozemci pa o 85-odstotnem.^{26,27}

ZDRAVLJENJE STAREJŠIH BOLNIKOV

Po podatkih iz literature starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi in NDPR stadija I pogosto niso zdravljeni, pač pa je primerna le podporna terapija. Nizozemska raziskava je pokazala, da se je z uvedbo SBRT število starejših bolnikov s pljučnim rakom stadija I, ki jim ne ponudijo nobenega zdravljenja, pomembno zmanjšalo in hkrati izboljšalo preživetje te starostne skupine iz 16 na 21 mesecev. Absoluten porast obsevanih bolnikov je bil 16 %.⁴ Druga raziskava pri osemdesetletnikih s perifernimi tumorji je pokazala majhno toksičnost in 74-odstotno dvoletno preživetje ter nobenih lokalnih ponovitev v tem obdobju.²⁸ V retrospektivni japonski raziskavi so pri 109 osemdesetletnikih, zdravljenih s SBRT, poročali o 71-odstotnem specifičnem preživetju zaradi raka pljuč v treh letih, celokupno preživetje pa je bilo 54-odstotno. Bolnike so dodatno razdelili na potencialno operabilne in neoperabilne, skupini sta bili primerljivi po velikosti. Potencialno operabilni bolniki so imeli s SBRT boljše preživetje kot neoperabilni, 58 % proti 48 % (p < 0,01), kar kaže na številne druge vzroke umrljivosti pri tej populaciji.²⁹

POSTOPEK ZDRAVLJENJA

Zdravljenje s SBRT-tehniko smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uvedli aprila 2016. Vsi bolniki s pljučnim rakom so obravnavani na multidisciplinarnem konziliju, kjer je odločitev o najprimernejšem zdravljenju podana na podlagi izvidov opravljenih preiskav, stadija bolezni, starosti in spremljajočih bolezni. Bolniki, ki so kandidati za SBRT, morajo imeti citološko ali histološko potrjeno diagnozo NDRP. Po sklepu konzilija se lahko obsevajo s SBRT tudi bolniki brez citološko oz. histološko potrjene NDPR, če bi diagnostični postopek ogrozil njihovo življenje, obenem pa mora radiolog na podlagi radioloških meril potrditi veliko verjetnost za maligni tumor v pljučih. V tem primeru mora biti opravljena preiskava PET/CT in potrjeno kopičenje FDG v tumorju ali pa mora radiolog na osnovi vsaj dveh CT-preiskav potrditi rast tumorja. Obsevati je možno tumorje, ki so manjši od 5

cm, so vsaj 2 cm oddaljeni od glavnih dihalnih poti in niso obdani z atelektazo. Bolniki morajo biti v primerni kondiciji za sodelovanje pri postopku priprave in obsevanja (stanje zmogljivosti po WHO 0-2). Pljučna funkcija mora biti primerna, čeprav omejitve na osnovi vrednosti pljučnih parametrov niso natančno določene.

Bolnik mora imeti opravljen izhodni/diagnostični CT z i. v. kontrastom (razen v primeru kontraindikacij) ali PET/CT, ki je narejen znotraj 6 tednov pred načrtovanim obsevanjem.

V nasprotju z intrakranialnim stereotaktičnim obsevanjem, pri katerem se tumor sorazmerno malo giblje, sta glavna izziva SBRT pljučnih tumorjev gibanje organov in zunanji premiki bolnika. Za zmanjšanje vpliva premika organov se pri SBRT za pripravo bolnikov na obsevanje uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri planiranju.

Zaradi dolžine trajanja celotnega postopka in z namenom, da se bolnik čim manj premika, je zelo pomembno udobje bolnika med celotnim postopkom priprave ter kasneje obsevanja. Možnih je več načinov imobilizacije, najpogosteje bolnik leži v vakuumski blazini z rokami navzgor. (Slika 1 in 2)



Slika 1. Priprava bolnika na obsevanje. Ob vsakem obsevanju je treba bolnika namestiti v isti položaj kot ob pripravi in lego natančno preveriti tudi z dodatnim slikanjem.



Slika 2. Podlaga za SBRT z vakuumsko blazino, s katero zmanjšamo premike med obsevanjem na najmanjšo možno mero.

Na CT-posnetkih zdravnik natančno oriše tumor in zdrava tkiva ter organe. Za vsakega od teh tkiv in organov moramo pri pripravi obsevalnega načrta upoštevati dovoljeno dozo, ki jo določeno tkivo lahko prejme, da se izognemo resnim neželenim učinkom, ki se lahko pojavijo že med zdravljenjem, še pogosteje pa kasneje

po zdravljenju. Obsevalni načrt pripravi medicinski fizik s poglobljenim znanjem s področja sevanja, za potrditev vsakega obsevalnega načrta pa se odloči radioterapevt, ki bolnika pozna in upošteva njegove morebitne druge bolezni ali lastnosti, ki bi lahko vodile v zaplete zdravljenja. (Slika 3 in 4)



Slika 3. Plan obsevanja. Tumor obsevamo z več polji iz različnih smeri, ki so usmerjene v tumor.



Slika 4. Plan obsevanja na vzdolžnem rezu.

Za pravilen potek in izvedbo obsevanja pod nadzorom zdravnika ter fizika poskrbijo radiološki inženirji. Ob vsakem posameznem obsevanju s slikovnim preverjanjem kontroliramo ujemanje trenutne lege tumorja in načrtovanega obsevalnega polja.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S SBRT

Velika natančnost priprave, načrtovanja in SBRT-obsevanja je nujna, saj so posledice neustreznega obsevanja lahko nevarne. Če tumor zgrešimo, je zdravljenje neuspešno, po drugi strani pa lahko z visoko dozo obsevamo občutljive zdrave strukture, ki ne prenesejo visoke doze obsevanja, in povzročimo resne zaplete zdravljenja. Pri zdravljenju perifernih tumorjev lahko del prsne stene prejme visoko dozo, kar povzroči poškodbe kože, mehkih tkiv, kosti ali živčevja. Akutne kožne spremembe, ki se običajno pokažejo 3 do 6 tednov po obsevanju, se kažejo kot akutna

rdečina, zelo redko kot ulceracija, pozne pa kot hiperpigmentacija in fibroza. Medtem ko vsi bolniki po operaciji izkusijo določeno stopnjo bolečine, je nevropatična bolečina pri SBRT redka. Pri visoki dozi na prsno steno so možni zlomi reber, ki so običajno asimptomatski, le pri tretjini bolnikov je potrebno zdravljenje z analgetiki. Več zlomov so opazili pri ženskah in bolnikih z zvišanim indeksom telesne mase.^{30,31}

Največjo skrb za zaplete je povzročala možnost povečanega števila pnevmonitov, še posebej pri bolnikih z okrnjeno pljučno rezervo. Toksičnost na pljučno tkivo stopnje 3 (ki zahteva zdravljenje s kortikosteroidi in kisikom ter močno vpliva na kakovost življenja bolnikov) so pri perifernih tumorjih v RTOG 0236 raziskavi opazili v 16 %. Združeni rezultati iz več raziskav pa kažejo, da je pnevmonitov od 3 do 11%.³³ V nasprotju s 3D-konformnim obsevanjem, kjer povprečna doza, ki jo prejme pljučno tkivo in volumen pljuč, ki prejme 20 Gy, napovedujeta možnost za nastanek pnevmonitisa, pri SBRT te povezave niso opazili.¹⁶

Večjo toksičnost so zasledili pri obsevanju centralnih tumorjev. Poročali so, da je tveganje za toksičnost stopnje 3 do 5 enajstkrat večja pri obsevanju centralnih kot perifernih tumorjev.¹⁴ Predvsem v zgodnji fazi uvajanja tehnike so opazili posamezne fatalne krvavitve zaradi visoke doze na večje žile, zato so že zgodaj prilagodili dozo in povečali število obsevanj (frakcij) pri zdravljenju centralnih tumorjev.¹⁴

Drug zaplet zaradi obsevanja centralnih tumorjev je toksičnost na požiralnik. V akutni fazi se kaže kot ezofagitis, bolečina in ulceracija, v kroničnem poteku pa kot ulceracija, stenoza, krvavitev ali perforacija. Pri obsevanju centralnih tumorjev z eno frakcijo so zabeležili toksičnost stopnje >2 pri 6%, stopnje >3 pa pri 5 – 6,8%.^{33,35} Pri obsevanju s 3-5 frakcijami je opisana toksičnost stopnje >3 v 1,6 – 5,9%.^{36,37} V več raziskavah se je izkazalo, da doza, ki jo prejme določen volumen požiralnika (1 oz. 5 cm³) in maksimalna doza na požiralnik, jasno napovedujejo tveganje za nastanek toksičnih učinkov. V eni od raziskav so vse zaplete stopnje >3 opazili pri bolnikih, ki so imeli sočasno obsevanje več lezij na pljučih ali predhodno obsevanje pljuč.³⁷ V drugih raziskavah pa so toksičnost opisovali pri bolnikih, ki so po SBRT prejeli sistemsko terapijo z gemcitabinom ali adriamicinom, po aplikaciji vaskularnih endotelialskih rastnih faktorjev (VEGF) ali po iatrogeni mehanski manipulaciji požiralnika.^{35,39}

Raziskovalce je v eni od raziskav zanimal pogled bolnikov na SBRT oz. na operativno zdravljenje. Vsi bolniki (39), ki so pred SBRT že imeli izkušnjo z operacijo, so poročali o krajšem okrevanju, o manjši tesnobi, povezani z zdravljenjem in manjši potrebi po negi; 79,5% bolnikov je bilo bolj zadovoljnih s SBRT kot operacijo in 89,7% bi raje izbralo SBRT za začetno zdravljenje.⁴⁰

ZAKLJUČEK

Od leta 1995, ko je Blomgren poročal o prvih kliničnih rezultatih SBRT, je po številnih tehnoloških izboljšavah SBRT danes uveljavljena tehnika, ki se varno in uspešno uporablja po svetu ter jo tudi v Sloveniji uvajamo kot del smernic za zdravljenje NDPR. S SBRT zdravimo bolnike z zgodnjo obliko neoperabilnega NDPR (stadij I), lokalne recidive, pa tudi bolnike z operabilnim rakom, ki operacijo odklonijo. Zdravljenje s SBRT omogoča bolnikom z NDPR stadija I primerljivo lokalno kontrolo kirurškim pristopom zdravljenja in nudi skoraj enkrat daljše 5-letno preživetje kot standardno obsevanje. Metoda ob upoštevanju strokovnih priporočil povzroča sorazmerno malo toksičnosti in je primerna tudi za starejše bolnike ter bolnike s slabšo pljučno funkcijo. Ker je število obsevanj manjše in je skupen čas zdravljenja skrajšan na teden do dva, je zdravljenje za bolnika bolj prijazno, kar prispeva k večji kakovosti življenja, predvsem starejših bolnikov.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2012, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije 2016. Rak v Sloveniji Cancer in Slovenia. 2016.
2. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 603–11.
3. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane database Syst Rev.* 2001; (2): CD002935.
4. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5153–9.
5. Haasbeek CJA, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2743–7.
6. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. *Int J Radiat Oncol.* 2012; 84: 1060–70.
7. Louie A V, Rodrigues G, Hannouf M, et al. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. *Radiation Oncol.* 2011; 99: 161–5.
8. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995; 34: 861–70.
9. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994; 33: 677–83.
10. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2 (Suppl 3): S94–S100.
11. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e305–16.
12. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 802–9.
13. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial Stereotactic Radioablation: Results of a Phase I Study in Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2003; 124: 1946–55.
14. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4833–9.

15. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *Cancer*. 2010; 303: 1070–6.
16. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No Clinically Significant Changes in Pulmonary Function Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Early- Stage Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol*. 2014; 88: 1092–9.
17. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2014; 90: S30.
18. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ a, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 685–92.
19. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Laxet I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3290–6.
20. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamo T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1427–31.
21. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol*. 2009; 75: 677–82.
22. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93: 757–64.
23. Solda F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013; 109: 1–7.
24. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013; 8: 192–201.
25. Chang JY, Senan S, Paul M a, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 630–637.
26. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 78: S27–8.
27. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 348–53.
28. Sandhu AP, Lau SKM, Rahn D, Nath SK, Kim D, Song WY, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Octogenarians With Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014; 15: 131–5.
29. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86: 257–63.
30. Kang KH, Okoye CC, Patel RB, Siva S, Biswas T, et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers* 2015; 7: 981–1004.
31. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, Robinson CG, Reddy CA, Videtic GMM. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 974–80.
32. Woody NM, Videtic GMM, Stephans KL, Djemil T, Kim Y, Xia P. Predicting chest wall pain from lung stereotactic body radiotherapy for different fractionation schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 427–34.
33. Lo SS, Saghal A, Chang EL, Mayr NA, Tech BS, et al. Serious complications associated with stereotactic ablative radiotherapy and strategy to mitigate the risk. *Clinical Oncology* 2013; 20: 378–87.
34. Evans J, Gomez D, Amini A, Rebuena N, Allen P, et al. Aortic dose constraints when reirradiating thoracic tumors. *Radiother Oncol* 2013; 106: 327–332.
35. Cox BV, Jackson A, Hunt M, et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1; 83(5): e661–e667.
36. Wu JA, Williams E, Modh A, et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother oncol*, 2014 Aug; 112(2):267–271.
37. Stang KM, Alite F, Small C, et al. Novel predictors of esophageal toxicity with stereotactic body radiation therapy for central lung tumors. *J Radiat Oncol* (2016).
38. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, Kim AW, Detterbeck FC, Decker RH. Stereotactic Body Radiotherapy for Central Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2012; 7 : 1394–9.
39. Stephans KL, Djemil T, Diaconu C, Redda CA, Xia P, et al. Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90: 197–202.
40. Shaverdian N, Wang PC, Steinberg M, Lee P. The patient's perspective on stereotactic body radiotherapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2015; 90:230–33.

Delno obsevanje dojke

Partial breast irradiation

Ivica Ratoša

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Za delno obsevanje dojke se v zadnjem desetletju povečuje zanimanje in je predmet številnih raziskav. V primerjavi s standardnim obsevanjem, ki lahko traja 5–7 tednov, je njegova prednost predvsem v krajšem zdravljenju, ki traja le 1–3 tedne. Kot že ime pove, se po operaciji obseva le manjši del dojke in sicer področje ležišča tumorja z varnostnim robom. Zaenkrat se na takšen način zdravi bolnice le znotraj nadzorovanih kliničnih raziskav, izven tega pa le kot možnost dopolnilnega obsevalnega zdravljenja za skrbno izbrano skupino bolnic.

Ključne besede: Rak dojk, Delno obsevanje dojke, Pospešeno delno obsevanje dojke

ABSTRACT

Throughout the last decade, partial breast irradiation has grown increasingly interesting and been the subject of numerous studies. Compared to standard irradiation which can take anywhere from 5 to 7 weeks, it bears the advantage of shorter treatment that lasts only from 1 to 3 weeks. As the term itself suggests, only a small part of the breast is irradiated following the surgical procedure, namely the area of the tumor bed and the surgical margin. For now, this method is only used in treating patients within the frameworks of controlled clinical research, while outside these frameworks it is only available to a carefully selected group of individuals as an optional supplementary irradiation treatment.

Key words: Breast cancer, Partial breast radiotherapy, Accelerated partial breast radiotherapy

1. UVOD

Ohranitveno zdravljenje raka dojk je (najmanj) enakovredno mastektomiji. Delna resekcija dojke (ali tumorektomija) skupaj s pooperativnim obsevanjem omogoča nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni in podobne stopnje preživetja kot mastektomija, kar potrjujejo 20-letni rezultati sledenja bolnic, ki so bile vključene raziskave pred več desetletji (1, 2). Standardni predpis doze izvira iz omenjenih raziskav in obsega celokupno 50 Gy (25 x 2 Gy) z ali brez dodatka doze na ležišče tumorja (10 do 25 Gy v 5 do 12 odmerkih), kar skupaj nanese 5–7 tednov obsevanja (1, 2).

Dolgotrajno zdravljenje in večja razdalja, ki jo mora bolnica prepotovati vsakodnevno med bivališčem in radioterapevtskim centrom, povečujeta verjetnost, da bo bolnica zdravljena z mastektomijo ali pa kljub ohranitveni operaciji ne bo prejela dopolnilnega obsevanja. Daljša obsevanja ekonomsko in socialno obremenjujejo bolnike, poleg tega pa vplivajo na na čakalne vrste obsevanja (3) 631 women aged 20 years and over diagnosed with a single primary invasive localised breast cancer between 1997 and 2011 in Queensland, Australia who underwent either BCS (n = 9223, 79%. Več retrospektivnih raziskav potrdilo, da se rak dojk po ohranitveni operaciji v visokem odstotku (87–90 %) ponovi na področju izreza predhodnega tumorja oziroma v njegovi bližini (4) 1870 patients with unilateral Stage I or II breast cancer were treated at the Joint Center for Radiation Therapy. Of these, 1628 underwent gross tumor excision and received a dose of > 60 Gy to the tumor bed and constituted the study population. Patients were classified as without evidence of disease, dead from other causes (DOC. Zaradi vseh teh razlogov so se postopoma

pričeli razvijati krajši obsevalni režimi z višjimi dnevnimi obsevalnimi odmerki, ki so bili sprva zastavljeni le pragmatično in ne na osnovi radiobiološkega modela. Skupen cilj je bil doseči minimalno zdravljenje, ki je še učinkovito. Med novejša obsevalna zdravljenja po ohranitveni operaciji raka dojk sodijo:

Zmerno hipofrakcionirano obsevanje celotne dojke (npr. 15–16 x 2,67 Gy z ali brez dodatka doze na ležišče tumorja, obsevanje se zaključí v približno treh do štirih tednih) (5, 6);

- Zmerno hipofrakcionirano delno obsevanje dojke (angl. *partial breast irradiation*, PBI, npr. 15–16 x 2,67 Gy, obsevanje se zaključí v treh tednih) (7, 8) "abstract": "Background: IMPORT LOW is a randomised, multi-centre phase III trial testing partial breast radiotherapy (RT);
- Pospešeno hipofrakcionirano delno obsevanje dojke (angl. *accelerated partial breast irradiation*, APBI; npr. 10 x 3,4 do 3,85 Gy) s teleradioterapijo ali brahiradioterapijo, obsevanje vsak drugi dan ali do dvakrat dnevno z vsaj 6-urnim razmikom in se zaključí v enem ali dveh tednih) (9, 10);
- Intraoperativno obsevanje ležišča tumorja (angl. *intraoperative radiotherapy*, IORT) takoj po operaciji, z enkratnim obsevalnim odmerkom (npr. 1 x 21 Gy) (11, 12) non-inferiority trial. Women aged 45 years and older with invasive ductal carcinoma were enrolled and randomly assigned in a 1:1 ratio to receive TARGIT or whole-breast EBRT, with blocks stratified by centre and by timing of delivery of targeted intraoperative radiotherapy: randomisation occurred either before lumpectomy (prepathology stratum, TARGIT concurrent with lumpectomy).

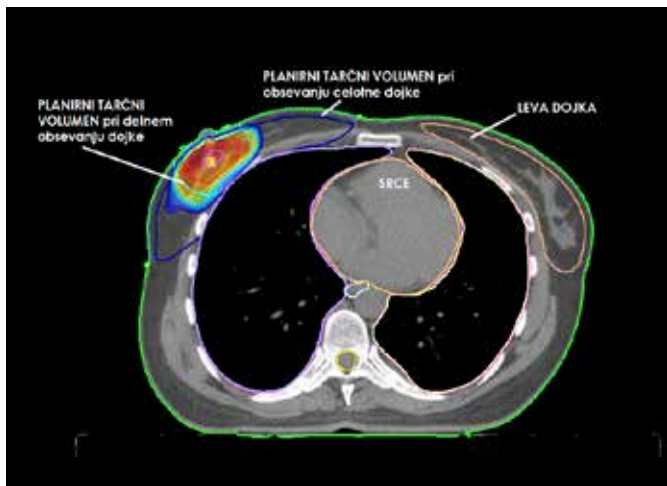
2. RADIOBIOLOGIJA POSPEŠENEGA OBSEVANJA PO OPERACIJI RAKA DOJK

Standardno obsevanje je opredeljeno kot celokupna tedenska doza do 10 Gy, ki jo bolnica prejme v petih obsevalnih odmerkih po 1,8–2,0 Gy. Pri pospešenem obsevanju dojke je celokupni čas zdravljenja krajši oziroma standardna tedenska obsevalna doza višja od 10 Gy. S pospešenim načinom frakcionacije želimo predvsem preprečiti proliferacijo tumorja med zdravljenjem (13). Višina dnevnega obsevalnega odmerka in celokupna prejeta obsevalna doza različno delujeta na tumorska ali zdrava okolna tkiva, kar v radiobiologiji ocenjujemo tudi s parametrom α/β . Za tumorske celice raka dojke se je izkazalo, da je parameter α/β nižji (3,5–4 Gy) kot sicer (npr. 10 Gy), kar poveča njihovo občutljivost na višji dnevni odmerek (> 2 Gy) ionizirajočega sevanja (13, 14). Vpliv časovnega dejavnika pri obsevanju raka dojke še ni natančno raziskan, vendar se predvideva, da ima pomembno vlogo. Ena izmed hipotez predvideva, da se približno 0,6 Gy dnevnega obsevalnega odmerka "porabi" na račun proliferacije celic (14).

3. DOLOČITEV PODROČJA DOJKE, KI GA PO OPERACIJI OBSEVAMO

Prve randomizirane raziskave pospešenega delnega obsevanja dojke, ki so se začele že po letu 1980 so pomagale natančneje izbrati primerne bolnice ter opredeliti področje ležišča tumorja z varnostnim robom, kar v radioterapiji predstavlja klinični tarčni volumen. Določimo ga s pomočjo:

- predoperativnih kliničnih podatkov o tumorju;
- predoperativne slikovne diagnostike (mamografija, ultrazvok, CT, magnetno resonančno slikanje);
- operativnega zapisa (natančen opis operacije, zapis števila in lokacije kirurških klipov);
- posveta s kirurgom (npr. v primeru onkoplastične operacije, kjer je pomembno, da so klipi postavljeni pred prerazporeditvijo tkiva);
- patohistološkega izvida z natančnim opisom robov v vseh smereh (15, 16).



Slika 1: Prikaz dozne razporeditve in tarčnih volumnov 3D-CRT tehnike delnega obsevanja desne dojke.

4. IZBIRA PRIMERNIH BOLNIC

Mednarodna združenja in smernice priporočajo vključevanje bolnic z rakom dojke v klinične raziskave. Delno obsevanje dojke je v NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) smernicah ena izmed možnosti dopolnilnega obsevanja izbrane skupine bolnic tudi izven kliničnih raziskav, ki ustrezajo kliničnim kriterijem skupine ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) (17, 18). Nemška skupina DEGRO (*Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie*) priporoča previdnost pri uvajanju tehnike APBI v vsakdanjo prakso (19).

Več posameznih združenj (GEC-ESTRO, ASTRO, ABS - *The American Brachytherapy Society*, dovoljuje zdravljenje bolnic s tehniko APBI izven kliničnih raziskav - če izpolnjujejo klinične kriterije - ki pa ne veljajo za intraoperativne tehnike:

- starost ≥ 50 let;
- ohranitvena operacija unifokalnega invazivnega duktalnega karcinoma velikosti ≤ 2 cm;
- negativne področne bezgavke;
- negativni varnostni robovi;
- pozitivni estrogenski receptorji;
- brez limfovaskularne invazije;
- stopnja diferenciacije tumorja G1 do G3;
- brez neoadjuvantne kemoterapije (20–22).

5. SODOBNE KLINIČNE RAZISKAVE POSPEŠENEGA IN ZMerno HIPOFRAKCIONIRANEGA DELNEGA OBSEVANJA DOJKE

5.1. Teleradioterapevtske tri-dimenzionalne konformne tehnike

Randomizirane raziskave sodobnih teleradioterapevtskih tehnik delnega obsevanja se med seboj razlikujejo glede na vključitvene kriterije bolnic, tarčni volumen, število obsevalnih odmerkov, dnevni odmerek, celokupni čas zdravljenja in tehniko (tri-dimenzionalno konformno obsevanje, 3D-CRT ali intenzitetno modulirano obsevanje, IMRT). V tabeli 1 so predstavljeni rezultati novjših randomiziranih raziskav pospešenega delnega obsevanja (5–10 frakcij), v tabeli 2 pa raziskavi zmerno hipofrakcioniranega delnega obsevanja dojke (15 frakcij).

Največja, dosedaj objavljena, raziskava teleradioterapije "RAPID", je ugotovila statistično značilno višji 3-letni stopnji akutnih in poznih (G1/G2) neželenih učinkov obsevanja, italijanska raziskava "APBI-IMRT-Florence" pa je z rezultati pozitivno presenetila, vendar ji očitajo nizko statistično moč (10, 23). Izid zdravljenj ostalih večjih raziskav teleradioterapije (NSABP B-39/RTOG 0413, IRMA, SHARE) še pričakujemo v naslednjih letih, dve izmed njih še aktivno vključujeta bolnice.

Tabela 1: Randomizirane raziskave faze III pospešenega delnega obsevanja dojke s konformnimi teleradioterapevtskimi tehnikami

(3D-CRT/IMRTAPBI). Opombe: * = mediani čas sledenja, ** = dovoljene BRT-tehnike: intersticijska brahiradioterapija ali MammoSite® balonski kateter; ECE = preraščanje preko kapsule bezgavke

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - APBI	Glavni zaključki razskave
Olivotto s sod. (RAPID) (23)	2006–2011 2.135 bolnic sledenje*: 3 leta	> 40 let stadiji 0, I, II ≤ 30 mm	3D-CRT: 16 x 2,66 Gy ali 25 x 2 Gy ± dodatek doze	3D-CRT: 10 x 3,85 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik 5 dni	Stopnja ponovitve bolezni še ni objavljena. Estetski izid zdravljenja slabši v APBI.
Livi s sod. (APBI- IMRT-Florence) (10)	2005–2013 520 bolnic sledenje*: 5 let	> 40 let stadiji 0, I, II ≤ 25 mm pN0/pN1	3D-CRT 25 x 2 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze)	IMRT 5 x 6 Gy, vsak drugi dan, 10 dni	Brez razlik v stopnji ponovitve bolezni (1,5 % v obeh skupinah) Akutni, pozni učinki in estetski izid boljši v APBI roki.
NSABP B-39/RTOG 0413 (24)	2005–2020 4.216 bolnic	> 18 let stadiji 0, I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0 pN1 (brez ECE)	3D-CRT: 28–25 x 1,8–2 Gy ± 5–8 x 2 Gy	3D-CRT (10 x 3,85 Gy) ali BRT** (10 x 3,4 Gy): vse tehnike: 2-krat/dan > 6-urni razmik 5–10 dni	Raziskava zaključena. Prvi rezultati bodo znani leta 2018.
IRMA (25)	2007– 3.302 bolnic	49–85 let stadiji I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0/pN1 robovi > 2 mm	3D-CRT: 25 x 2 Gy	3D-CRT: 10 x 3,85 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik	Aktivno vključe vanje bolnic še poteka.
Belkacemi s sod. (SHARE) (26)	2010–	≥ 50 let > 20 mm pN0 or pN(i+) robovi > 2 mm	3D-CRT 15 x 2,66 Gy 16 x 2,65 Gy ali 25 x 2 Gy ± 8 x 2 Gy	3D-CRT 10 x 4 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik 5–7 dni	Aktivno vključevanje bolnic še poteka.

Rezultati zmernega hipofrakcioniranega obsevanja skrbno izbranih bolnic nakazujejo primerljivo stopnjo neželenih učinkov obsevanja in nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni (tabela 2), vendar so časi sledenja bolnic še prekratki za dokončne zaključke. V britanski raziskavi "IMPORT LOW" so so dokazali ne-inferiornost testne skupine delnega obsevanja dojke, ki je znašala 0,5% (95% interval zaupanja 0,2–1,4) (7) "abstract": "Background: IMPORT LOW is a randomised, multi-centre phase III trial testing partial breast radiotherapy (RT).

Tabela 2: Raziskave hipofrakcioniranega delnega obsevanja dojke (PBI) s konformnimi teleradioterapevtskimi tehnikami (3D-CRT/IMRT).

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - PBI	Glavni zaključki raziskave
Offersen s sod. (DBCG PBI) (8)	2010–2016 882 bolnic sledenje ≈ 3 leta	≥ 60 let pT1/2 ≤ 30 mm pN0/pN1 ne-lobularni robovi > 2 mm G1/G2 ER+/Her2-	3D-CRT: 15 x 2,67 Gy 3 tedne	3D-CRT: 15 x 2,67 Gy 3 tedne	Primarni cilj je stopnja pozne fibroze G2/G3 po treh letih sledenja. Rezultati lokalne kontrole bolezni še niso objavljeni.
Coles s sod. (IMPORT LOW) (7) "abstract" : "Background: IMPORT LOW is a randomised, multi-centre phase III trial testing partial breast radiotherapy (RT	2007–2010 2.018 bolnic sledenje: 5 let	≥ 50 let pT1/2 ≤ 30 mm G1/G2/G3 ne-lobularni pN0/pN1 ER+/Her2- robovi > 2 mm	IMRT: 15 x 2,66 Gy 3 tedne ali 15 x 2,4 Gy za celotno dojko in 15 x 2,66 za ležišče tumorja	IMRT: 15 x 2,66 Gy 3 tedne	Zelo nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni v vseh skupinah. Stopnja neželenih učinkov primerljiva.

5.2. Brahiradioterapevtske tehnike

Največ prospektivnih podatkov o varnosti pospešenega delnega obsevanja dojke izhaja iz brahiradioterapevtskih tehnik. Brahiradioterapija je lahko intersticijska, kjer se s pomočjo vodila v dojko vstavi gibljive plastične aplikatorske cevke ali pa t.i. intrakavitarna, kjer se v pooperativno rano takoj po odstranitvi tumorja (ali tudi naknadno z dodatnim operativnim posegom) vstavi balonski kateter, ki že vsebuje eno ali več vodil za dodatno optimiziranje razporeditve doze (npr. MammoSite®, Contura®, SAVI) (27,28).

Prospektivni randomizirani raziskavi faze III pospešenega delnega obsevanja dojke z brahiradioterapevtskimi tehnikami sta navedeni v tabeli 3. Nedavno objavljeni rezultati GEC-ESTRO skupine (*The Groupe Européen de Curiethérapie - the European Society for Radiotherapy & Oncology*) potrjujejo enakovrednost intersticijske brahiradioterapevtske tehnike in standardnega zdravljenja z absolutno razliko 5-letne lokalne ponovitve bolezni 0,52 % (p = 0,42) (9).

Tabela 3: Prospektivne randomizirane raziskave faze III pospešenega delnega obsevanja dojke z brahiradioterapevtskimi tehnikami. BRT = brahiradioterapija, Tis = karcinom in situ; ILC = invazivni lobularni karcinom, LVSI = invazija v limfne ali krvne žile, † = prognostični indeks po Van Nuys-u < 8, HDR = visoka hitrost pretoka doze, PDR = pulzni pretok doze, ** = dovoljene BRT tehnike: intersticijska brahiradioterapija ali MammoSite® balonski kateter

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - APBI	Glavni zaključki razskave
Strnad s sod. (GEC-ESTRO) (9)	2004–2009 1.184 bolnic sledenje: 5 let	≥ 40 let pTis† ali pT1/2a ≤ 30 mm pN0/pN1mi robovi > 2 mm oziroma > 5 mm pri ILC ali Tis brez LVSI	3D-CRT 25 x 2 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze) ali 28 x 1,8 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze)	Intersticijska BRT (HDR): 8 x 4,0 Gy ali 7 x 4,3 Gy dvakrat dnevno Intersticijska BRT (PDR): 0,6–0,8 Gy na uro, en pulz na uro, 24h/dan do celokupne doze 50 Gy	Statistično neznačilne razlike 5-letne lokalne kontrole, preživetja brez bolezni in ceokupnega preživetja. Brez statistično značilnih razlik v stopnji neželenih učinkov (G2/3)
NSABP B-39/RTOG 0413 (24)	2005–2020 4.216 bolnic	> 18 let stadiji 0, I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0 pN1 (brez ECE)	3D-CRT: 28–25 x 1,8–2 Gy ± 5–8 x 2 Gy	BRT** (10 x 3,4 Gy) ali 3D-CRT (10 x 3,85 Gy) vse tehnike: 2-krat/dan >6-urni razmik 5–10 dni	Raziskava zaključena. Prvi rezultati bodo znani leta 2018.

5.3 Intraoperativno obsevanje (IORT)

Intraoperativno obsevanje je možno z elektronskim obsevalnim snopom ali fotonim obsevalnim snopom nizkih energij. Podatkov o klinični varnosti IORT v primerjavi s brahiradioterapijo ali teleradioterapijo (3D-CRT, IMRT), je malo, saj sta bili dosedaj objavljeni le dve prospektivni randomizirani raziskavi s srednjim časom sledenja bolnic 2,5–3 leta.

Italijanska raziskava ELIOT (n = 1305) je primerjala 1 x 21 Gy (elektronski snop žarkov) na ležišče tumorja s standardnim obsevanjem cele dojke (25 x 2 Gy z dodatkom doze na ležišče tumorja 5 x 2 Gy) (12) its ability to control for recurrence of local disease required confirmation in a randomised controlled trial. METHODS This study was done at the European Institute of Oncology (Milan, Italy). V raziskavi TARGIT (n = 3451) pa so primerjali 1 x 20 Gy (fotonim obsevalni snop, 50 kV) s standardnim obsevanjem (11) non-inferiority trial. Women aged 45 years and older with invasive ductal carcinoma were enrolled and randomly assigned in a 1:1 ratio to receive TARGIT or whole-breast EBRT, with blocks stratified by centre and by timing of delivery of targeted intraoperative radiotherapy: randomisation occurred either before lumpectomy (prepathology stratum, TARGIT concurrent with lumpectomy. Petletne stopnje lokalne ponovitve bolezni so bile v skupini z enkratnim odmerkom višje (3,3 % - TARGIT in 4,4 % - ELIOT) v primerjavi s skupino standardnega obsevanja (0,4 % - TARGIT in 1,3 % - ELIOT) (11, 12) its ability to control for recurrence of local disease required confirmation in a randomised controlled trial. METHODS This study was done at the European Institute of Oncology (Milan, Italy). Stopnji petletnega preživetja sta bili v raziskavi ELIOT primerljivi (96,8 % v IORT in 96,9 % v roki standardnega obsevanja), stopnja smrti, ki ni povezana z rakom dojk, pa je bila v IORT roki raziskave TARGIT statistično značilno nižja (1,4 % proti 3,5 %; p = 0,0086) (11, 12) its ability to control for recurrence of local disease required confirmation in a randomised controlled trial. METHODS This study was done at the European Institute of Oncology (Milan, Italy).

IORT zagotovo predstavlja vabljev pristop, saj bolnice praviloma zaključijo operacijo in obsevanje v enem dnevu (v operacijski dvorani). Po drugi strani pa obsevanje ni slikovno vodeno in natančna ocena prejetih doz na zdrave organe ni možna. Dokončni patohistološki izvid (z oceno robov in statusom bezgavk) pa je znan šele nekaj dni po zaključku zdravljenja in lahko vpliva na predpis dodatnega dopolnilnega obsevanja celotne dojke (dodatno obsevanih do 15 % v raziskavi TARGIT) (12, 27) its utilization has not been maximized because of logistics issues associated with the protracted treatment involved with the radiation treatment. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI). Raziskavama operekajo tudi metodološke pomanjkljivosti (19). Izven randomiziranih prospektivnih raziskav se zdravljenje z IORT zaenkrat ne priporoča.

5.4 Obsevanje s protoni

Fizikalne lastnosti protonskega snopa omogočajo obsevanje tkiv v okolici kliničnega tarčnega volumna s pomembno nižjo dozo kot v primeru obsevanja s fotonim snopom (29) thereby providing evidence-based estimates of the heterogeneity of treatment effects in consecutive cases for the 2 radiation treatment modalities. METHODS AND MATERIALS Forty-one patients referred for postlumpectomy comprehensive nodal photon irradiation for left-sided breast cancer were included. Comparative proton plans were optimized by a spot scanning technique with single-field optimization from 2 en face beams. Cardiotoxicity risk was estimated with the model of Darby et al (2000a), and risk of recurrence following a compromise of lymph node coverage

was estimated by a linear dose-response model fitted to the recurrence data from the recently published EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). V primerjavi s fotonim obsevalnim snopom je kliničnih izkušenj malo, trenutno poteka le nekaj kliničnih raziskav delnega obsevanja dojke faze 2. Pri dopolnilnem obsevanju dojke obsevanje je prejeta doza ionizirajočega sevanja na srce, pljuča in drugo dojko nižja (29) thereby providing evidence-based estimates of the heterogeneity of treatment effects in consecutive cases for the 2 radiation treatment modalities. METHODS AND MATERIALS Forty-one patients referred for postlumpectomy comprehensive nodal photon irradiation for left-sided breast cancer were included. Comparative proton plans were optimized by a spot scanning technique with single-field optimization from 2 en face beams. Cardiotoxicity risk was estimated with the model of Darby et al (2000a), and risk of recurrence following a compromise of lymph node coverage was estimated by a linear dose-response model fitted to the recurrence data from the recently published EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

6. ZAKLJUČEK

Rezultati randomiziranih raziskav obsevanja ležišča tumorja z varnostnim robom v primerjavi s standardnim obsevanjem celotne dojke nakazujejo primerljivo lokalno kontrolo bolezni, vendar je čas sledenja še prekratek za dokončne zaključke, saj se rak dojk lahko ponovi tudi več kot 10 let po zaključenem primarnem zdravljenju. Za dober izid zdravljenja je ključen skrben izbor bolnic, natančna opredelitev tarče in tehnika obsevanja.

7. LITERATURA

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233–41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227–32.
3. Baade P, Dasgupta P, Youl P, Pyke C, Aitken J. Geographical Inequalities in Surgical Treatment for Localized Female Breast Cancer, Queensland, Australia 1997–2011: Improvements over Time but Inequalities Remain. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(7): 729.
4. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(2): 245–51.
5. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
6. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 513–20.

7. Coles C, Agrawal R, Ah-See ML, Algurafi H, Alhasso A, Brunt AM, Chan C, Griffin C, Harnett A, Hopwood P, Kirby A, Sawyer E, Syndikus I, Titley J, Tsang Y, Wheatley D, Wilcox M, Yarnold J BJ on behalf of the ITMG. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003). Dosegljivo s spletne strani dne 17.3.2017. <http://www.ecco-org.eu/Events/EBCC10/Abstract-search?abstractid=25356>.
8. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Partial Breast Versus Whole Breast Irradiation in Elderly Women Operated on for Early Breast Cancer. Identifier: ClinicalTrials.gov NCT00892814. Dosegljivo dne 17.3.2017 s spletne strani www.clinicaltrials.gov.
9. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 6736(15): 1–10.
10. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–63.
11. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 603–13.
12. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269–77.
13. Baumann M, Gregoire V. Clinical evaluation of accelerated radiotherapy. In: Joiner M, van der Kogel A, ed. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. p. 135–48.
14. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiation Oncol* 2016; 121(3): 420–423.
15. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiation Oncol* 2016; 118(1): 199–204.
16. Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiation Oncol* 2015; 115(3): 342–8.
17. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Balassanian R, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 2.2016. Breast Cancer Panel Members NCCN Evidence Blocks TM. 2016.
18. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 15 [cited 2016 Oct 8];74(4):987–1001.
19. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiation Oncol* 2017; 12(1): 25.
20. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(2): 73–9.
21. Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12(4): 267–77.
22. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Gue S V. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group. *Radiation Oncol*. 2010; 94: 264–73.
23. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim D-H, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(32): 4038–45.
24. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(10): 719–21
25. Breast Cancer With Low Risk Of Local Recurrence: Partial and Accelerated Radiation With Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) Vs. Standard Radiotherapy After Conserving Surgery (Phase III Study). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01803958*. Dosegljivo dne 17.3.2017 s spletne strani www.clinicaltrials.gov.
26. Belkacemi Y, Bourgier C, Kramar A, Auzac G, Dumas I, Lacornerie T, et al. SHARE: a French multicenter phase III trial comparing accelerated partial irradiation versus standard or hypofractionated whole breast irradiation in breast cancer patients at low risk of local recurrence. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(2): 76–83.
27. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncol* 2010; 5: 90.
28. Akhtari M, Teh BS. Accelerated partial breast irradiation: advances and controversies. *Chin J Cancer* 2016; 35(1): 31.
29. Stick LB, Yu J, Maraldo M V, Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2017; 97(4): 754–61.

Radioterapija sekundarnih tumorjev jeter

Radiotherapy of secondary liver cancer

Ivica Ratoša¹, Jasna But Hadžić¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Luublana

POVZETEK

Sekundarni tumorji jeter, med njimi zasevki tumorjev gastrointestinalnega trakta, raka dojke in pljuč pogosto povzročajo simptome, ki niso obvladljivi s sistemskim zdravljenjem. V primeru difuznih jetrnih zasevkov lahko z obsevanjem celotnih jeter hitro, učinkovito in z majhnimi stroški dosežemo dobro paliacijo simptomov z blagimi neželenimi učinki. Ko je zasevkov manj in je tudi obseg bolezni v telesu manjši, lahko pri izbranih bolnikih z dodatnim lokalnim (ablativnim) zdravljenjem jetrnih zasevkov dosežemo izboljšanje časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja. V nadaljevanju prispevka sta opisana radiacijska poškodba jeter in obsevanje jeter z različnimi radio-terapevtskimi tehnikami, med katerimi izberemo najustreznejšo glede na obseg bolezni, velikost jetrnih zasevkov, simptome, laboratorijske izvide in stanje zmogljivosti bolnika.

Ključne besede: jetrni zasevki, radiacijska poškodba jeter, paliativno obsevanje

ABSTRACT

Liver is commonly involved in a metastatic setting of gastrointestinal, lung and breast cancers. Symptoms of liver metastases are rarely mitigated by systemic (palliative) treatments only. Whole or partial liver radiotherapy is a cost-effective treatment option with minimal treatment toxicity to offer the mitigation of symptoms to patients with diffuse liver metastatic involvement. This treatment approach is different (and sometimes with curative intent) for selected patients with a lower tumour burden and an oligo-metastatic disease. Local ablative treatments of limited number and size of liver metastases show improvements in local control of the tumour, disease-free survival and overall survival. This article describes radiation induced liver disease and different radiation therapy approaches that can be chosen while taking into account the burden of the disease, size and number of liver metastases, symptoms, laboratory tests, possibilities of other local treatments and the clinical performance status of the patient.

Key words: metastatic liver cancer, radiation-induced liver disease, palliative radiotherapy

UVOD

V jetra pogosto zasevajo solidni tumorji, med njimi raki debelega črevesa in danke, trebušne slinavke, pljučni rak in rak dojke (1). Patohistološko prevladujejo zasevki žleznega raka, sledijo zasevki ploščatoceličnega raka in nevroendokrinih tumorjev (2).

Jetrne zasevke, čeprav pogosto povzročajo neugodne simptome, obsevamo redkeje kot zasevke drugih organov, npr. v področju kosti, pljuč in centralnega živčnega sistema. Razlog je najverjetneje v neutemeljenem strahu pred radiacijsko poškodbo jeter. Visokodozno obsevanje primarnih in sekundarnih jetrnih tumorjev namreč omejuje toleranca jetrnega parenhima za ionizirajoče sevanje z možnostjo razvoja jetrne bolezni (angl. *radiation induced liver disease*, RILD), včasih imenovane tudi radiacijski hepatitis (3).

V grobem obstajata dva različna scenarija, kjer lahko radioterapijo uporabimo kot eno izmed učinkovitih lokalnih metod za zdravljenje jetrnih zasevkov. V primeru napredovale bolezni s številnimi jetrnimi zasevki z obsevanjem omogočimo lajšanje bolečine, odpravo obstruktivnih simptomov in izboljšamo kakovost življenja (1, 4). Ko je obseg razsejane bolezni manjši (zajeta do dva organa z manjšim (≤ 5) skupnim številom zasevkov) pa govorimo o t. i. oligo-metastatski bolezni, kjer lahko

z dodatnim lokalnim (ablativnim) zdravljenjem jetrnih zasevkov pri izbranih bolnikih dosežemo izboljšanje časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja (5–7).

V primeru razširjene bolezni je bolnik glede na izvor primarnega tumorja in njegove patohistološke značilnosti zdravljen predvsem s sistemsko (paliativno) terapijo, vendar je njen vpliv na izboljšanje simptomov jetrnih zasevkov nezadovoljiv (8). Predvsem lokalna terapija lahko v teh primerih lajša simptome, izboljša kakovost življenja in pri izbranih bolnikih tudi stopnjo celokupnega preživetja (7, 9).

LOKALNO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

Pri manjšem številu jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke se odločimo predvsem za kirurško zdravljenje, ki tretjini bolnikom omogoča dolgotrajno preživetje. Celokupno 5-letno preživetje tako zdravljenih bolnikov je 25–47 %, po operaciji solitarnega zasevka pa lahko do 70 %. Vendar pa je samo 10–25 % bolnikov z oligometastazami v jetrih primernih za kirurški poseg (1, 10–12).

Pri raku dojke je bilo doslej objavljenih le nekaj manjših raziskav operativnega zdravljenja jetrnih zasevkov in jasnih priporočil

ni na voljo. Resekcija jeter pri neizbranih bolnicah z rakom dojk verjetno ne vpliva na podaljšanje preživetja, vendar lahko omogoča, da je bolnica dlje časa brez citostatskega sistematskega zdravljenja (13). Stopnji 3letnega in 5letnega preživetja po kirurški odstranitvi jetrnih zasevkov znašata 49–68 % in 27–53 % (13). V nedavno objavljenem sistematskem pregledu 43 raziskav operativnega zdravljenja jetrnih zasevkov, ki so vključili 1.686 bolnic z rakom dojk, so Yoo s sod. pri izbranih bolnicah ugotovili daljša celokupna preživetja s kombiniranim zdravljenjem (operacija in kemoterapija) v primerjavi zgolj s kemoterapijo (srednja 1-letna, 3-letna in 5-letna preživetja so bila 90 %, 56 % in 37 %) (7).

Operacija jetrnih zasevkov je lahko neizvedljiva zaradi preobsežne bolezni v drugih organih telesa, tehnično inoperabilnem tumorju, nezadostnem zdravem volumnu jeter, ki bi ostal po resekciji, slabše jetrne funkcije po kemoterapiji ali zaradi pomembnih pridruženih bolezni bolnika (1).

Lokalno zdravljenje jetrnih zasevkov je poleg klasične operacije možno še z naslednjimi tehnikami:

- transkatetrsko (kemo) embolizacijo (angl. *percutaneous transarterial embolization*, TACE) s citostatiki, s polimeri, ki vsebujejo citostatike, ali drugimi učinkovinami;
- radio-embolizacijo (angl. *selective internal radiation therapy*, SIRT) z mikrosferami β -sevalca ^{90}Y trium, ki ima omejen doseg v tkivu;
- radio-frekventno ablacijo (angl. *radiofrequency ablation*, RFA);
- krioablacijo;
- pomočjo laserja inducirano termoterapijo (angl. *laser-induced interstitial thermotherapy*, LITT);
- ablacijo z mikrovalovi (angl. *microwave ablation*, MWA);
- infuzijo visokih doz citostatika v arterijo hepatiko (angl. *hepatic artery infusion*, HAI);
- notranjim obsevanjem (intraluminalna brahiradioterapija);
- zunanjim obsevanjem (konvencionalno ali tri-dimenzionalno konformno obsevanje ter stereotaktično obsevanje, SBRT) (12, 14, 15).

Podatki o primerjavi posameznih lokalnih zdravljenj izhajajo večinoma iz retrospektivnih serij manjšega števila bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke; podatkov iz prospektivnih randomiziranih raziskav pa žal ni. Obsevanje ima lahko nekaj prednosti pred ostalimi lokalnimi metodami, saj gre za neinvazivno in nebolečo tehniko, ki se opravlja ambulantno in brez anestezije. Tehnologija je dostopna in sami postopki - od priprave pred obsevanjem do obsevanja - potekajo relativno hitro.

Lokalna kontrola obsevanja s SBRT je v primerjavi s tehnikami RFA v večini raziskav primerljiva in znaša 67–92 % in 79–93 %, 2-letna stopnja preživetja pa je 30–62 % in 42–77 %. Tudi glede resnejših neželenih učinkov zdravljenja sta si tehniki najmanj enakovredni (SBRT < 1 % proti RFA 6–9 %) (12).

RADIACIJSKA POŠKODBA JETER (RILD)

Pri radiacijski poškodbi jeter gre za subakutno poškodbo, ki se razvije 2 do 8 tednov (lahko pa do 7 mesecev) po zaključeni radioterapiji (16, 17). Znaki in simptomi RILD so nespecifični. Klasična oblika se kaže z utrujenostjo, bolečinami v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, povečanimi jetri, ascitesom, brez zlatenice in izoliranim, vsaj 2-kratnim dvigom alkalne fosfataze ob sicer normalni ali samo blago povečani vrednosti transaminaz in/ali bilirubina (16). Če ima bolnik že od prej znano kronično jetrno bolezen, npr. cirozo ali virusni hepatitis, pa se lahko pojavita zlatenica in tudi več kot 5-kraten dvig vrednosti transaminaz (t. i. neklasična oblika RILD) (16, 18).

Diagnozo postavimo s pomočjo slikovne diagnostike (UZ, CT) in z izključitvijo drugih možnih vzrokov. Specifičnega zdravljenja ni, temveč je le simptomatsko - z diuretiki, kortikosteroidi, punkcijo ascitesa in z uravnavo motenj koagulacije (16). Simptomi se običajno popravijo postopoma znotraj štirih mesecev; možen je tudi smrtni izid (19).

Neposredni vzrok za poškodbo jetrnega parenhima predstavlja veno-okluzivna bolezen, ki jo najdemo v patohistološkem pregledu biopsije jeter in je opisana tako po standardnih obsevalnih odmerkih obsevanja kot tudi po ablativnem visokodoznem obsevanju jetrnih zasevkov (20, 21). Vzrok za kaskado dogodkov, ki privedejo do aktivacije koagulacijske poti z nastankom strdka, je najverjetneje v radiacijski poškodbi endotelija jetrnih sinusoidov in centralnih ven (16, 22).

Verjetnost pojava RILD je manj kot 5 % pri povprečni prejeti dozi na zdrava jetra (angl. Dmean) 30–32 Gy (s standardnim dnevnim obsevalnim odmerkom 2 Gy) in se poveča na 50 % pri Dmean 42 Gy (19). Pri obsevanju hepatocelularnega karcinoma ali predhodno kronično okvarjenih jeter pa se 5 % verjetnost RILD pojavi že pri Dmean 28 Gy (19).

Prehodna blaga okvara jetrnega parenhima (izjemoma tudi RILD) lahko nastane kot posledica obsevanja drugih tumorjev prebavnega trakta z visoko obsevalno dozo, kjer so jetra priležen organ (17).

Na pojav RILD vplivajo osnovna jetrna funkcija, morebitna predhodna jetrna ciroza, volumen obsevanega predela, višina dnevnega obsevalnega odmerka (večja verjetnost pri > 2,0 Gy dnevno) ter sočasna ali predhodna sistemska hepatotoksična kemoterapija (17, 19).

NIZKODOZNO OBSEVANJE CELIH JETER (KONVENCIONALNO OBSEVANJE)

V primerjavi s paliativnim obsevanjem kostnih ali možganskih zasevkov je obsevanje jeter zapostavljena metoda zdravljenja, čeprav učinkovita za izboljšanje simptomov bolečine, slabosti, bruhanja, anoreksije, nočnega potenja, zlatenice, laboratorijskih vrednosti jetrnih encimov, ascitesa in utrujenosti, ki so povezane z zasevki v jetrih (1, 23). Obsevanje celotnih jeter ne podaljša preživetja (24). Cilj obsevanja celotnih jeter z nizko obsevalno dozo, ki jo bolniki dobro prenašajo, je predvsem paliacija simptomov (23, 24).

Prvi podatki o neželenih učinkih obsevanja jeter izhajajo iz časov, ko so načrtovali obsevanje z usmeritvijo glede na kostne strukture in so v obsevalno polje zajeli večji predel jeter ali celoten organ. Ker je bila pojavnost RILD ob višjih obsevalnih dozah (Dmean \geq 33–35 Gy) večja, je bilo obsevanje jeter desetletja rezervirano le za paliacijo simptomov pri pešči bolnikov, pri katerih sistemska terapija ni bila uspešna (1). S sodobnimi obsevalnimi tehnikami pa se lahko izognemo simptomatski poškodbi jeter kljub višji celokupni dozi in dosežemo učinkovito paliacijo simptomov.

V pilotni raziskavi paliativne radioterapije jetrnih zasevkov skupine RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), kjer so obsevali z odmerki 30 Gy / 15 frakcij, 25,6 Gy / 16 frakcij, 20 Gy / 10 frakcij in 21 Gy / 7 frakcij, so dosegli zmanjšanje bolečine pri 55 % obsevanih bolnikov, pri 40 % pa normalizacijo jetrnih encimov (4). Od neželenih učinkov je bila najpogostejša slabost (v 16 %), niso pa zabeležili primerov radiacijskega hepatitisa, radiacijske poškodbe pljuč ali nefritisa (4). Ingold s sod. so ugotovili 44 % verjetnost tveganja za RILD ob prejeti obsevalni dozi na celotna jetra \geq 35 Gy (25). V raziskavi RTOG 84–05 so bolnike z jetrnimi zasevki tumorjev gastrointestinalnega trakta razdelili v

skupine, kjer so na celotna jetra prejeli obsevalne doze 27 Gy, 30 Gy in 33 Gy, z obsevalnim odmerkom 1,5 Gy dvakrat dnevno. V skupini bolnikov, kjer so obsevali jetra do celokupne doze 33 Gy ali več, se je pozna obsevalna poškodba jeter pojavila pri 10 % bolnikov, kar je med drugim vplivalo tudi na začasen upad širšega zanimanja za zdravljenje sekundarnih tumorjev jeter z obsevanjem (26).

Posamezne raziskave obsevanja celotnih jeter z ali brez sistemske terapije so še naprej poročale o izboljšanju lokalnih simptomov z obsevanjem. Radioterapija je odpravila ali zmanjšala bolečine v 55–80 % (popolna odprava bolečine do 50 %), zmanjšala utrujenost v 20 %, zmanjšala stopnjo slabosti ali bruhanja v 49 % in v 25–90 % izboljšala splošno stanje zmogljivosti (23). Večina simptomov se je izboljšala znotraj enega meseca po začetku obsevanja (27).

V raziskavi Bydder s sod., kjer so celotna jetra obsevali z dozo 21 Gy v 7-dnevnih obsevalnih odmerkih, je bolečina večinoma popustila že nekaj dni po začetku obsevanja (srednji čas 1,7 tedna), najkasneje pa znotraj 6 tednov po začetku obsevanja. Srednji čas trajanja ublažitve simptomov je bil 13 tednov (28). V drugi raziskavi, z obsevalno dozo 10 Gy na celotna/delna jetra v dveh zaporednih dnevih po 5 Gy, so ugotavljali popolno ali delno zmanjšanje bolečine pri 54 % bolnikov, od tega je dve tretjini bolnikov navajalo izboljšanje po dveh tednih (29).

Pred odločitvijo o obsevanju celotnih jeter pretehtamo varnost obsevanja oziroma tveganje za nastanek RILD. Pri tem nam pomagajo ocena splošne klinične zmogljivosti bolnika, Child-Pugh ocena jetrne funkcije in laboratorijski testi: $INR \leq 3$, trombociti $> 25 \times 10^9/L$, jetrne transaminaze največ do njihove 3-kratne vrednosti (1). Child-Pugh razreda B ali C predstavlja višje tveganje za razvoj RILD že ob nizkih povprečnih obsevalnih dozah na celotna jetra (30). Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo ali so pred kratkim prejeli sistemsko zdravljenje ali transarterijsko kemoembolizacijo (27).

Tveganje za pojav RILD je izjemno nizko, v kolikor je $D_{mean} < 31$ Gy z ali brez kemoterapije (19). V manjši raziskavi (33 bolnikov) so poročali o minimalni stopnji hematoloških neželenih učinkov in dobri toleranci bolnikov do sočasnega obsevanja celotnih jeter (celokupna doza za večino bolnikov 27,5–30 Gy, v dnevnih odmerkih po 1,5 do 2 Gy) in infuzijo 5-fluorouracila (31).

Za predpis kratkega obsevalnega režima (npr. 1 x 8 Gy ali 2 x 5 Gy) večjega volumna jeter se lahko odločimo pri bolnikih s slabšim splošnim stanjem zmogljivosti. Znotraj meseca dni lahko pričakujemo popolno izginotje ali popustitev bolečine pri okoli 50 % bolnikov. Z daljšim obsevalnim zdravljenjem, npr. 7 x 3 Gy (21 Gy) ali 15 x 2 Gy (30 Gy), predvidevamo izboljšanje simptomov tudi do 90 % bolnikov, zato ga predpišemo predvsem tistim z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in ohranjeno jetrno funkcijo (24).

Pripravo na obsevanje celotnih jeter lahko izvedemo na konvencionalnem simulatorju, kjer si z diaskopijo prikažemo celotna jetra, medtem ko samega tumorja ali zasevkov ne vidimo. Delno lahko ščitimo zdrava okolna tkiva (vsaj eno delujočo ledvico popolnoma zaščitimo). Izvedba obsevanja je enostavna z dvema opozitnima poljema. Bolniki lahko začnejo z obsevanjem že isti dan (4, 29). Zaradi preprečevanja postradiacijske slabosti se priporoča premedikacija z anitietetiki in/ali kortikosteroidi (1).

VISOKODOZNO TRI-DIMENZIONALNO KONFORMNO PALIATIVNO OBSEVANJE (OBSEVANJE PRIZADETEGA DELA JETER Z VISOKO DOZO)

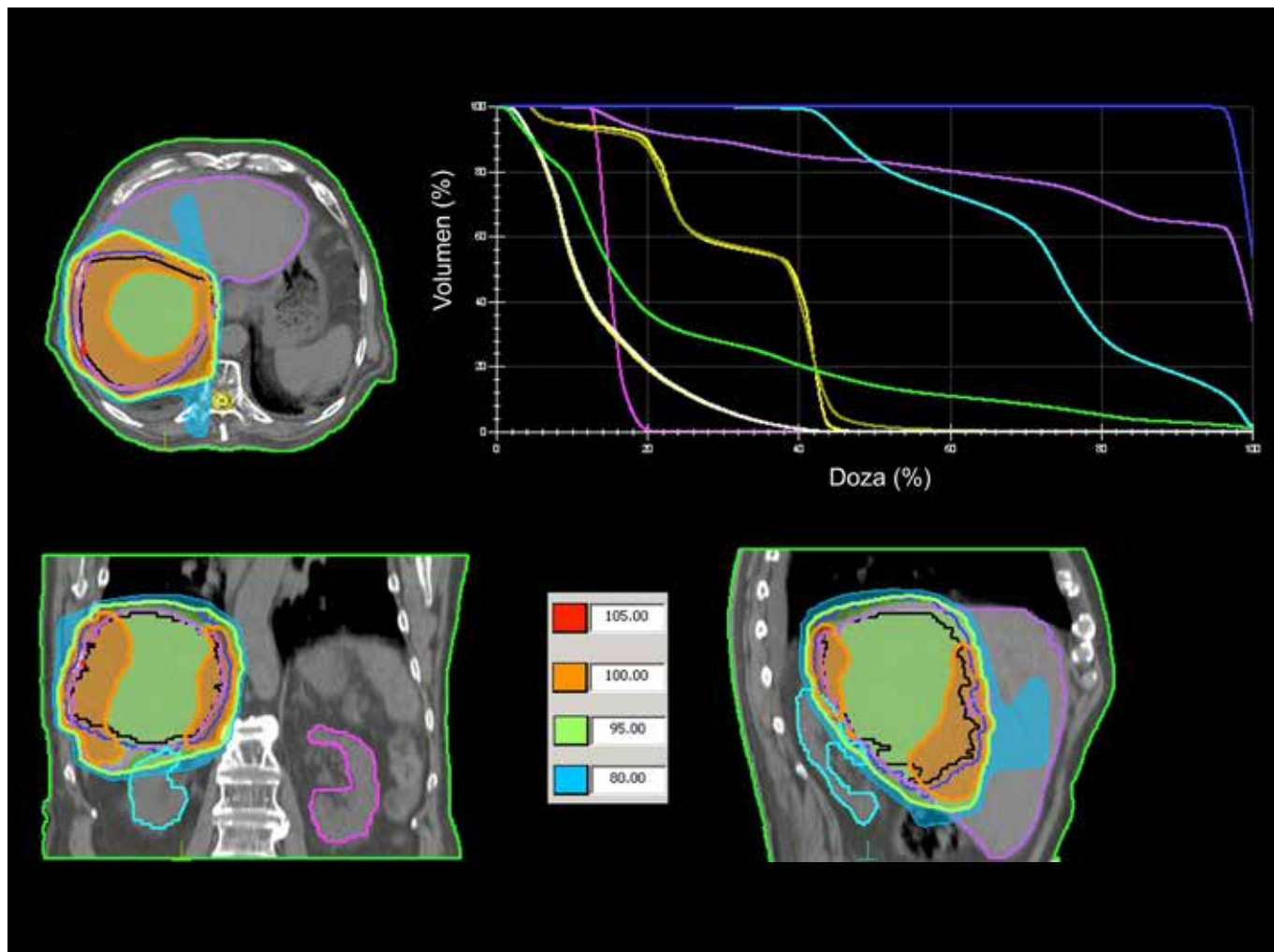
Visokodozno paliativno obsevanje jeter je primerno za bolnike v dobri splošni kondiciji in daljšo pričakovano življenjsko dobo, saj lahko dosežemo učinkovito in dolgotrajno paliacijo simptomov ter pri nekaterih bolnikih vplivamo na preživetje. Praviloma obsevamo bolnike brez sočasne kemoterapije.

Jetrni parenhim ima (radiobiološko) paralelno arhitekturo tkiva, zato lahko z višjimi dozami obsevamo posamezni predel jeter brez bistvenega vpliva na jetrno funkcijo ob ustreznem ščititju zdravega jetrnega parenhima. Jetra imajo namreč visoko regenerativno sposobnost, kar dokazujejo tudi podatki iz kirurških serij obsežnih hepatektomij, kjer so odstranili do 80 % jetrnega parenhima (16, 32).

Robertson s sod. so poročali, da lahko tretjina jeter prejme visoko obsevalno dozo do 72,6 Gy (1,5 Gy na odmerek, 2-krat dnevno), sočasno z infuzijo fluorodeoksiuridina v jetrno arterijo, z nizko stopnjo neželenih učinkov (33). Višja celokupna predpisana doza (> 60 Gy), z dnevnim obsevalnim odmerkom 1,5 Gy, je pri bolnikih s hepatobiliarnim rakom in zasevki raka debelega črevesa in danke povezana z boljšo stopnjo lokalne kontrole bolezni (> 50 % delni ali popolni odgovor), časom do progressa in celokupnega preživetja. Z višjo predpisano obsevalno dozo je možnih tudi več neželenih učinkov G3 (34).

Podatkov o sočasni kemoterapiji in konformnem obsevanju jetrnih zasevkov je malo - raziskave so večinoma retrospektivne, z majhnim številom vključenih bolnikov. Obsevalna doza 42 Gy (razpon 7,5 do 72 Gy), s sočasnim kapecitabinom zaradi zasevkov raka debelega črevesa in danke, je imela sprejemljivo stopnjo G2 neželenih učinkov: akutna diareja 29 %, slabost 47 %, bruhanje 6 %, utrujenost 29 %, sindrom roka - noga 7 % in nevtropenija 0 % (35).

Obsevamo s tri-dimenzionalno konformno tehniko (3D-CRT) ali intenzitetno moduliranim obsevanjem (IMRT). Obe tehniki sta visoko konformni, z IMRT pa lahko bolje ščitimo zdrava okolna tkiva pred visokimi obsevalnimi dozami (1). Obsevanje je načrtovano s pomočjo računalniške tomografije (CT). Po opravljenem CT-simulatorju potrebujemo nekaj dni za izdelavo obsevalnega načrta, ki ga pregledamo na vsaki posamezni CT-rezini in ocenimo delež predpisane doze, ki jo prejmejo posamezni zdravi organi s pomočjo dozno-volumskega histograma (slika 1). Tri-dimenzionalna konformna obsevanja prav tako omogočajo hiter paliativen učinek in so zaradi daljše priprave na obsevanje ter večinoma daljših obsevalnih režimov primerna za bolnike z dobrim stanjem zmogljivosti in prognozo.



Slika 1: Prikazan je obsevalni načrt visokodoznega obsevanja jetrnega zasevka z dozo 5 x 5 Gy. Šest mesecev po pooperativnem obsevanju raka želodca smo obsevali obsežno solitarno metastazo, ki je povzročala bolečine pod desnim rebrnim lokom. Tri tedne po obsevanju smo ugotavljali manj bolečine in izboljšanje laboratorijskih izvidov (upad LDH iz 25 na 9).

VISOKODOZNO ABLATIVNO OBSEVANJE JETER (SBRT)

Stereotaktična radioterapija (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT), imenovana tudi visokodozno ablativno obsevanje ali obsevanje visoke natančnosti (ang. *stereotactic ablative radiotherapy* - SABR), je ne-invazivna, slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katerim tumorsko tkivo prejme enega ali več zaporednih visokodoznih obsevalnih odmerkov (večinoma 1–5) (36).

Pri zasevkih raka debelega črevesa in danke je SBRT metoda izbire za bolnike, ki niso kandidati za operacijo ali imajo neresektibilne zasevke - je pa zaradi oligometastatske bolezni možno radikalno zdravljenje (37). S SBRT-tehniko se lahko doseže dobra stopnja 1-letne (67–100 %) in 2-letne lokalne kontrole (60–90 %), ob nizki stopnji neželenih učinkov (38, 39).

Visoka biološka ekvivalentna doza (angl. *biologically equivalent dose* - BED) napoveduje dobro lokalno kontrolo tumorja/zasevka. Odvisno od lege tumorja in bližnjih zdravih organov se priporoča celokupna obsevalna doza > 100 Gy BED (ekvivalentna doza v dnevni odmerkih po 2 Gy; EQD2: 83 Gy; $\alpha/\beta = 10$ Gy) (12). Lokalna kontrola s SBRT je lahko manjša ob večjih obsevalnih volumnih, ob predhodni sistemski kemoterapiji in je

odvisna od histologije. Zasevki raka dojke, pljučnega raka, raka trebušne slinavke in ploščatoceličnega raka zadnjika so npr. v primerjavi z zasevki raka debelega črevesa in danke bistveno bolj odzivni (manj radiorezistentni) na visokodozno ablativno zdravljenje, z 90–100 % dvo-letno verjetnostjo tumorske lokalne kontrole (40, 41).

Nemške smernice stereotaktičnega obsevanja jetrnih zasevkov v skupino bolnikov, ki imajo najugodnejšo prognozo s SBRT, uvrščajo zasevke raka debelega črevesa in danke ter raka dojke, brez zasevkov drugod po telesu, ki imajo ≤ 3 jetrne lezije z ≤ 6 cm največjega premera in so več kot 1,5 cm oddaljeni od drugih votlih organov, bolniki so brez ali le z minimalnim predhodnim citotatskim zdravljenjem, imajo dobro lokalno kontrolo primarnega tumorja, so v dobrem stanju zmogljivosti ter imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 6 mesecev ali več (12).

Neželeni učinki SBRT-jetrnih zasevkov so lahko utrujenost, pojav subfebrilne telesne temperature in vnetje želodčne sluznice (G1/G2). Redkeje privede do vnetja, razjede ali perforacije sluznice dvanajstnika. Ostale komplikacije so odvisne od lege zasevkov v jetrih (npr. radiacijska poškodba pljuč, ledvic, hrbtenjače in reber). Tveganje za RILD je zelo nizko (12).

Poleg primerne izbire bolnikov je za dober klinični izid pomembnih več korakov v celotnem procesu SBRT. Obsevanje je načrtovano s pomočjo CT z intravenskim kontrastom in zlitjem s planirnim MRI in PET CT, kar omogoča natančnejše vrisovanje tarčnega obsevalnega volumna. Velika pozornost je namenjena imobilizaciji bolnika med pripravo na obsevanje in med izvedbo obsevanja. Uporabljajo se tehnike, ki omogočajo nadzor dihanja/premikanja organov med obsevanjem. Verifikacija (preverjanje) pravilnosti obsevanja se izvaja s stereoskopskimi rentgenskimi žarki kilovoltnih energij, konično-žarčnim CT (CBCT) ali megavoltnim CT (42). S slikovno vodenim obsevanjem tako spremljamo premik tarče znotraj posameznega obsevalnega odmerka in med posameznimi obsevalnimi dnevi. S pomočjo implantiranih markerjev v bližino tumorja pred pripravo na obsevanje (UZ-vodena implantacija, izvede radiolog) in preverjanjem lege tumorja glede na markerje lahko še dodatno izboljšamo natančnost obsevanja (43, 44).

Izvedba SBRT jeter je možna na več načinov. Zajem slik s 4-dimenzionalnim CT (4DCT) z ali brez abdominalne kompresije omogoča določitev planirnega tarčnega volumna s pomočjo individualiziranih robov na osnovi lege tumorja v vseh respiratornih fazah, nato pa se bolnika obseva v normalnem prostem dihanju (42, 45). Obsevanje je možno tudi v globokem zadržanem vdihu (angl. deep inspiration breath hold - DIBH), z računalniško vodenimi sistemi, kot je npr. ABC (angl. Active Breathing Coordinator™, Elekta Oncology systems Ltd, Crawley, UK), vendar ta tehnika zahteva tudi dobro sodelovanje bolnika zaradi slikovne diagnostike in verifikacije obsevanja, ki se prav tako izvedeta v globokem vdihu (45). Drugi dve tehniki sta še metoda »sledenja tumorja« (angl. *real-time tracking*, npr. s sistemom *CyberKnife*) in obsevanje v določeni fazi dihanja (angl. *gating*) (45). SBRT je običajno načrtovana s 3D-CRT, z IMRT ali volumetrično modulirano ločno terapijo (VMAT).

ZAKLJUČEK

V primerjavi s paliativnim obsevanjem zasevkov v drugih organih je obsevanje jeter zapostavljeno, čeprav predstavlja učinkovito in poceni metodo za izboljšanje simptomov bolečine, slabosti, bruhanja, anoreksije, nočnega potenja, zlatenice, ascitesa in utrujenosti. Odnos do obsevanja jeter se je v zadnjih desetletjih spremenil, saj bolje razumemo toleranco jeter na ionizirajoče sevanje, sodobne obsevalne tehnike pa nam omogočajo natančnejše obsevanje manjšega ali večjega predela jeter z nizko stopnjo neželenih učinkov. Obsevanje jeter je: (1) učinkovito paliativno zdravljenje, (2) varno pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo, (3) ne-invazivna izbira radikalne (ablativne) terapije pri bolnikih, ki niso primerni za drugo vrsto lokalnega zdravljenja.

Optimalno je, da odločitev o najprimernejši vrsti zdravljenja bolnika z jetrnimi zasevki sprejme multidisciplinarni tim, ki vključuje (abdominalne) kirurge, specialiste internistične onkologije, onkologe radioterapevte in (interventne) radiologe.

LITERATURA:

- Dominello M, Bowers J, Zaki M, Konski A. Radiotherapy and radioembolization for liver metastases. *Ann Palliat Med* 2014; 3(2): 104–13.
- Centeno BA. Pathology of liver metastases. *Cancer Control* 2006; 13(1): 13–26.
- Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, Dawson LA, Hong TS. Radiation Therapy for Liver Tumors: Ready for Inclusion in Guidelines? *Oncologist* 2014; 19(8): 868–79.
- Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(5): 587–91.
- Drazer MW, Salama JK, Hahn OM, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic breast cancer: a new standard of care, or a medical reversal in waiting? *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(6): 625–32.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1): 59–71.
- Yoo TG, Cranshaw I, Broom R, Pandanaboyana S, Bartlett A. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit? *Breast* 2017; 32: 162–72.
- Blazeby JM, Fayers P, Conroy T, Sezer O, Ramage J, Rees M, et al. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-LMC21 questionnaire for assessment of patient-reported outcomes during treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009; 96(3): 291–8.
- Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, et al. Long-term Survival After Radiofrequency Ablation of Complex Unresectable Liver Tumors. *Arch Surg* 2006; 141(6): 581.
- Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45(7): 823–30.
- Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary Colorectal Liver Metastasis. *Arch Surg* 2006; 141(5): 460.
- Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, Baus WW, Greve B, Herfarth K, et al. Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(10): 872–81.
- Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 2017; 9(5): 242.
- Belinson S, Chopra R, Yang Y, Shankaran V, Aronson N. Report. Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(2): 153–60.
- Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(4): 256–63.
- Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016; 28(1): 7–11.
- Xu Z-Y, Liang S-X, Zhu J, Zhu X-D, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 189–95.
- Pan CC, Kavanagh BD, Dawson L a, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S94-100.

20. Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48(4): 597–611.
21. Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, Franklin W, McCarter M, Cardenes HR, et al. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1414–24.
22. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol* 1995; 31(5): 1237–48.
23. Choudhary S, Mitra S, Sharma MK, Khullar P, Saxena U. Resurrection of whole liver radiotherapy—A case report. *J Egypt Natl Canc Inst* 2017; pii: S1110-0362(17) 30001.
24. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for Liver Metastases: A Review of Evidence. *Int J Radiat Oncol* 2012; 82(3): 1047–57.
25. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200–8.
26. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, Turner SS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(1): 117–23.
27. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwell R, et al. Phase II Trial of Palliative Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3980–6.
28. Leibel SA, Pajak TF, Massullo V, Order SE, Komaki RU, Chang CH, et al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: Results of a radiation therapy oncology group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol* 1987; 13(7): 1057–64.
29. Bydder S, Spry NA, Christie DRH, Roos D, Burmeister BH, Krawitz H, et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol* 2003; 47(3): 284–8.
30. Liang S-X, Zhu X-D, Xu Z-Y, Zhu J, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol* 2006; 65(2): 426–34.
31. Rotman M, Kuruvilla AM, Choi K, Bhutiani I, Aziz H, Rosenthal J, et al. Response of colo-rectal hepatic metastases to concomitant radiotherapy and intravenous infusion 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(12): 2179–87.
32. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82(5): 1075–90, x–xi.
33. Robertson JM, Lawrence TS, Walker S, Kessler ML, Andrews JC, Ensminger WD. The treatment of colorectal liver metastases with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1995 May 15 [cited 2017 Mar 23];32(2): 445–50.
34. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2210–8.
35. Krishnan S, Lin EH, Gunn GB, Chandra A, Beddar AS, Briere TM, et al. Conformal Radiotherapy of the Dominant Liver Metastasis. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(6): 562–7.
36. Kirkpatrick JP, Kelsey CR, Palta M, Cabrera AR, Salama JK, Patel P, et al. Stereotactic body radiotherapy: a critical review for nonradiation oncologists. *Cancer* 2014; 120(7): 942–54.
37. Elias D, Viganò L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, et al. New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases. *Liver Cancer* 2016; 6(1): 90–98.
38. van der Pool AEM, Méndez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(3): 377–82.
39. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarra P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(3): 543–53.
40. Klement RJ, Guckenberger M, Alheid H, Allgäuer M, Becker G, Blanck O, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease – Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiation Oncol* 2017; pii: S0167-8140(17) 30038-5.
41. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B, et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2016; 95(5): 1399–404.
42. Lo SS, Foote M, Siva S, Slotman BJ, Teh BS, Guckenberger M, et al. Technical know-how in stereotactic ablative radiotherapy (SABR). *J Med Radiat Sci* 2016; 63(1): 5–8.
43. Ge J, Santanam L, Noel C, Parikh PJ. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(4): 999–1005.
44. Eccles C, Brock KK, Bissonnette J-P, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2006; 64(3): 751–9.
45. Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. DIBH (Deep Inspiratory Breath Hold)-based radiotherapy – a clinical review. *Int J Radiat Oncol* 2016; 1; 94(3): 478–92.

Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice

Summary guidelines of diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer

Nikola Bešič¹, Marko Hočevar¹, Damijan Bergant¹, Barbara Vidergar-Kralj¹, Olga Blatnik¹,
Veronika Kloboves-Prevodnik¹, Marta Dremelj¹

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Med vsemi bolniki z raki, ki jih zdravimo, ima raka ščitnice le 1 %. Leta 2013 je bilo po podatkih Registra raka v Sloveniji zdravljenih 160 bolnikov z rakom ščitnice. Porast števila bolnikov z rakom ščitnice v zadnjem desetletju je skoraj v celoti zaradi papilarnega raka ščitnice, še posebno papilarnega mikrokarcinoma, ki ima odlično prognozo. Velika večina bolnikov z rakom ščitnice je povsem ozdravljena. Zaradi dobre prognoze bolnikov z rakom ščitnice je v zadnjem desetletju prišlo do bistvenih sprememb v obravnavi bolnikov z rakom ščitnice. Strokovnjaki z Onkološkega inštituta, Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani smo pripravili Smernice diagnostike in zdravljenja raka ščitnice, v katerih so opisani sodobni postopki diagnosticiranja in zdravljenja raka ščitnice.

Ključne besede: rak ščitnice, smernice, multidisciplinarno, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Cancer of the thyroid gland comprises only 1% among all patients with cancer that are treated. In 2013, according to the Cancer Registry of Slovenia, 160 patients with thyroid cancer were treated in Slovenia. The increase in the number of patients with thyroid cancer in the last decade is almost entirely due to papillary thyroid cancer, especially papillary microcarcinoma, which has an excellent prognosis. The vast majority of patients with thyroid cancer are completely cured. Due to the good prognosis for patients with thyroid cancer in the last decade, there have been significant changes in the management of patients with thyroid cancer. Experts from the Institute of Oncology, Department of Nuclear Medicine of UKC Ljubljana, and the Institute of Pathology, Faculty of Medicine Ljubljana, prepared Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer that describe the modern methods of diagnosis and treatment of thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, guidelines, multidisciplinary, diagnostics, treatment

EPIDEMIOLOGIJA

Na področjih z zadostno vsebnostjo joda v prehrani, med takšnimi je tudi Slovenija, ima tipno zatrdlino v ščitnici 5 % žensk in 1 % moških. Z ultrazvočno preiskavo najdemo spremembe v ščitnici pri 16 do 68 % preiskovancev. Spremembe so pogostejše pri ženskah in starejših. Raka ščitnice lahko dokažemo pri 7 do 15 % preiskovancev. Velika večina tako ugotovljenega raka ščitnice ne ogroža življenja oziroma zdravja te osebe.

Dejavniki tveganja za nastanek raka

Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek raka ščitnice so izpostavljenost radioaktivnemu jodu v otroštvu, predhodno obsevanje v področju glave in vratu ter dednost. Rak ščitnice je pogostejši, ko je v družini papilarni rak ščitnice, družinska adenomatozna polipoza ali sindrom multiplih hamartomov.

DIAGNOSTIKA PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ŠČITNICE

Diagnostičen postopek začnemo vedno z anamnezo, ki vključuje natančno družinsko anamnezo za izključitev/potrditev dednega raka ščitnice v sklopu različnih sindromov (MEN tip 2, PTEN sindrom, Cowdenova bolezen, družinska adenomatozna polipoza, Carneyjev kompleks, Wernerjev sindrom) in podatek o morebitnem obsevanju vratu v preteklosti. Pomembni anamnistični podatki so še: hitrost rasti tumorja ščitnice, hripavost, težave s požiranjem, težave z dihanjem in bolečine v skeletu, ki lahko kažejo na agresivnost ter razširjenost tumorja. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na pomičnost/fiksiranost tumorja na okolna tkiva in morebitne povečane vratne bezgavke.

Osnovna in najpomembnejša preiskava je UZ ščitnice.

Opravimo ga pri vseh bolnikih z nodusom v ščitnici in vedno pri sumu na raka ščitnice. UZ ščitnice opravi običajno tirolog, ki v izvidu navede elemente, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. Ti elementi so:

- velikost ščitnice (volumen) in struktura ščitničnega parenhima
- izohogen/hiperehogen/hipoehogen, homogen/nehomogen);
- velikost nodusa (3 dimenzije);
- lokalizacija nodusa in odnos do ovojnice ščitnice ter okolnih struktur;
- sestava nodusa (homogen/nehomogen, soliden/cističen);
- ehogenost nodusa (izohogen/hiperehogen/hipoehogen);
- robovi nodusa (pravilen rob/nepravilen rob);
- kalcinacije (mikrokalcinacije/makrokalcinacije);
- oblika nodusa (na prečnem prerezu);
- prekrvljenost (kvalitativno).

Značilnosti UZ, povezane z večjo verjetnostjo raka ščitnice, so hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom, nepravilen rob nodusa, preraščanje izven ščitnice, nodus, ki je višji kot širši na prečnem prerezu in mikrokalcinacije. V teh primerih UZ-preiskavo vedno nagradimo z UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitev citološke diagnoze.

UZ-vodena tankoigelnna biopsija in citološka preiskava je osnovna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v ščitnici in tako z določeno verjetnostjo ločimo maligne od benignih sprememb. Citopatološki izvid mora biti napisan v skladu s klasifikacijo po Bethesda (Tabela 1).

Tabela 1. Citološka klasifikacija po Bethesda, tveganje za malignom in priporočilo o kliničnih ukrepih

Kategorija	Tveganje za malignom	Priporočilo o kliničnih ukrepih
Nediagnostično ali neuporabno (Bethesda I) - vsebina ciste brez epitelijskih celic - acelularen vzorec - drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke ...)	1–4%	Ponoviti tankoigelnno biopsijo; ko je UZ-slika sumljiva, natančno spremljanje bolnika ali kirurški poseg.
Benigno (Bethesda II) - benigni folikularni nodus (adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...) - limfocitni (Hashimoto) tiroiditis (ob primernem kliničnem kontekstu) - granulomski (subakutni) tiroiditis - drugo (akutni tiroiditis ...)	0–3%	Ni potrebna nadaljnja diagnostika.
Atipija folikularnih celic, neopredeljena ali folikularna lezija, neopredeljena (Bethesda III)	5–15%	Ponovimo citološko punkcijo; sledenje ali diagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ-značilnosti tumorja in bolnikove želje.
Folikularna neoplazma ali sumljivo za folikularno neoplazmo (Bethesda IV)	15–30 %; Onkocitne celice 15–45%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Sumljivo za malignom (Bethesda V) - sumljivo za papilarni karcinom - sumljivo za medularni karcinom - sumljivo za metastatski karcinom - sumljivo za limfom - drugo	60–75%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Maligno (Bethesda VI) - papilarni karcinom ščitnice - slabo diferenciran karcinom - medularni karcinom ščitnice - nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice - ploščatocelični karcinom ščitnice - mešani tip karcinoma - metastatski karcinom - limfom - drugo	97–99%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Za UZ-vodeno tankoigelno biopsijo se odločimo tudi, če ima nodus sumljive palpatorne značilnosti ali če nodus, ki je bil v preteklosti citološko nesumljiv, raste. Bolnike s številnimi nodusi obravnavamo enako kot bolnike s solitarnim nodusom, zato je včasih potrebna tankoigelna biopsija več nodusov.

UZ vratnih bezgavk je indiciran vedno, ko je prisoten citološko dokazani rak (Bethesda VI) ali citološko sumljivi tumor (Bethesda V). Pri folikularnih in onkocitnih neoplazmah ščitnice (Bethesda IV) je verjetnost raka, ki je že zaseval v vratne bezgavke, manj kot 5 %, zato UZ vratnih bezgavk ni potreben. Če histološka preiskava pokaže, da je šlo za raka ščitnice, UZ vratnih bezgavk opravimo po operativnem posegu na ščitnici.

UZ vratnih bezgavk opravi običajno radiolog, usmerjen v vratno patologijo, ki v izvidu navede elemente, pomembne za oceno sumljivosti bezgavk (velikost, okrogla oblika bezgavke, odsotnost hilusa, izrazita hipoehogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe - nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije). V primeru UZ sumljivih bezgavk opravimo UZ-vodeno tankoigelno biopsijo za postavitve citološke diagnoze.

Preiskavi s CT oziroma MR sta indicirani le pri bolnikih s sumom na lokalno napredovali rak in/ali s številnimi in masivnimi bezgavkami. Pri bolnikih z rakom ščitnice se izogibamo uporabi jodnega kontrastnega sredstva. Uporabimo ga le, če je to res potrebno.

Scintigrafijo ščitnice s ^{99m}Tc ali ^{123}I običajno po potrebi opravi že tirolog. Če sumimo na metastatsko bolezen, je smiselno narediti ^{18}F -FDG-PET CT.

Od krvnih preiskav je pri bolnikih z rakom ščitnice pomemben TSH za določitev hormonskega statusa. Serumski tiroglobulin (Tg) uporabljamo kot tumorski označevalec pri spremljanju bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice po končanem zdravljenju, pred zdravljenjem pa zaradi nizke specifičnosti nima vloge v diagnostiki. Osnovna priporočila za metodo za določitev koncentracije TSH v serumu je metoda tretje ali višje generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02$ mU/L. Za določitev koncentracije Tg v serumu sta osnovni priporočili, da naj ima metoda funkcionalno občutljivost $\leq 0,2$ $\mu\text{g/L}$ in je umerjena na standard CRM-457. Meritev serumske koncentracije Tg in interpretacija rezultata vedno izvajamo v kombinaciji z meritvijo serumske koncentracije anti-Tg (IMA, imunometrične metode). Metoda za določitev koncentracije anti-Tg v serumu mora biti umerjena na standard 65/93. Za sledenje bolnikov se uporablja vedno ista metoda določitve koncentracije Tg in anti-Tg.

Histopatologija

Vzorec je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti označeni vsi podatki o bolniku in vzorcu, ki so potrebni za pravilno vrednotenje histopatoloških sprememb. Vzorce patolog praviloma sprejema sveže, redkeje fiksirane v formalinu. Fiksiran vzorec patolog nareže na 3 do 4 mm debele vzporedne rezine in natančno pregleda rezne ploskve vseh rezin in opiše makroskopsko vidne noduse/druge spremembe (položaj, velikost, inkapsuliranost, barvo, konsistenco, omejenost od okolice in oddaljenost od robov). Pozoren je na morebitno širjenje tumorja preko kapsule oziroma izven ščitnice. Tumorje, ki so ≤ 3 cm, vzorčimo v celoti, pri večjih vsaj 2 vzorca za vsak cm premera (vzorčimo predvsem periferijo tumorja). Vzorčimo tumorju najbližji resekcijski rob in predel, suspekten za ekstratiroidno širjenje tumorja. Pri v celoti inkapsuliranih nodusih je treba vzorčiti celoten predel kapsule, ne glede na velikost nodusa. Tumorje z makroskopsko vidnim ekstratiroidnim širjenjem vzorčimo izdatneje, da ne spregledamo morebitnih slabo diferenciranih predelov in vaskularne invazije. Po končanem vzorčenju ločeno shranimo preostalo tkivo

desnega in levega režnja. Če so poleg tkiva ščitnice poslane tudi bezgavke, vzorčimo v celoti vse bezgavke, ki jih identificiramo. Iz velikih, makroskopsko tumorsko preraslih bezgavk odvajamo reprezentativne rezine. Bezgavke izoliramo ločeno, po regijah. Če pri makroskopskem pregledu najdemo obščitnice, jih vzorčimo v celoti. Patolog napiše standardiziran histološki izvid za karcinome ščitnice, ki je dostopen na spletni povezavi: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_diferenciranega_raka_scitnice.pdf.

Večino ščitničnih tumorjev s folikularnim vzorcem rasti lahko glede na prisotnost/odsotnost transkapsularne in/ali vaskularne invazije ter jedrne karakteristike uvrstimo bodisi med folikularne tumorje, bodisi v folikularno različico papilarnega karcinoma. Včasih kljub izdatnemu vzorčenju in natančnemu pregledu celotnega oboda kapsule folikularnega tumorja najdemo le mesta, ki so suspektna, vendar ne prepričljiva za kapsularno ali vaskularno invazijo. V takšnih primerih tumor opredelimo kot »folikularni tumor nejasnega malignega potenciala«. Klinični potek teh tumorjev je praviloma ugoden.

Pregled pri otorinolaringologu

Pred vsakim operativnim posegom na ščitnici svetujemo indirektskopski pregled grla. Indirektskopski pregled mora biti narejen vedno, ko ima bolnik spremenjen glas, če je imel operativni poseg na vratu ali v prsnem košu, ob katerem bi lahko prišlo do poškodbe povratnega živca, in pri raku, ki raste iz ščitnice ali ima obsežne zasevke v osrednjem kompartmentu.

ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE

Večina bolnikov z rakom ščitnice ima izjemno dobro prognozo, zato jih ne smemo po nepotrebem zdraviti preveč agresivno. Pri bolj napredovanih in nevarnih rakih je osnovni cilj zdravljenja podaljšanje celokupnega in zaradi raka specifičnega preživetja bolnikov ter zmanjšanje tveganja za ostanek ali ponovitev bolezni. S kirurškim zdravljenjem odstranimo tumor v celoti in bezgavčne lože, v katerih smo predoperativno dokazali zasevke. Na takšen način zmanjšamo tveganje za ponovitev bolezni in progres bolezni. Odstranitev cele ščitnice omogoči zdravljenje z radiojodom, ko je to potrebno. Stadij bolezni natančno opredelimo šele, ko kirurško odstranimo tumor in celo ščitnico, bezgavčne lože, v katerih so zasevki, in po ablaciji ali testiranju z radiojodom. Vse navedeno omogoči opredelitev tveganja za ponovitev bolezni, nadaljnje zdravljenje, ustrezno sledenje in nadzor glede ponovitve bolezni.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je temelj zdravljenja bolnika z rakom ščitnice. Totalna tiroidektomija ali skoraj totalna tiroidektomija (do 2 mL ostanka ščitnice) je optimalen kirurški poseg pri vseh bolnikih s papilarnim rakom premera > 1 cm in < 4 cm ali folikularnim rakom. Lobektomija z istmektomijo je optimalen kirurški poseg za bolnike z rakom, manjšim od 1 cm, če je tumor unifokalni, intratiroidno ležeč, brez predhodnega obsevanja vratu, brez družinske anamneze in brez zasevkov v vratnih bezgavkah. Lobektomija z istmektomijo je dovoljen kirurški poseg tudi pri bolnikih s papilarnim rakom premera > 1 cm in < 4 cm, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah, z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Totalno ali skoraj totalno tiroidektomijo in odstranitev celotnega tumorja naredimo pri bolniku z rakom ščitnice > 4 cm ali z masivnim ekstratiroidnim razraščanjem (klinični stadij T4) ali klinično prisotnimi zasevki v vratnih bezgavkah ali oddaljenimi zasevki (klinični stadij M1). Dela tumorja ne moremo odstraniti, kadar vrašča v grlo, sapnik,

požiralnik ali velike žile. Če ima bolnik paralizirano glasilko, pride v poštev tudi samo lobektomija (odstranitev tistega režnja ščitnice, v katerem je tumor).

Z rakom prizadete bezgavke iz osrednje vratne lože je treba odstraniti in poslati na intraoperativno histološko preiskavo. Če je v bezgavki prisoten zasevek, odstranimo celotno ložo. Pri bolnikih s papilarnim rakom in stadijem cN0 pride v poštev profilaktična odstranitev osrednje vratne lože, ko imajo tumor T3 ali T4. Odstranitev osrednje vratne lože je potrebna pri klinično prizadetih lateralnih vratnih bezgavkah (vsaj na strani prizadetosti lateralnih bezgavk). Tiroidektomija brez odstranitve osrednjega kompartmenta je ustrezen poseg pri majhnem (T1 ali T2) in cN0-papilarnem raku ter večini folikularnih tumorjev. Terapevtska disekcija lateralnih vratnih bezgavk (nivojev II–V) mora biti narejena pri bolnikih s citološko dokazanimi zasevki v lateralnih bezgavkah. Pri tem mora kirurg odstraniti vsaj 15 bezgavk.

Lobektomija z istmektomijo je bolj varen kirurški poseg od totalne tiroidektomije, saj opravimo kirurški poseg le na eni strani in tako vedno ostanejo povratni živec in obščitnične žleze na drugi strani nepoškodovane. Če operiramo ščitnico le na eni strani, je dopustno tveganje za poškodbo povratnega živca 0,5 %, če pa operiramo na obeh straneh, je dopustno tveganje 1 %. Trajno okrnjeno delovanje povratnega živca povzroči hripavost. Poškodba obeh povratnih živcev je nedopustna. Posledici za bolnika sta namreč hripavost oziroma afonija in stridorozno dihanje, ki navadno zahteva intubacijo ali začasno traheostomo. Po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji lahko nastane prehodni ali trajni hipoparatiroidizem. Trajna okvara obščitnih žlez je dopustna v 1 do 2 %.

Dokončanje tiroidektomije po enostranski lobektomiji ščitnice pride v poštev pri bolnikih z rakom večjim od 1 cm ali multifokalnim papilarnim mikrokarcinomom ščitnice. Primerni čas za ponovni operativni poseg je v prvih sedmih dneh ali po več kot treh mesecih od prve operacije. Prve tri mesece je možnost poškodbe povratnih živcev oziroma obščitničnih žlez večja zaradi reparativnih procesov, ki zelo otežijo prepoznavo povratnega živca in obščitnih žlez.

Aktivno sledenje brez operativnega posega

Možen način obravnave bolnikov s papilarnim rakom ščitnice z nizkim tveganjem za napredovanje bolezni je tudi zgolj aktivno sledenje. Pri odločitvi o primernosti bolnika za aktivno sledenje moramo upoštevati tri dejavnike: UZ-značilnosti tumorja ščitnice in vratnih bezgavk, značilnosti bolnika in možnost sledenja izkušenega tirologa oziroma radiologa. Glede na UZ-preiskavo so za sledenje primerni dobro omejeni tumorji < 1 cm, ki se ne širijo izven ščitnice, imajo plašč zdravega ščitničnega tkiva med tumorjem in povratnim živcem, ter imajo oster kot proti sapniku in nimajo patoloških bezgavk.

Za sledenje so primerni bolniki stari nad 60 let, ki so pripravljeni sodelovati pri takšnem načinu obravnave. Neprimerni za sledenje so mlajši od 18 let in ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost. Neprimeren za sledenje je tudi bolnik, če citologija pokaže agresivni tumor, če se tumor širi izven ščitnice, ima zasevke v bezgavkah ali oddaljenih organih ali če izkušen tirolog oziroma radiolog ni na voljo.

Aktivno sledimo bolnike prvi dve leti, na 6 do 12 mesecev. Ob vsaki kontroli se ponovno odločimo za nadaljnje aktivno sledenje ali za kirurško zdravljenje. Po dveh letih lahko ob izključitvi rasti tumorja ali pojavi zasevkov v bezgavkah postopno podaljšujemo intervale med kontrolami na 12 do 24 mesecev.

OCENA PROGNOZE BOLNIKA S TNM-KLASIFIKACIJO IN INICIALNEGA TVEGANJA ZA PONOVI TEV BOLEZNI

TNM-klasifikacija (Tabela 2) pomaga pri napovedi prognoze bolnika glede preživetja. Tumor klasificiramo na osnovi operativnega zapisnika in histopatološkega izvida, pooperativnih vrednosti tumorskega markerja Tg ter radioloških in nuklearno medicinskih preiskav. V operativnem zapisu mora biti naveden podatek o morebitni predoperativni parezi glasilke, obsegu in lokaciji ekstratiroidne rasti tumorja, patoloških bezgavkah in popolnosti resekcije raka in ščitnice.

Tabela 2. TNM-klasifikacija raka ščitnice (7. izdaja)*

T-stadij bolezni	
T0	ni znakov tumorja
T1a	tumor ≤ 1 cm, brez ekstratiroidne ekstenzije
T1b	tumor > 1 cm in ≤ 2 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
T2	tumor > 2 cm in ≤ 4 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
T3	tumor > 4 cm v največjem premeru, omejen na ščitnico ali ne glede na velikost tumorja z minimalnim ekstratiroidnim širjenjem (širjenje v sternotiroidno mišico ali v peritiroidna mehka tkiva)
T4a	tumor katerekoli velikosti s širjenjem izven kapsule ščitnice, če vrašča v podkožna mehka tkiva, grlo, sapnik, požiralnik ali povratni živec
T4b	tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v prevvertebralno fascijo ali oklepa arterijo karotis ali žile v mediastinumu
N-stadij bolezni	
N0	ni zasevkov v bezgavkah;
N1a	zasevki v regiji VI (pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne/delfijske bezgavke);
N1b	zasevki v unilateralnih, bilateralnih ali kontralateralnih vratnih (regija I, II, III, IV ali V) ali retrofaringealnih ali zgornjih mediastinalnih bezgavkah (regija VII)
M-stadij bolezni	
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

STADIJ BOLEZNI

Bolniki, ob diagnozi stari manj kot 45 let			
I	Katerikoli T	Katerikoli N	M0
II	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

Bolniki, ob diagnozi stari 45 let ali več			
I	T1A	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
	IVb	T4b	Katerikoli N
	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

* AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer-Verlag, New York.

STNM-klasifikacijo sicer ne moremo napovedati tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni oziroma persistentno bolezen imamo tri skupine bolnikov, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvantnem zdravljenju.

- Nizko tveganje: intratiroidni rak, ≤ 5 bezgavk z mikrozasveki ($< 0,2$ cm).
- Srednje tveganje: agresivna histologija, minimalna ekstratiroidna ekstenzija, vaskularna invazija, > 5 metastatskih bezgavk premera 0,2 do 3 cm.
- Veliko tveganje: obsežna ekstrakapsularna ekstenzija, nepopolna odstranitev tumorja, oddaljeni zasevki ali zasevki v bezgavki > 3 cm.

Tveganje za ponovitev je odvisno od številnih dejavnikov, zato se razlikuje pri različnih stanjih (približna verjetnost za ponovitev ali perzistentno bolezen je navedena v odstotkih):

- folikularni rak z obsežno vaskularno invazijo: od 30 do 55 %;
- pT4 z obsežno ekstratiroidno ekstenzijo: od 30 do 40 %;
- pN1 z ekстранodalno ekstenzijo in > 3 metastatske bezgavke: okrog 40 %;
- papilarni rak, večji od 1 cm, z mutacijo TER in mutacijo BRAF: > 40 %;
- pN1 in katerikoli število metastatskih bezgavk, če ena presega 3 cm: okrog 30 %;
- papilarni rak, ekstratiroidni z mutacijo BRAF: od 10 do 40 %;
- papilarni rak z vaskularno invazijo: od 10 do 30 %;
- klinični N1-stadij: okrog 20 %;
- pN1 z več kot 5 zasevki v bezgavkah: okrog 20 %;
- intratiroidni papilarni rak, manjši od 4 cm, z mutacijo BRAF: okrog 10 %;
- pT3 z minimalno ekstratiroidno ekstenzijo: od 3 do 8 %;
- pN1, vsi zasevki v bezgavkah $< 0,2$ cm: okrog 5 %;
- pN1 ≤ 5 zasevkov: okrog 5 %;
- intratiroidni papilarni rak premera 1 do 4 cm: okrog 5 %;
- multifokalni papilarni mikrokarcinom: od 4 do 6 %;
- pN1 brez ekстранodalne ekstenzije v ≤ 3 bezgavkah: okrog 2 %;
- minimalno invazivni folikularni rak: od 2 do 3 %;
- intratiroidni papilarni rak, < 4 cm brez mutacije BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidni unifokalni papilarni mikrokarcinom z mutacijo BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega raka: od 1 do 2 %;
- unifokalni papilarni mikrokarcinom: od 1 do 2 %.

Na serumsko koncentracijo Tg zelo vpliva koncentracija TSH. Za oceno prognoze oziroma napovedi ponovitve bolezni lahko uporabljamo koncentracijo serumskega Tg ob zavori TSH, ob normalnih ščitničnih hormonih ali ob stimulaciji s TSH (endogeno ali po rhTSH). Za oceno prognoze uporabljamo podvojitveni čas serumske koncentracije Tg (< 1 leto, 1 do 3 leta ali > 3 leta).

UZ-preiskavo vratnih bezgavk naredimo po operativnem posegu pri bolniku z nizko serumsko koncentracijo Tg po operaciji in z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni 6 do 12 mesecev po posegu, pri bolniku s srednjim ali velikim tveganjem za ponovitev bolezni pa v prvih 6 mesecih po operativnem posegu. Na oceno prognoze, napovedi ponovitve bolezni in na odločitev o zdravljenju vplivajo izvidi preiskave z radiojodom (scintigrafija z ^{131}I ali ^{123}I , brez ali s SPECT-CT).

POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Pooperativno stanje glede preostale bolezni (prisotnost ali odsotnost bolezni) vpliva na odločitev o dodatnem zdravljenju (radioaktivni jod, kirurgija ali drugo zdravljenje). Pooperativno zdravljenje in sledenje prilagodimo dejavnikom tveganja za ponovitev bolezni. Serumsko koncentracijo Tg po operaciji (ob zdravljenju z L-tiroksinom ali ob povišanem TSH) pomaga oceniti, ali je prisoten ostanek ščitnice in kakšen bo potek bolezni. Na serumsko koncentracijo Tg lahko vpliva: število normalnih celic ščitnice, število rakavih celic, serumsko koncentracija TSH, funkcionalna občutljivost metode za določitev serumske koncentracije Tg, čas po totalni tiroidektomiji in zdravljenju z radiojodom.

Zdravljenje z radiojodom (^{131}I)

Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vplivajo: obseg operacije ščitnice, histološki tip raka, stadij bolezni, starost bolnika,

napovedni dejavniki glede ponovitve bolezni in preživetja glede raka ščitnice, koncentracija Tg po operativnem posegu, spremlja-joče bolezni, predvidena življenjska doba in želje bolnika.

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z radiojodom sta nosečnost in dojenje, relativne kontraindikacije pa so trombocitopenija, levkopenija, anemija, infekt, psihična nestabilnost in zasevki v možganih.

Priprava na zdravljenje z radijodom obsega vsaj dvomesečni interval od prenehanja dojenja, vsaj enomesečni interval od preiskave s CT z jodnim kontrastnim sredstvom, in 2-tedensko dieto z malo joda. Doseči moramo serumsko koncentracijo TSH > 30 mU/L (z rh TSH ali v hormonski pavzi). Radiojod apliciramo peroralno na tešče ali vsaj 4 ure po lahkem obroku.

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo bolnikom po lobektomiji ščitnice oziroma bolnikom po totalni tiroidektomiji, ki imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni. Glede na stadij raka ščitnice se odločimo za naslednje vrste zdravljenja z radiojodom: ablacijo ostanka ščitnice s 50 mCi (1,8 GBq) radiojoda, ablacijo ščitnice – adjuvantno terapijo s 100 mCi (3,7 GBq) radiojoda ali za ablacijo ščitnice – terapijo s 100 do 150 mCi (3,7 do 5,6 GBq) radiojoda.

Radiojodno ablacijo oziroma terapijo izpeljemo na hospitalnem oddelku po aplikaciji rekombinantnega humanega TSH ali v hormonski pavzi, ko bolnik preneha jemati ščitnične hormone za 2 do 4 tedne. Pred zdravljenjem z radijodom vedno določimo serumске koncentracije TSH, Tg in protiteles anti-Tg. Dva dni po aplikaciji radiojoda naredimo scintigrafsko preiskavo celega telesa in po potrebi še SPECT/CT-slikanje interesnega področja. V času hospitalizacije traja izolacija bolnika 2 do 5 dni, po odpustu pa mora bolnik upoštevati navodila o omejitvah stika z ljudmi glede na izmerjeno hitrost doze. Po zdravljenju ženskam odsvetujemo zanositev eno leto, moški pa morajo preprečiti spočetje tri mesece. Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, zaradi hipotiroze odsvetujemo upravljanje motornih vozil še vsaj 14 dni po zdravljenju.

Zapoznili stranski učinki radiojodne terapije so disfunkcija slinavk in kserostomija, pri moških prehodna infertilnost prve mesece po radiojodnem zdravljenju, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) lahko trajna sterilnost. Zelo redko pride do hipoplazije kostnega mozga, levkemije ali drugih sekundarnih malignomov.

Zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Ščitnične celice, ki izdelujejo ščitnične hormone, imajo receptor za TSH. Hormon TSH stimulira rast in delitev celic ščitnice. Po operaciji ščitnice moramo nadomestiti ščitnične hormone in preprečiti ponovno rast preostanka ščitnice, zato mora bolnik celo življenje jemati tablete L-tiroksina. Odmerek prilagajamo tako, da določimo serumsko koncentracijo TSH in koncentraciji prostih ščitničnih hormonov na 4 do 6 tednov po vsaki spremembi odmerka.

Hormon TSH stimulira rast folikularnega in papilarnega raka ščitnice ter njunih onkocitnih različic. TSH zato znižamo prek povratne zanke, z jemanjem tablet L-tiroksina. Na priporočeno stopnjo zavore TSH s ščitničnimi hormoni pri bolniku vplivajo: tveganje za ponovitev bolezni, trajanje zdravljenja (začetno, po dveh letih oziroma po več kot petih letih), učinkovitost zdravljenja, starost in spremljajoče bolezni. Bolnike z bolj nevarnimi raki ščitnice zdravimo z zavoro TSH, pri kateri želimo doseči serumsko koncentracijo TSH manj od 0,1 mU/L in serumsko koncentracijo prostega T3 znotraj referenčnega območja.

Iatrogena latentna hipertiroza, ki jo uporabljamo pri zavornem zdravljenju, lahko povzroči atrijsko fibrilacijo, povečanje mase

srčne mišice in poslabšanje ishemične bolezni srca, kar je pogosto pri starejših osebah. Osteoporoza zaradi hipertiroze pa pogosteje nastane pri ženskah po menopavzi. Onkolog pretehta, če bolnika bolj ogroža rak ščitnice ali pa latentna hipertireoza.

Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in tisti s serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L naj imajo serumsko koncentracijo TSH v spodnji polovici referenčnega območja (0,27 do 2,0 mU/L). To velja tudi za bolnike, ki so imeli lobektomijo ali niso imeli ablacije ostanka ščitnice z radiojodom in imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni.

Perkutano obsevanje

Predoperativno obsevanje pride v poštev pri mejno operabilnih oziroma neoperabilnih tumorjih z namenom zmanjšati tumor ter omogočiti operabilnost. Obsevanje s polno terapevtsko dozo pride v poštev le pri neoperabilnih tumorjih.

Indikacije za pooperativno perkutano obsevanje so: pT4-tumor z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezni pri starejših od 45 let, pT4-tumor, ki ne kopiči radiojoda in obsežni zasevki v bezgavkah na vratu s širjenjem preko kapsule bezgavke pri starosti nad 60 let.

Obsevanje poteka praviloma z intenzitetno modulirano radio-oterapevtsko tehniko (IMRT-tehnika), s fotonim snopom. Obsevalno polje obsega ležišče ščitnice oziroma tumorja, vratne bezgavčne regije II–VI in bezgavke zgornjega mediastinuma do višine razcepišča sapnika.

SLEDENJE BOLNIKOV IN OCENA PROGNOZE

Papilarni oziroma folikularni rak ščitnice je v primerjavi z ostalimi raki poseben zaradi svojega počasnega naravnega poteka bolezni. Posledično zaradi raka ščitnice umre zelo malo bolnikov. TNM-klasifikacijo uporabljamo za napoved prognoze bolnika glede preživetja, neuporabna pa je za oceno verjetnosti ponovitve bolezni, ki je mnogo pogostejša kot smrt zaradi bolezni. Oceno verjetnosti ponovitve bolezni opravimo večkrat, saj se spreminja s časom. Prvič jo opravimo po začetnem kirurškem zdravljenju, ko dobimo podatke o primarnem tumorju in regionalnih bezgavkah (histološki tip in velikost tumorja, širjenje izven ščitnice, vaskularna invazija, število in velikost področnih zasevkov). Drugič opravimo oceno verjetnosti ponovitve bolezni že med sledenjem bolnikov po dveh letih, tretjič pa po petih letih in nato sledenje ustrezno prilagodimo. Pri tej oceni upoštevamo klinični potek bolezni in odgovor na zdravljenje ter čas po zdravljenju. Pomagamo si z določitvijo serumskih koncentracij Tg in TSH ter z UZ-preiskavo vratu. Prvič določimo koncentracijo Tg šele 6 tednov po operativnem posegu. Če je po ablaciji ščitnice z radiojodom serumska koncentracija Tg več kot 1 µg/L, naredimo UZ vratnih bezgavk in če gre za naraščanje koncentracije Tg, scintigrafijo z radiojodom ob rhTSH ter po potrebi tudi preiskavo PET-CT. Učinek zdravljenja ocenimo kot:

1. odličen: ni kliničnih, biokemičnih ali slikovnih dokazov bolezni;
2. biokemično nepopolni učinek: zvišana serumska koncentracija Tg ali naraščajoča serumska koncentracija protiteles anti-Tg ob odsotnosti bolezni, ki bi jo lahko strukturno dokazali;
3. strukturno nepopolni učinek: s slikovnimi preiskavami persistentna ali na novo dokazana lokoregionalna bolezen ali oddaljeni zasevki;
4. nedoločen učinek: nespecifične biokemične ali strukturne spremembe, ki jih ne moremo z gotovostjo uvrstiti kot benigne ali maligne. V to skupino uvrstimo bolnike s stabilnimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg in tiste z upadanjem serumске koncentracije protiteles anti-Tg ter brez strukturno dokazane bolezni.

Uvrstitev v posamezno skupino učinka zdravljenja vpliva na nadaljnje sledenje ali morebitno dodatno zdravljenje bolnikov (Tabela 3).

Tabela 3. Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja

Kategorija	Opredelev	Klinični uspeh	Implikacije za zdravljenje
Odličen učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg < 0,2 µg/La ob zavori TSH* ali Tg < 1 µg/La ob stimulaciji TSH*.	Tveganje za ponovitev 1–4 %. Tveganje za smrt < 1 %.	Redki kontrolni pregledi in hitro opuščanje zavore TSH.
Biokemično nepopolni učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg ≥ 1 µg/La ob zavori TSH* ali Tg ≥ 10 µg/La ob stimulaciji TSH* ali naraščajoča protitelesa anti-Tg a.	Vsaj 30 % se jih spontano normalizira. 20 % se jih normalizira po dodatnem zdravljenju. 20 % jih dobi strukturno dokazano bolezen. < 1 % jih umre zaradi bolezn.	Stabilni ali padajoč Tga - redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu Tga ali Tg protitelesa takoj dodatne preiskave in potencialno dodatno zdravljenje.
Strukturno nepopolni učinek	Slikovni dokazi ali funkcionalni dokazi bolezn ne glede na Tga +/-povišana protitelesa anti-Tg a.	V 50 do 85 % imajo prisotno bolezen kljub dodatnemu zdravljenju. Smrt zaradi bolezn: - 11 % ob lokoregionalni bolezn; - 50 % ob oddaljenih zasevkih.	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.
Nedoločen učinek	Nespecifične spremembe slikovnih preiskav; šibko kopičenje v ležišču ščitnice na skenu z radiojodom; nestimuliran 0,2 < Tg < 1 µg/L*a; stimuliran 1 < Tg < 10 µg/L*a; protitelesa anti-Tg a stabilna ali padajo ob odsotnih spremembah, vidnih s slikovnimi ali funkcionalnimi preiskavami.	V 15 do 20 % bo nastala strukturna bolezen. Pri preostalih nespecifične spremembe ostanejo stabilne ali izginejo. < 1 % smrti zaradi bolezn.	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje Tga in protiteles anti-Tga. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.

Tako imajo bolniki v prvi skupini samo redne kontrolne preglede na 1 do 2 leti in samo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom. Pri bolnikih v drugi skupini so pregledi pogostejši in uporabljamo zavorno zdravljenje z L-tiroksinom. Ob porastu Tg opravimo dodatne preiskave in po potrebi dodatno zdravljenje. Pri bolnikih v tretji skupini opravimo dodatno zdravljenje ali samo pogostejše kontrolne preglede glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb. Pri bolnikih v četrti skupini opravljamo kontrolne preglede in slikovno diagnostiko ter določanje Tg in protiteles anti-Tg. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.

Metode, ki jih uporabljamo pri sledenju, so klinični pregled, določitev serumske koncentracije Tg in protiteles anti-Tg ter po potrebi dodatne preiskave. Sprva določimo serumsko koncentracijo Tg in protiteles anti-Tg na 6 do 12 mesecev, kasneje pa glede na tveganje za ponovitev bolezn oziroma učinek zdravljenja. Bolnikom, ki jemljejo ščitnične hormone, vsaj enkrat letno določimo serumsko koncentracijo TSH. Zaradi lažje interpretacije rezultatov preiskavo naredimo, če je le mogoče, v istem laboratoriju.

Z UZ-preiskavo vratu lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist od zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavk z manjšim premerom od 8 do 10 mm). Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, osrednja in lateralne vratne lože) ob sumu na ponovitev bolezn oziroma večanju koncentracije Tg. UZ-sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer (od 8 do 10 mm), punktiramo za citologijo, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje. UZ-sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer bezgavke (< 8 do 10 mm), lahko sledimo brez citološke punkcije, izjema je bezgavka, ki raste ali je ob vitalnih strukturah.

Po scintigrafiji ob ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezn in odličnim odgovorom na zdravljenje (serumska koncentracija Tg pod < 0,2 µg/L), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk ni potrebe po rutinskem diagnostičnem skenu telesa z radiojodom.

Diagnostično scintigrafijo telesa v hormonski pavzi ali ob rhTSH in po potrebi SPECT/CT interesnega območja je smiselno narediti pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezn ali persistentno boleznijo 6 do 12 mesecev po adjuvantni terapiji

z radiojodom. Naredimo ga z nizko aktivnostjo ^{131}I ali z ^{123}I . SPECT-CT bolje prikaže mesto kopičenja kot planarna scintigrafija in lahko loči med tumorji ter nespecifičnim kopičenjem. ^{18}F FDG-PET-CT naredimo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni, negativnim skenom z radiojodom in serumsko koncentracijo Tg več kot $10\ \mu\text{g}/\text{L}$, ob stimuliranem TSH.

Slikanje vratu in zgornjega prsnega koša s CT ali MRI, z intravenoznim kontrastom, naredimo pri ponovitvi bolezni, ko UZ ne more zadovoljivo prikazati obsega bolezni, če je prisotna masivna ponovitev bolezni v bezgavkah na vratu ali možnost vraščanja v dihalni ali prebavni sistem. CT-slikanje prsnega koša brez kontrastnega sredstva (za prikaz pljučnega parenhima) ali z intravenskim kontrastom (za prikaz mediastinuma) pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni z zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10\ \mu\text{g}/\text{L}$) ali naraščajočimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg. MR-slikanje možganov, MR-slikanje skeleta in/ali CT ali MR-slikanje abdomna pride v poštev pri bolnikih, ki imajo zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10\ \mu\text{g}/\text{L}$), visoko tveganje za ponovitev bolezni, negativne preiskave glede vratu in prsnega koša ter ustrezne simptome. Te preiskave naredimo tudi pri bolnikih, ki jih pripravljamo na terapijo z radiojodom, ob stimulaciji s TSH, in bi zaradi otekanja tumorja lahko prišlo do zapletov.

Bolnike, ki imajo majhno ali srednje tveganje za ponovitev bolezni in imajo odličen učinek zdravljenja, sledimo na 12 do 24 mesecev. Bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in vsem bolnikom z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje moramo meriti serumsko koncentracijo Tg na 6 do 12 mesecev. Sledenje bolnikov je doživljenjsko.

Daleč najpogosteje se bolezen ponovi v bezgavkah na vratu/mediastinumu (74 %), medtem ko se sistemska ponovitev bolezni zgodi bistveno redkeje (21 %). Najpogostejše mesto sistemske ponovitve bolezni so pljuča (63 %).

Prognoza bolnikov s ponovitvijo bolezni je odvisna od tega, za kakšno ponovitev gre. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo imajo dolgoročno preživetje 20 let in več v 100 %, bolniki z morfološko ponovitvijo pa v 85 %. Bolniki z oddaljenimi zasevki imajo dolgoročno preživetje pod 50 %.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S PONOVTIVJO BOLEZNI IN ODDALJENIMI ZASEVKI

Pri bolnikih s ponovitvijo bolezni na vratu moramo glede na zelo dobra dolgoročna preživetja ustrezno prilagoditi zdravljenje, da z zdravljenjem ne povzročimo več škode kot koristi. V osnovi imamo dve možnosti: aktivno spremljanje ali zdravljenje. Odločitev o načinu zdravljenja mora biti vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju in je vedno individualno prilagojena posameznemu bolniku.

Asimptomatske bolnike s počasnim progresom zaradi zelo počasnega napredovanja bolezni aktivno spremljamo. Aktivno spremljamo tudi bolnike s številnimi hudimi zapleti zdravljenja ali močno napredovalimi spremljajočimi boleznimi. Bolniki s persistentnim papilarnim ali folikularnim rakom morajo imeti zavrt TSH. Sledimo jih na 3 do 12 mesecev, ko ponavljamo slikovne preiskave.

Bolnika z lokalno in/ali področno ponovitvijo raka lahko zdravimo z operativnim posegom, radiojodom (^{131}I), radiofrekvenčno ablacijo, krioablacijo, etanolsko ablacijo, kemoembolizacijo, perkutanim obsevanjem brez ali s kemoterapijo ali pa ga aktivno spremljamo.

Prognoza bolnika z zasevki je odvisna od številnih dejavnikov (histološki tip raka, razporeditev in število zasevkov, breme tumorja, starost ob pojavu zasevkov, kopičenje radiojoda in ^{18}F FDG na PET-CT). Na način zdravljenja vplivajo tudi splošno stanje bolnika in spremljajoče bolezni (Tabela 4).

Tabela 4. Dejavniki, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju bolnikov s ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki

	Aktivno spremljanje	Kirurško zdravljenje
Glavni dejavniki		
Velikost bezgavke	< 8 mm osrednji kompartment < 10 mm lateralni kompartment	> 8 mm osrednji kompartment > 10 mm lateralni kompartment
Hitrost rasti bezgavke	< 3 do 5 mm/leto	> 3 do 5 mm/leto
Zasevki v osrednjem kompartmentu in pareza glasilke na nasprotni strani	Stabilna bolezen brez rasti	Napredujoča bolezen, izkušen kirurg
Znani oddaljeni zasevki	Oddaljeni zasevki napredujejo hitreje kot zasevki na vratu.	Oddaljeni zasevki stabilni, zasevki na vratu napredujejo in ogrožajo sosednje vitalne strukture.
Spremljajoče bolezni	Da	Ne
Bližina/invazija sosednjih vitalnih struktur	Ne	Da
Dobra dolgoročna prognoza	Ne	Da
Bolnik želi operacijo	Ne	Da
Bolezen lahko identificiramo med operacijo	Ne	Da
Biološki dejavniki		
Kopičenje J131	Da (ali terapija z J131)	Ne (razen, če so ostali kriteriji za operacijo)
Agresivna histologija	Ne	Da
Širjenje primarnega tumorja izven ščitnice	Ne	Da
Napredovali začetni T (> 4 cm) in N-stadij	Ne	Da
Perinodalno širjenje ob primarni operaciji	Ne	Da
Molekularni kazalniki agresivnosti tumorja (mutacija BRAF, RAS, RET/PTC in PAX8-PPARG preureditve)	Ne	Da
Kirurški dejavniki		
Prva ponovitev v kompartmentu	Ne	Da
Ponovitev v kompartmentu po več predhodnih operacijah	Stabilna bolezen	Ciljna in omejena disekcija pri napredujoči bolezni ter ogrožanju pomembnih sosednjih struktur.

Bolnike s počasi napredujočim asimptomatskim metastatskim diferenciranim rakom ščitnice zdravimo najprej kirurško (loko-regionalna odstranitev tumorja in odstranitev ščitnice), z radiojodom, perkutanim obsevanjem in z zavoro TSH z L-tiroksinom. Solitarni zasevek ali nekaj zasevkov lahko zdravimo s kirurško ekscizijo ali perkutanim obsevanjem še pred začetkom sistemske

terapije. S takšnimi posegi lahko zmanjšamo bolnikove težave in dosežemo dober paliativni učinek. Kirurško zdravljenje je pomembno za preprečitev zapletov, če gre za tumor v osrednjem živčnem sistemu. V primeru hitre rasti tumorja ali obsežne, na radiojod refraktarne bolezni, uporabimo sistemsko zdravljenje s kinaznimi inhibitorji.

Če se bolezen ponovi v oddaljenih organih in zasevki kopičijo radiojod, bolnike zdravimo z radiojodom. Če zasevki ne kopičijo radiojoda, pridejo v poštev aktivno spremljanje, prekutano obsevanje, zdravljenje z kinaznimi inhibitorji in/ali kemoterapijo ali pa bolnike le aktivno spremljamo in jim lajšamo težave.

Za zdravljenje s kinaznimi inhibitorji, ki imajo zelo veliko neželenih soopojavov, se odločimo, če zasevki hitro rastejo ali bolniku povzročajo težave. Paliativno obsevamo simptomatske oddaljene zasevke, ko operacija ni mogoča ali funkcionalno ni smiselna (npr. kostni zasevki, možganski zasevki). Lokoregionalno uporabimo obsevanje, ko tumor povzroča oviro dihalnim ali prebavnim potem in ko drugo zdravljenje ne pride v poštev zaradi komorbidnosti ali obsežnosti bolezni. Kemoterapija z doksorubicinom pride v poštev, če tumorji ne odgovorijo na zdravljenje s kinaznimi inhibitorji, pri zelo hitro napredujočih in slabo diferenciranih rakih, če je bolnik v primernem stanju zmogljivosti.

VIRI

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787–803.
- Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012; 22(4): 395–9.
- Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015; 25(1): 15–27.
- Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidergar-Kralj B. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. *Onkologija* 2004; 8(2): 65–72.
- Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. IARC Press: Lyon, 2004.
- Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (Eds.): *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (Eds.): *American Joint Committee on Cancer Cancer staging manual, 7th Edition*. Springer, 2010.
- www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates
- www.repath.org/resource-library-homepage/clinical-effectiveness/clinical-guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658–65.
- Ali SZ., Cibas E. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. 1st edition. New York, USA: Springer; 2010.
- Kini SR. *Thyroid Cytopathology an Atlas and Text*. 1st edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 463–78.
- Gaberšček S, Zaletel K. Pristop k naključni najdbi v ščitnici. V: Fras, Z (ur.), Poredoš P (ur.). *Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino 2015, 153–6.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622–39.
- Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47: 247–52.
- Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1001–5.
- Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.

UREDIL

Prof. dr. Nikola Bešić dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

AVTORJI

Mag. Damijan Bergant, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Blatnik, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Jerca Blazina, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. mag. Marta Dremelj, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., spec. interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Dr. Barbara Gazić, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Nebojša Glumac, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Helena Gutnik, dr. med., svet., specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Klevišar Ivančič, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Sandra Jezeršek, dr. med., specialistka anatomske patologije in citopatologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Ulrika Klopčič, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Blaž Krhin, specialist medicinske biokemije, Onkološki inštitut Ljubljana

Snežana Pavlović Đokić, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Edvard Pirnat, dr. med., specialist interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Margareta Strojman Fležar, specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Doc. dr. Živa Pohar-Marinšek, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja A. Schwartzbartl-Pevec, dr. med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Vidergar-Kralj, dr. med., specialistka interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

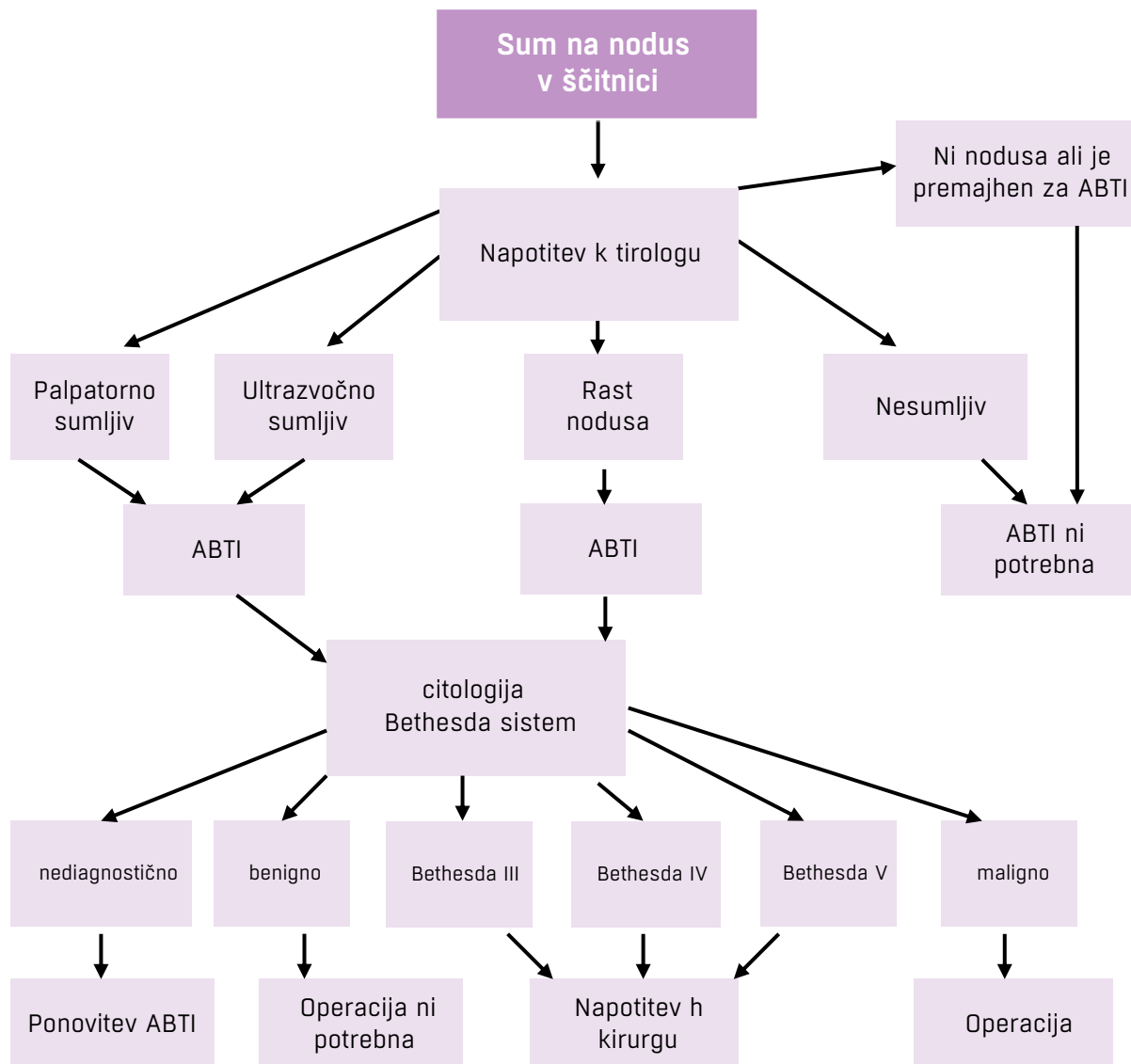
Andrej Vogrin, dr. med., specialist radiolog, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Katja Zaletel, specialistka interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

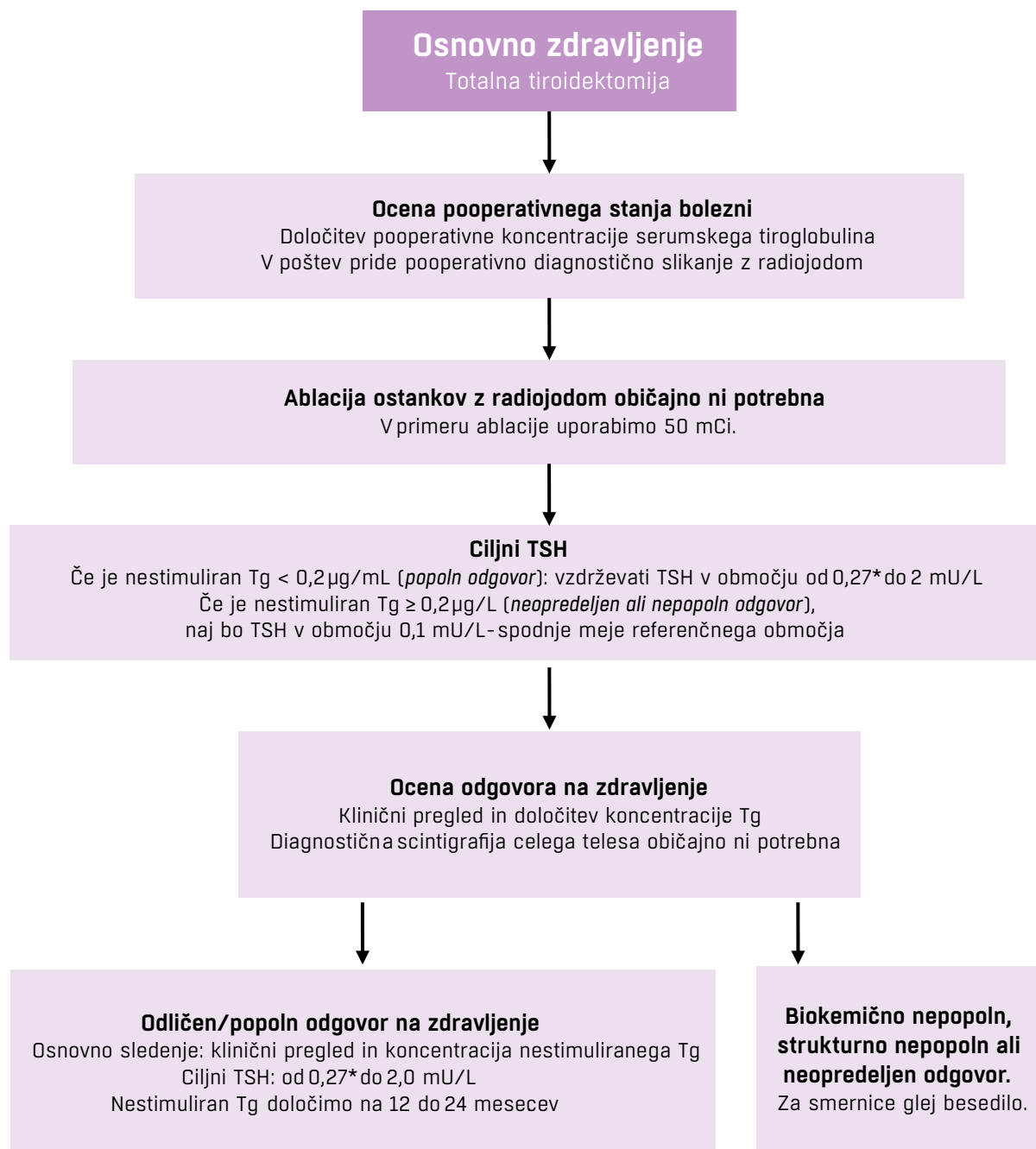
Prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Ivana Žagar, dr. med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

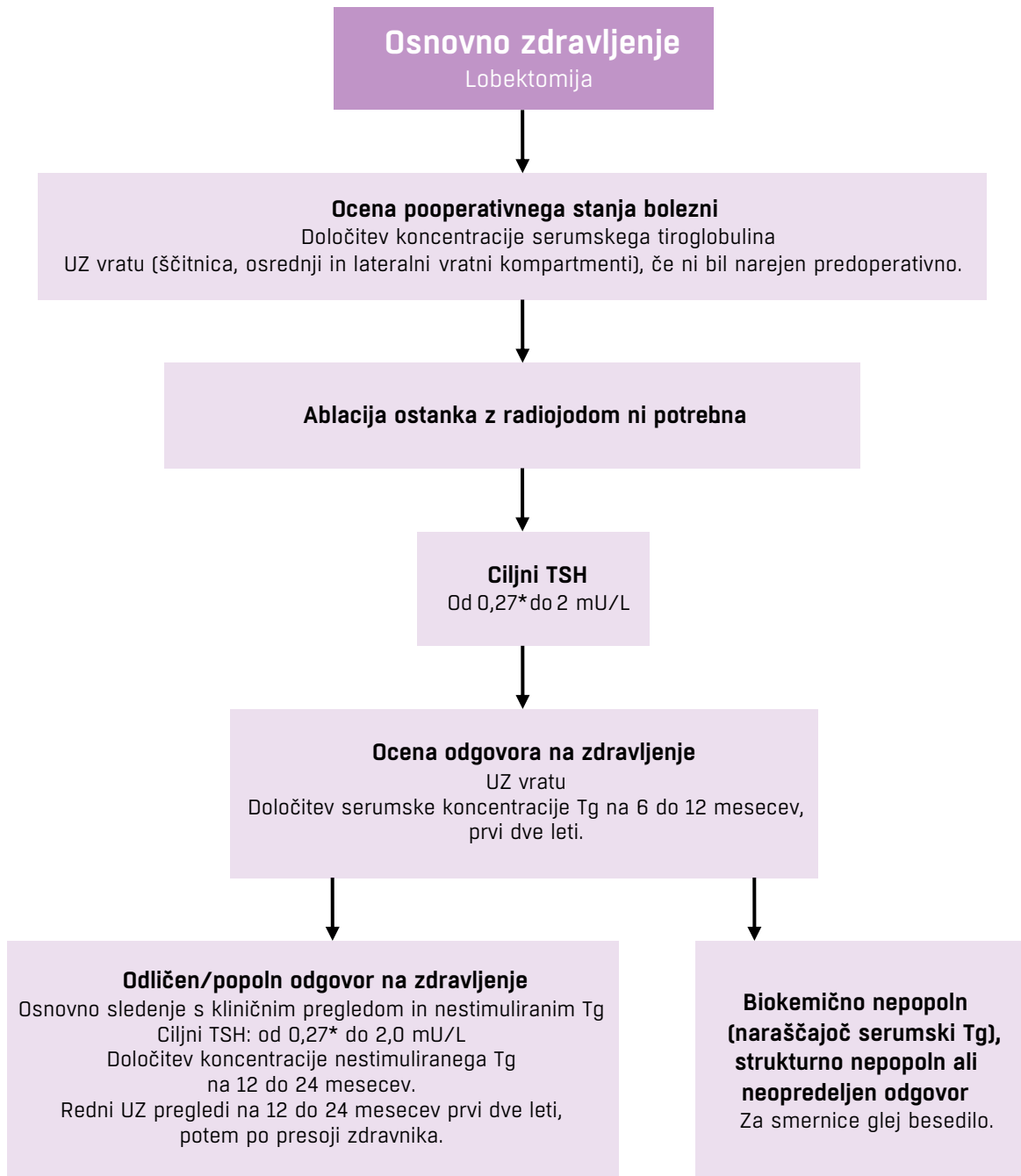
Slika 1: Algoritem za opredelitev nodusa v ščitnici temelji na UZ-značilnostih in izvidu aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI)



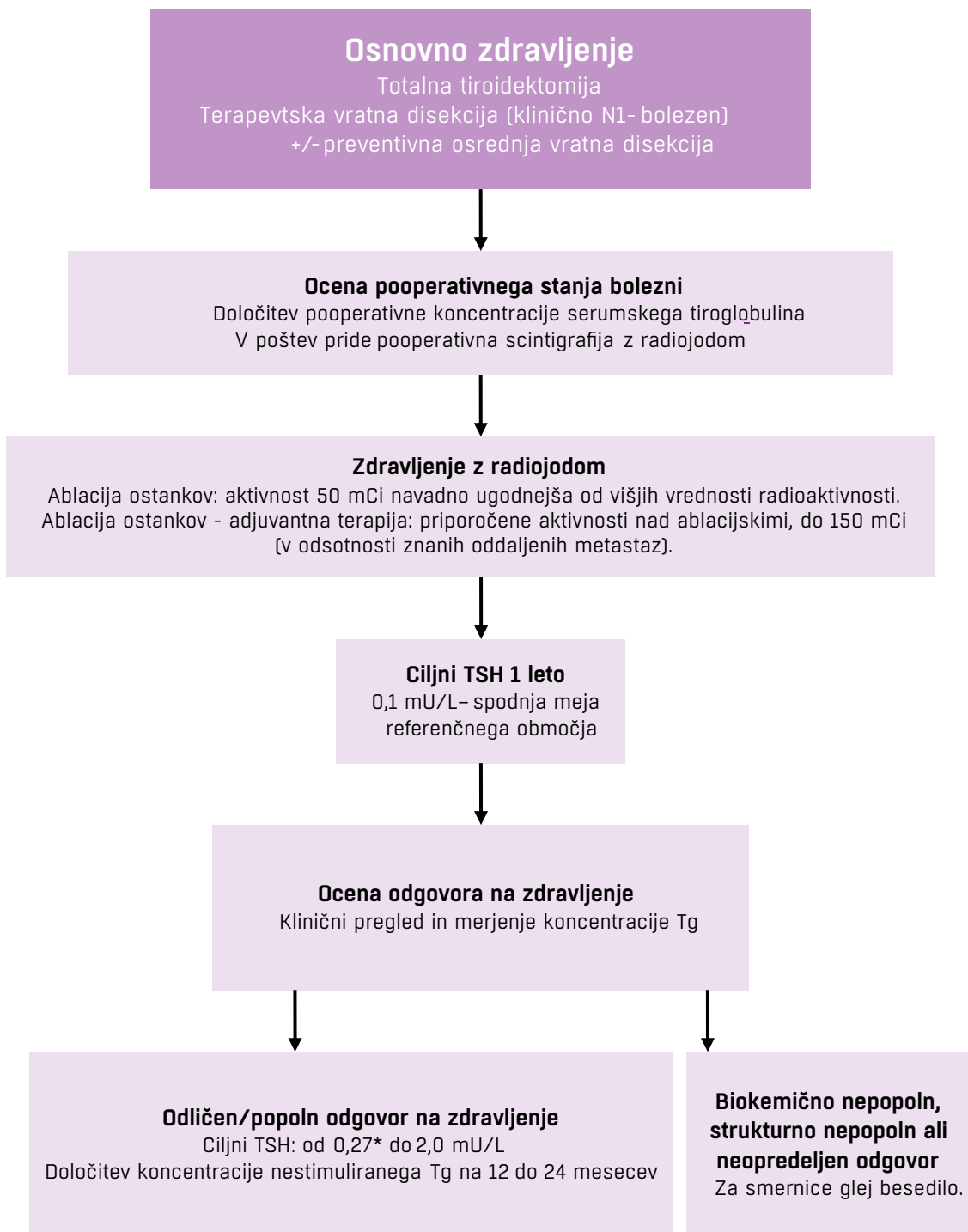
Slika 2: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



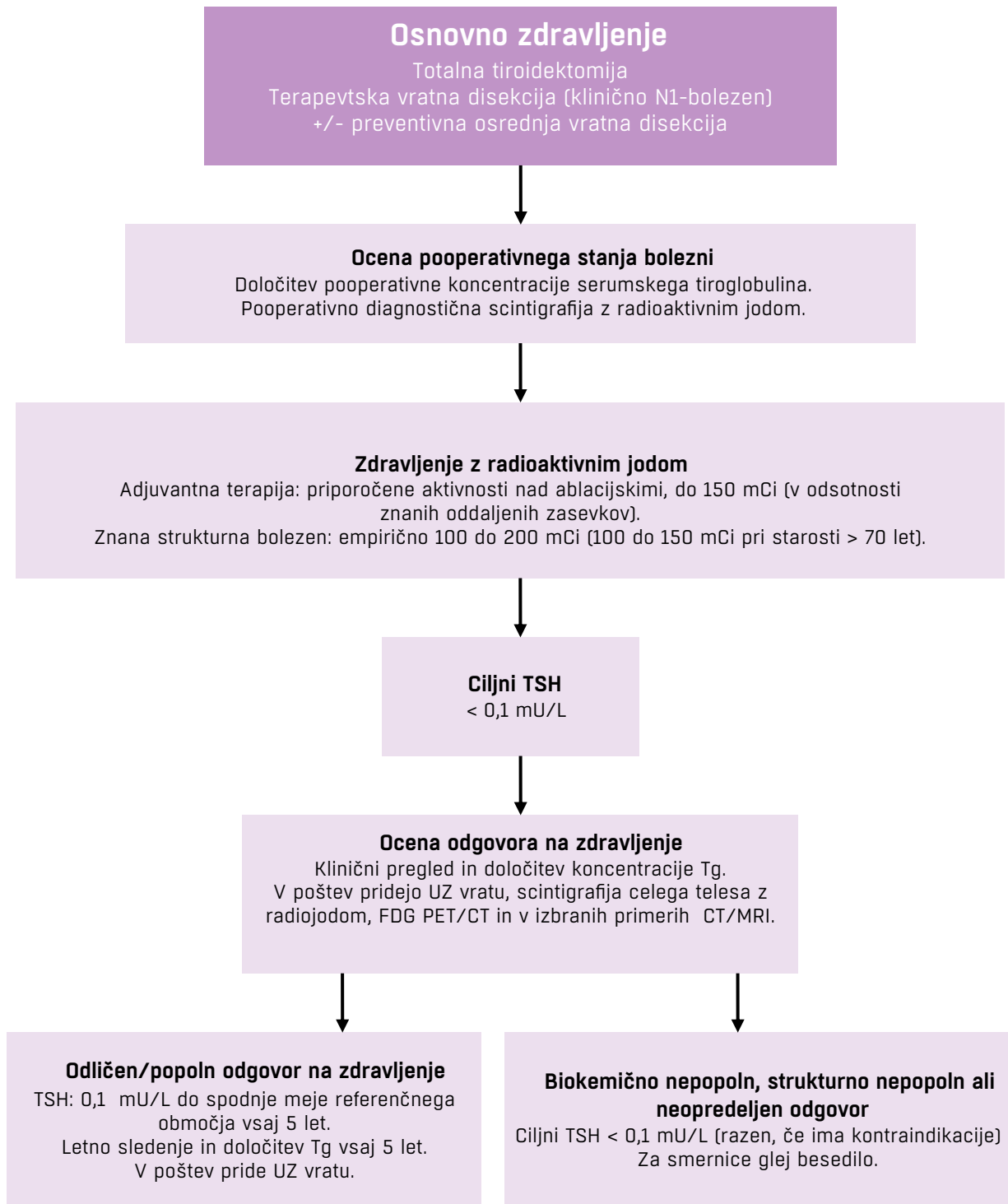
Slika 3: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po lobektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 4: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 5: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji in brez ostanka tumorja na vratu



Slovenske smernice sistemskega zdravljenja pljučnega raka 2017

Lung cancer- Slovenian clinical practice guidelines in systemic treatment 2017

Mojca Unk¹, Katja Mohorčič², Ilonka Osrajnik³, Tanja Čufer²

¹ Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

POVZETEK

Rak pljuč je najbolj pogost rak (če upoštevamo nemelanocitni rak kože) in smrt zaradi raka pljuč je najbolj pogost vzrok smrti zaradi raka na svetu. V Sloveniji je po pogostosti na 4. Mestu in najbolj pogost vzrok smrti zaradi raka. Slabo preživetje bolnikov z rakom pljuč (5 letno srednje preživetje je okoli 12 %) v preteklosti se z uporabo novih sistemskih zdravljen v zadnjem času izboljšuje.

Sistemsko zdravljenje je pomemben del zdravljenja raka pljuč v vseh stadijih bolezni in pri vseh patohistoloških podtipih. Sistemsko zdravljenje na osnovi platine po operaciji v sklopu adjuvantnega zdravljenja se priporoča pri večini bolnikov. Kemoterapija se uporablja sočasno s radioterapijo pri lokalno napredovali bolezni. Sistemsko zdravljenje je osnova zdravljenja razširjene bolezni. Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od patohistološkega podtipa, molekularne analize, starosti, splošnega stanja zmogljivosti, sočasnih obolenj in bolnikovih želja. Sistemska terapijo naj bi prejeli vsi bolniki z razširjeno boleznijo s PS 0-2. Zaželeno je, da se način zdravljenja določi na multidisciplinarnem konziliju, izvaja pa specialist internist onkolog, z znanjem in izkušnjami glede sistemske terapije.

Slovenske smernice obravnave pljučnega raka so bile zadnjič objavljene leta 2006. V pripravi so nove celostne smernice obravnave raka pljuč v Sloveniji. V članku predstavljamo posodobljene smernice sistemskega zdravljenja, ki so plod sodelovanja strokovnjakov treh ustanov, ki se ukvarjajo s sistemskim zdravljenjem raka pljuč v Sloveniji: Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetna klinika Golnik in Univerzitetni klinični center Maribor.

Ključne besede: rak pljuč, smernice, sistemsko zdravljenje

ABSTRACT

Primary lung cancer is the most common malignancy after non-melanocytic skin cancer, and deaths from lung cancer exceed those from any other malignancy worldwide. In Slovenia, it is the fourth most common cancer in males and in females, and the leading cause of death due to cancer. The historically poor survival rates of lung cancer patients (5-year relative survival of approx. 12 %) are improving, mainly due to the introduction of novel systemic therapies in the treatment algorithms.

Systemic treatment is an important part of treatment in all stages of the disease as well as in all pathohistological subtypes of lung cancer. In operable disease, adjuvant systemic therapy with platinum-based schemas is recommended for a vast majority of patients. In locoregional disease, chemotherapy is used as concomitant with radiotherapy. Systemic treatment is the cornerstone of treatment in metastatic disease. The treatment strategy should take into account factors like histology, molecular pathology, age, PS, co-morbidities and the patient's preferences. Systemic therapy should be considered in all stage IV patients with PS 0-2. Treatment decisions should ideally be discussed within a multidisciplinary tumor board, while the systemic treatment has to be performed by a specialist highly educated and skilled in systemic treatment of cancer.

Slovenian guidelines for diagnosis, treatment and follow up were last published in 2006. In near future, a new, updated version will be published. Hereby, we only present the updated guidelines for systemic treatment. These guidelines were developed in a collaboration of the specialists from three institutions: Institute of Oncology Ljubljana, University Clinic Golnik, and University Clinical Centre Maribor.

Key words: lung cancer, guidelines, systemic treatment

UVOD

Rak pljuč je danes že najpogostejši rak in tudi najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu. V Sloveniji je rak pljuč na četrtem mestu po pogostosti in na prvem mestu po vzroku smrti zaradi raka. Incidenca raka pljuč pri moških je v blagem upadu, pri ženskah je v porastu. Glede na ta gibanja žal v naslednjih letih ni pričakovati upada števila obolelih. Ker je rak pljuč praviloma biološko zelo maligni rak, ki hitro raste in zaseva, ga tako po svetu kot pri nas pri skoraj treh četrtinah obolelih odkrijemo v lokalno-napredovalnem ali razsejanem anatomskem stadiju bolezni.

Sistemska zdravljenje raka pljuč se vpleta v zdravljenje vseh stadijev kot tudi vseh patohistoloških vrst raka pljuč. V primeru operabilnega raka pljuč se uporablja dopolnilno sistemska zdravljenje, v primeru lokalno napredovale bolezni se sistemska kemoterapija uporabi sočasno z obsevanjem, v primeru najpogostejše diagnosticiranega, razsejanega raka pljuč, je sistemska zdravljenje temeljno zdravljenje raka pljuč. Žal do preloma stoletja nismo imeli res učinkovitega sistema zdravljenja raka pljuč. Zdravljenje s kemoterapijo, ki je bila do pred nekaj leti edina možnost sistema zdravljenja raka pljuč, ima pri raku pljuč dokaj omejen učinek v smislu podaljšanja življenja in zmanjšanja simptomov te težke bolezni. Temu primerno so bila 5-letna preživetja bolnikov z rakom pljuč pregovorno slaba in so se gibala okoli 12 %.

Na prelomu stoletja je prišlo do pomembnih novih spoznanj o molekularni biologiji raka pljuč, ki so vodila do pomembnega napredka v zdravljenju raka pljuč. Predvsem pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP) so bili razpoznani molekularni označevalci, genetske spremembe tumorja, ki so bile dobra tarča za razvoj novih, učinkovitih tarčnih zdravil za raka pljuč. Tako danes ob postavitvi diagnoze v vzorcu tumorja rutinsko določamo mutacije gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) ter genske prerazporeditve receptorskih molekul s tirozin kinazno aktivnostjo ALK in ROS1 pri vseh bolnikih z neploščatoceličnim rakom pljuč (NDRP), na zahtevo lečečega onkologa pa tudi pri drugih NDRP. Bolniki s temi genetskimi spremembami danes prejmejo od kemoterapije veliko bolj učinkovito in manj toksično zdravljenje s tarčnimi zdravili, tki. proti EGFR, proti ALK ali proti ROS1 usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). Tudi zdravljenje s kemoterapijo se je dodatno individualiziralo, uvedena je bila vzdrževalna kemoterapija in kemoterapija s pemetreksedom, ki je indicirana samo za žlezni rak pljuč, pri katerem ima zaradi biologije tega raka boljši učinek. Številne od teh novosti so bistveno spremenile možnosti sistema zdravljenja raka pljuč in danes že nudijo določenim bolnikom možnost učinkovitejšega, individualiziranega sistema zdravljenja raka pljuč in značilno daljša ter bolj kakovostna preživetja.

V zadnjih dveh letih je bila v sistemska zdravljenje raka pljuč uvedena še nova vrsta sistema zdravljenja raka, in sicer imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Glede na to, da ima rak pljuč kot kadilski rak veliko mutacij, se je po pričakovanju prav pri raku pljuč imunoterapija izkazala za eno najbolj učinkovitih terapij. Najprej je bila uvedena v drugi red zdravljenja raka pljuč, zelo hitro pa prehaja tudi v prvi red. Vsa nova spoznanja na področju individualiziranega zdravljenja raka pljuč, molekularne biologije raka pljuč in imunoterapije praktično vsakodnevno prinašajo nove izzive v sistemske zdravljenju te, v prejšnjem stoletju, slabo obvladane bolezni. Preživetja obolelih za rakom pljuč, zlasti z NDRP, se temu primerno izboljšujejo. Natančno sistemska zdravljenje in njegovo prilagajanje spremembam molekularnih označevalcev raka pljuč, ki jih ugotavljamo s preiskovanjem cirkulirajoče tumorske DNK v bolnikovi krvi, pa prinaša velik izziv za tesno sodelovanje lečečega onkologa in patologa

pri uspešnem sistemske zdravljenju raka pljuč in tlakuje pot preciznemu zdravljenju raka.

Danes je prav rak pljuč tisti, ki zahteva skoraj vsakodnevno spremljanje novosti v sistemske zdravljenju tega raka in sprotno uvajanje teh novosti v vsakodnevno klinično prakso, če želimo, da se bodo preživetja slovenskih bolnikov z rakom pljuč izboljševala v enakem obsegu kot drugje v razvitem svetu. Slovenske smernice za celostno obravnavo bolnikov z rakom pljuč so bile v Sloveniji zadnjič objavljene leta 2006. Na enem mestu so bile objavljene smernice od diagnostike do zdravljenja. V pripravi so nove celostne smernice obravnave raka pljuč v Sloveniji, zahteva pa tako obsežno delo veliko časa in naporov. Hiter napredek na področju sistema zdravljenja raka pljuč pa terja čim prejšnjo objavo posodobljenih smernic sistema zdravljenja raka. Zato smernice sistema zdravljenja raka pljuč objavljamo vnaprej v Onkologiji. Glede na hiter napredek sistema zdravljenja raka pljuč pa jih bo pred ponovno objavo v okviru celostnih smernic zagotovo treba že posodobiti.

Nove smernice o sistemske zdravljenju so plod sodelovanja strokovnjakov treh ustanov, ki se ukvarjajo s sistemskim zdravljenjem raka pljuč v Sloveniji: Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetna klinika Golnik in Univerzitetni klinični center Maribor. Obsegajo priporočeno dopolnilno in sistemska zdravljenje razsejanega raka pljuč. Kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo lokalno napredovalega raka pljuč je predmet drugega dela celotnih smernic.

Smernice o sistemske zdravljenju so razdeljene v več poglavij, vsako od poglavij pa ima dva dela. V prvem delu je na kratko predstavljeno z dokazi podprto zdravljenje posameznega podtipa pljučnega raka, čemur sledi povzetek priporočil zdravljenja. Na koncu so predstavljeni algoritmi za hitrejšo in lažje odločanje. Priložena je še lestvica klinične učinkovitosti posameznega zdravljenja, prirejena po ESMO MCBS. Podrobne sheme sistema zdravljenja s priporočenimi odmerki in načinom aplikacije zdravil pa bodo predstavljene v celostnih smernicah.

SMERNICE SISTEMA ZDRAVLJENJA RAKA PLJUČ

1. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemska zdravljenje

- Dopolnilna kemoterapija (KT) na osnovi platine zmanjša tveganje smrti, pri bolnikih z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) po radikalni operaciji ali po radikalni operaciji in obsevanju, za okoli 5 %. To so potrdile tako individualne, prospektivne randomizirane klinične raziskave (RKR), kot tudi dve zaporedni metaanalizi (1).
- Izsledki RKR in metaanaliz so potrdili značilno dobrobit adjuvantne kemoterapije pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami in pri bolnikih s prvotnim tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let), PS (do 2) in patohistološki tip NDRP.
- Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. Pri adjuvantnem zdravljenju pa so bile preučevane tudi druge cisplatin vsebujoče kemoterapevtske sheme. Podanaliza velike prospektivne RKR je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in docetakselom, cisplatinom in gemcitabinom ter cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in vinorelbinom (2).
- Podatki o učinkovitosti in varnosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije v glavnem temeljijo na uporabi kemoterapije na osnovi cisplatina, medtem ko je za karboplatin zelo malo podatkov.

- Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize (3) prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDRP, in sicer za okoli 5 %.
- Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih z rakom pljuč (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itd.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije (4). Zato je treba tveganja in dobrobiti adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.
- Zaenkrat ni zanesljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantnega tarčnega zdravljenja ali adjuvantne imunoterapije pri raku pljuč. Zato se ta zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljajo, potekajo pa raziskave.
- Podatkov o učinkovitosti adjuvantne ali neoadjuvantne kemoterapije pri drobnoceličnem raku pljuč (DRP) ni. V primeru odkritja DRP v omejenem stadiju bolezni, se ta samo izjemoma zdravi z radikalno operacijo. Glede na agresivnost tega raka pa se po operaciji DRP vsekakor priporoča sistemska adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina.
- Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede OS v primerjavi s kombinacijo ciklofosfamid-epirubicin-vinkristin. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja (8).
- Kombinacija platine in irinotekana se pri belcih ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.
- Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne KT pri DRP. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje.
- Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s KT prvega reda ali neposredno po zaključku KT prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit KT drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugo linijo odgovori manj kot 20 % bolnikov, zato se KT drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča. Pri ostalih bolnikih je smiseln razmislek o KT drugega reda.
- Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih s PS 0-2, so pokazali enako učinkovitost, primerljiv odgovor na zdravljenje in primerljivo srednje preživetje med shemama, vendar manj sopojevov pri topotekanu (9). V ločeni raziskavi je bila tudi potrjena primerljiva učinkovitost topotekana per os ali parenteralno.

POVZETEK PRIPOROČIL

Dopolnilno (adjuvantno)/neoadjuvantno) sistemske zdravljenje

- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina se priporoča pri bolnikih z NDRP stadija I (v primeru tumorja ≥ 4 cm), stadija II in IIIA po 7. klasifikaciji.
- Priporočajo se 4 ciklusi KT s cisplatinom, v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom ali docetakselom pri ploščatoceličnem raku ali pa tudi s pemetreksedom pri neploščatoceličnem raku.
- V primeru kontraindikacije za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju I in II NDRP se zdi boljše izbira adjuvantna kemoterapija, pri stadiju IIIA pa neoadjuvantna KT.
- Pred odločitvijo o kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati mogoče dobrobiti in tveganja dopolnilne kemoterapije.
- V primeru radikalne operacije primarnega tumorja se pri bolnikih z DRP priporoča po operaciji kemoterapija s platino in etopozidom.

2. Sistemske zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč

- Dve metaanalizi sta pokazali boljše celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine (z ali brez etopozida) v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida (5, 6).
- Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (PFS, OS) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, medtem ko je karboplatin povezan z več mielotoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov (omejena bolezen, mladi bolniki), zato je zanje standard cisplatin/etopozid (7).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemske zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč

- Bolnikom z razsejanim DRP se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusi kemoterapije ali vzdrževalna KT se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosfamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma sheme cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- V primeru napredovanja bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku KT prvega reda, se KT drugega reda ne priporoča.
- Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali i. v. se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na KT prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključni KT.
- Pri bolnikih z razsejanim DRP, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka KT prvega reda, se lahko ponovno uporabi KT na osnovi platine.

3. Sistemske zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč

3.1 Sistemske zdravljenje razsejanega EGFR, ALK in ROS1 negativnega NDRP

- Zdravljenje s KT na osnovi platine podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDRP v dobri splošni kondiciji (PS 0-2). To so potrdile tako individualne raziskave kot tudi dve zaporedni metaanalizi (10). V skupini vseh bolnikov z NDRP je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, paklitaksel) (11). To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je

pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku pljuč (NPRP) (12).

- Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov je pokazala značilno boljše celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s cisplatinom, v primerjavi s karboplatinom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinacijo platine in še enega citostatika tretje generacije (13).
- Prospektivna klinična raziskava je pokazala večji delež odgovorov in primerljiva preživetja ob manjši nevtoksičnosti in manjši potrebi po premedikaciji z glukokortikoidi ob zdravljenju z nabpaklitakselom/karboplatinom v primerjavi s paklitaksel/karboplatin shemo. Večja učinkovitost je bila ugotovljena predvsem pri ploščatoceličnem raku pljuč (PRP) (14).
- Pri bolnikih z napredovalim NDRP, pri katerih bolezni napreduje po prvi liniji KT, zdravljenje s KT druge linije vodi v boljša preživetja. Za enako učinkoviti sta se v RKR izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom (15). Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri NPRP.
- Kombinirane sheme z več kot enim citostatikom v drugi liniji zdravljenja razsejanega NDRP po izsledku metanalize niso boljše od monokemoterapije (16).

3.1.1. Sistemsko zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega raka pljuč

- Velika prospektivna klinična raziskava (12) in tudi metaanaliza več raziskav sta pokazali večjo učinkovitost (značilno podaljšanje OS) kombinacije cisplatina s pemetreksedom v primerjavi s kombinacijami platine z gemcitabinom ali docetakselom pri bolnikih z razsejanim NPRP. Pomembno je vedeti, da je kombinacija s pemetreksedom v prospektivni RKR, ki je vključevala tudi bolnike s PRP, pri tem histološkem tipu vodila v slabša preživetja (12).
- Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah (17), ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah (18) vodil v značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti. Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z NPRP in PS 0-1. Razlog je v večjem tveganju krvavitev pri bolnikih s PRP, ki so pogosteje centralno ležeči, z vraščanjem v večje žile.
- Pri bolnikih z razsejanim NPRP je velika prospektivna raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s 4 cikli KT cisplatinom/pemetreksed nadaljevali z vzdrževalnim zdravljenjem s samo pemetreksedom (19).
- Dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu je v veliki prospektivni RKR pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč (20) ob samo nekoliko večji toksičnosti.
- Dodatek antiangiogenega zdravila proti VEGFR, usmerjenega monoklonalnega protitelesa ramucirumaba k docetakselu, je pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP, ne glede na histologijo, pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob dokaj povečani toksičnosti in posledično skromni klinični dobrobiti (21).

- V drugi liniji zdravljenja se je pri napredovalim NPRP izkazala za visoko učinkovito in razmeroma malo toksično tudi imunoterapija, in sicer zaenkrat imunoterapija z dvema zaviralcema kontrolnih točk (check-point inhibitorji, CPI), nivolumabom in pembrolizumabom. Raziskava faze 3 z nivolumabom je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z napredovalim NPRP (ne glede na PD-L1 izraženost), ki so prejeli nivolumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel (22). Raziskava faze 2/3 s pembrolizumabom, izvedena pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 $\geq 1\%$, je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi z docetakselom (23). Obe raziskavi sta pokazali, da je ob zdravljenju s CPI manj hujših neželenih učinkov v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

3.1.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega raka pljuč

- Izsledki randomizirane klinične raziskave so pokazali, da dodatek necitumumaba (proti EGFR usmerjeno protiteleso) k kemoterapiji cisplatin/gemcitabin v prvi liniji zdravljenja razsejanega PRP značilno podaljša celokupno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo (24). V retrospektivni analizi je bilo ugotovljeno, da imajo dobrobit od necitumumaba samo bolniki, ki jim z imunohistokemično metodo dokažemo izražanje EGFR na membrani rakavih celic.
- V drugi liniji zdravljenja je dodatek ramucirumaba k docetakselu značilno podaljšal celokupno preživetje glede na monokemoterapijo z docetakselom tudi bolnikom z razsejanim PRP, vendar je klinična dobrobit skromna (21).
- Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi v drugi liniji zdravljenja PRP. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja z 41-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ki so imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s platino, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom. Izražena PD-L1 ni vplivala na uspeh zdravljenja (25). Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom, izvedene samo pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 $\geq 1\%$, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki prejeli docetaksel (23).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK in ROS1 negativnega NDRP

- Bolnikom z razsejanim EGFR in ALK negativnim NDRP v dobrem stanju (PS 0-2) se priporoča KT na osnovi platine. Bolnikom s PRP se priporoča katerakoli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z NPRP ima prednost kemoterapija s platino in pemetreksedom. Pemetrekseda se pri PRP ne uporablja.
- Priporočeno je 4 do 6 ciklov kemoterapije. V primeru dosežene klinične dobrobiti se po 4 cikli platina/pemetreksed priporoča vzdrževalno zdravljenje s samo pemetreksedom.
- Ko ni kontraindikacije za cisplatin, se priporoča cisplatin. V primeru, da je cisplatin kontraindiciran, se ga lahko nadomesti s karboplatinom.

- Možna shema zdravljenja bolnikov z NDRP je tudi shema karboplatin/nabpaklitaksel, ki prihaja v poštev predvsem pri bolnikih z alergijo na paklitaksel in pri bolnikih, ki ne smejo prejeti večjih odmerkov glukokortikoidov.
- Pri bolnikih z NPRP in PS 0-1 se lahko v prvi liniji uporablja tudi zdravljenje s platina vsebujočo shemo, ki se ji doda bevacizumab.
- Dodatek necitumumaba k cisplatinu in gemcitabinu predstavlja možno zdravljenje pri bolnikih s PRP, ki imajo imunohistokemično dokazano izraženost EGFR.
- Bolnikom s PS 0-2 ob napredovanju boleznih ponudimo sistemsko zdravljenje druge linije.
- V drugi liniji zdravljenja lahko uporabimo ali samo docetaksel ali samo pemetreksed. Pemetreksed lahko uporabimo pri bolnikih z NPRP, ki niso že v prvi liniji prejeli pemetrekseda.
- Polikemoterapija se v drugi liniji zdravljenja NDRP ne priporoča.
- Dodatek nintedaniba k samo docetakselu se v drugi liniji zdravljenja priporoča pri vseh bolnikih z adenokarcinomom, ki nimajo kontraindikacij za antiangiogeno zdravljenje. Dodatek ramucirumaba k docetakselu se lahko uporabi pri bolnikih z NDRP v primeru, ko ne obstajajo kontraindikacije za ramucirumab.
- Zdravljenje z nivolumabom je prednostno pred zdravljenjem s samo docetakselom pri bolnikih s NDRP, ne glede na izraženost PD-L1. Za zdravljenjem z nivolumabom ni treba določiti izraženosti PD-L1.
- V drugi liniji zdravljenja se v primeru imunohistokemično dokazane izraženosti PD-L1 v tumorskih celicah (> 1%) priporoča pri NDRP imunoterapija s pembrolizumabom. Pembrolizumab se je izkazal za izredno učinkovitega predvsem pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 v tumorskih celicah (> 50%) in ima pri teh bolnikih nesporno prednost pred docetakselom.

3.2 Sistemsko zdravljenje razsejanega EGF, ALK ali ROSI pozitivnega NDRP

- Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja napredovalnega in razsejanega NDRP je nujno določiti status prediktivnih molekularnih označevalcev v vzorcu tumorskega tkiva (EGFR, ALK, ROSI). Za bolnike z NPRP se priporoča status določiti refleksno, to je brez posebnega naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika ob postavitvi diagnoze in mora biti naveden v izvidu patohistološke preiskave. Za bolnike s PRP se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustreznih kliničnih indikacijah, npr. pri nekadilcu (26).
- Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom se je v prvi liniji zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v 7 velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitev srednjega PFS v primerjavi s KT na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev. Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94% bolnikov prejelo takoj po progresu na KT zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS (27).

- Skupna analiza dveh raziskav afatiniba proti KT v prvi liniji zdravljenja je edina pokazala tudi značilno podaljšanje OS v prid EGFR TKI afatiniba, in sicer pri bolnikih z eno od dveh najpogostejših mutacij EGFR, delecije v eksonu 19 (28).
- Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvi liniji zdravljenja je v dveh kliničnih raziskavah faze 2 pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljšega PFS v primerjavi s samo erlotinibom (29, 30).
- Pri zdravljenju z EGFR TKI se razvije odpornost. Najpogostejši vzrok (okoli 60% bolnikov) je pojav rezistenčne mutacije EGFR, T790M, ki jo lahko dokažemo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka ali v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK). Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z za mutacijo specifičnim EGFR TKI, osimertinibom. Z osimertinibom je mogoče ponovno doseči odgovor pri okoli 60% bolnikov s srednjim časom do napredovanja boleznih okoli 9 mesecev (31). Osimertinib zelo dobro prehaja tudi skozi hemato-encefalno bariero in deluje na zasevke v CZS, ki so pogosto prisotni pri EGFR-pozitivnem NDRP.
- Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit prve (32) ali druge linije zdravljenja z ALK TKI krizotinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDRP. V raziskavi prve linije zdravljenja s krizotinibom proti KT na osnovi platine je na krizotinib odgovorilo kar 74% bolnikov. Tveganje napredovanja boleznih ali smrti je bilo ob zdravljenju s krizotinibom kar za 55% manjše v primerjavi s platino vsebujočo kemoterapijo (32).
- Ob zdravljenju z ALK TKI pride do napredovanja boleznih. Rezistenca se večinoma pojavi po približno letu dni in je posledica pojava novih mutacij ALK. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva na ALK TKI nove generacije.
- Dve raziskavi faze 1 sta pokazali visoko učinkovitost ALK TKI nove generacije ceritiniba. Pri bolnikih, katerih bolezen je napredovala ob zdravljenju s krizotinibom (33), je bilo okoli 60% odgovorov in ugotovljeno srednje preživetje brez progressa 6,9 meseca. Tudi raziskava faze 3 je potrdila prednost ceritiniba proti kemoterapiji pri bolnikih, predhodno zdravljenih s krizotinibom. Prednost ceritiniba in še drugih zdravil nove generacije ALK TKI, kot je alektinib, je tudi dober prehod teh zdravil preko hemato-encefalne bariere in visoka učinkovitost v CZS, kjer so pri ALK pozitivnih bolnikih zelo pogosti zasevki.
- Pri bolnikih z napredovanjem boleznih samo v CZS ali v nadledvični žlezi je smiselno, po podatkih prospektivne observacijske raziskave, tudi obsevanje zasevkov in nadaljevanje zdravljenja z istim EGFR TKI. Enako velja v primeru oligometastatskega progressa ob zdravljenju z inicialnim ALK TKI (34).
- Prospektivna klinična raziskava razširjene faze I in kohortna evropska raziskava sta, pri sicer redkih bolnikih z ROSI pozitivnim rakom pljuč, potrdili zelo veliko učinkovitost krizotiniba. Na zdravljenje je odgovorilo 72% oziroma 80% bolnikov. V prospektivni raziskavi je bil srednji čas do napredovanja boleznih kar 19 mesecev (35).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK ali ROSI pozitivnega NDRP

- Pri vseh bolnikih z EGFR pozitivnim, razsejanim NDRP se, ne glede na stanje zmogljivosti (PS) v prvem zdravljenju, priporoča zdravljenje z EGFR TKI (afatinibom, erlotinibom ali gefitinibom).

- V primeru, da EGFR-pozitivni bolnik iz nekega razloga v prvem zdravljenju vseeno prejeme KT, se pri vseh bolnikih po zaključeni KT priporoča t. i. vzdrževalno zdravljenje z EGFR TKI.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na prvi EGFR TKI se priporoča odvzem krvi in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. V primeru, da je test negativen, se priporoča ponoven odvzem tumorskega tkiva za določitev mutacije T790.
- V primeru dokazane rezistenčne mutacije T790 se priporoča zdravljenje z osimertinibom, sicer pa kemoterapija na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporoča.
- Pri vseh bolnikih z ALK-pozitivnim razsejanim NDRP se ne glede na PS v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom.
- V primeru, da ALK-pozitivni bolnik iz kateregakoli razloga v prvem zdravljenju prejme KT, se zdravljenje s krizotinibom priporoča v drugi liniji.
- Pri vseh bolnikih z napredovanjem bolezni ob zdravljenju s krizotinibom se priporoča zdravljenje s ceritinibom. V razvoju in tik pred uporabo so že druga proti ALK usmerjena zdravila nove generacije, kot je alektinib.
- Pri vseh bolnikih z ROS1 pozitivnim razsejanim NDRP se ne glede na PS v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom.
- V primeru oligometastatskega progressa (predvsem v ČŽS ali nadledvičnici) se lahko, ob progressu na prvo EGFR ali ALK usmerjeno zdravljenje, nadaljuje z enakim zdravljenjem in oligometastatsko lezijo obseva.

4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim rakom pljuč

4.1. Sistemsko zdravljenje starostnikov

- Številne raziskave so potrdile dobrobit zdravljenja z monokemoterapijo pri starostnikih z napredovalim NDRP v PS 0-2. Dve metaanalizi pa sta pokazali boljši odgovor na zdravljenje s kemoterapevtskim dvojčkom v primerjavi z monokemoterapijo, ena pa tudi boljše celokupno preživetje, in sicer v primeru zdravljenja s platino vsebujočimi shemami (36).
- Kemoterapija z dvojčkom je bolj toksična od monokemoterapije, prednjači febrilna nevtropenija in s sepo povezana smrt.
- Pri starostnikih se pred uvedbo sistema zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, komorbidnosti, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti) (37).
- Učinkovitost proti EGFR ali ALK TKI pri starostnikih je primerljiva učinkovitosti teh ?? zdravljenje pri mlajših.

4.2. Sistemsko zdravljenje bolnikov s PS ≥ 2

- Pri bolnikih s PS 2 je kemoterapija v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo v več individualnih raziskavah vodila v podaljšanje preživetja in izboljšano kakovost življenja. Metaanaliza je pokazala večji delež odgovorov in boljše preživetje pri

bolnikih, zdravljenih z dvojčkom na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo kljub pričakovani večji toksičnosti (38).

- Pri določenih bolnikih je slab PS posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja.
- Podatkov o učinkovitosti in varnosti KT pri bolnikih v PS 3-4 ni na voljo. Tarčna zdravila pa se lahko varno uporabijo tudi pri bolnikih v PS >2 (39).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje starostnikov in sistemsko zdravljenje bolnikov s PS ≥ 2

- Pri bolnikih starih starejših od 70 let s PS 0-2 in ustreznim delovanjem notranjih organov, brez pomembnih sočasnih internističnih obolenj, je priporočena kemoterapija z dvojčkom na osnovi platine. Bolnike, ki niso primerni za kemoterapevtski dvojček, zdravimo z monokemoterapijo.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.
- Pri izbranih bolnikih s PS 2 prihaja v poštev kemoterapevtski dvojček na osnovi platine, po možnosti s karboplatinom, pri ostalih pa monokemoterapija.
- Pri bolnikih s PS 3-4 se zdravljenje s kemoterapijo ne priporoča, medtem ko pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ni omejitev glede na starost ali PS.
- Vedno pa je treba, tako pri starostnikih kot tudi pri bolnikih v slabem PS, zdravljenje s kemoterapijo zelo skrbno pretehtati, načrtovati in voditi.

5. Splošni principi sistema zdravljenja napredovalnega raka pljuč

- Prenehanje kajenja pri bolnikih z rakom pljuč lahko izboljša izhod zdravljenja. Kajenje lahko negativno vpliva na učinkovitost sistema zdravljenja (40).
- Paliativno zdravljenje samo ali dodano k specifični onkološki terapiji zmanjša simptome bolezni, izboljša kakovost življenja in izboljša celokupno preživetje bolnikov z razsejanim rakom pljuč (41).
- Izvajanje sistema zdravljenja s strani za to usposobljenega specialista izboljša izhode zdravljenja (42).

POVZETEK PRIPOROČIL

Splošni načini sistema zdravljenja raka pljuč

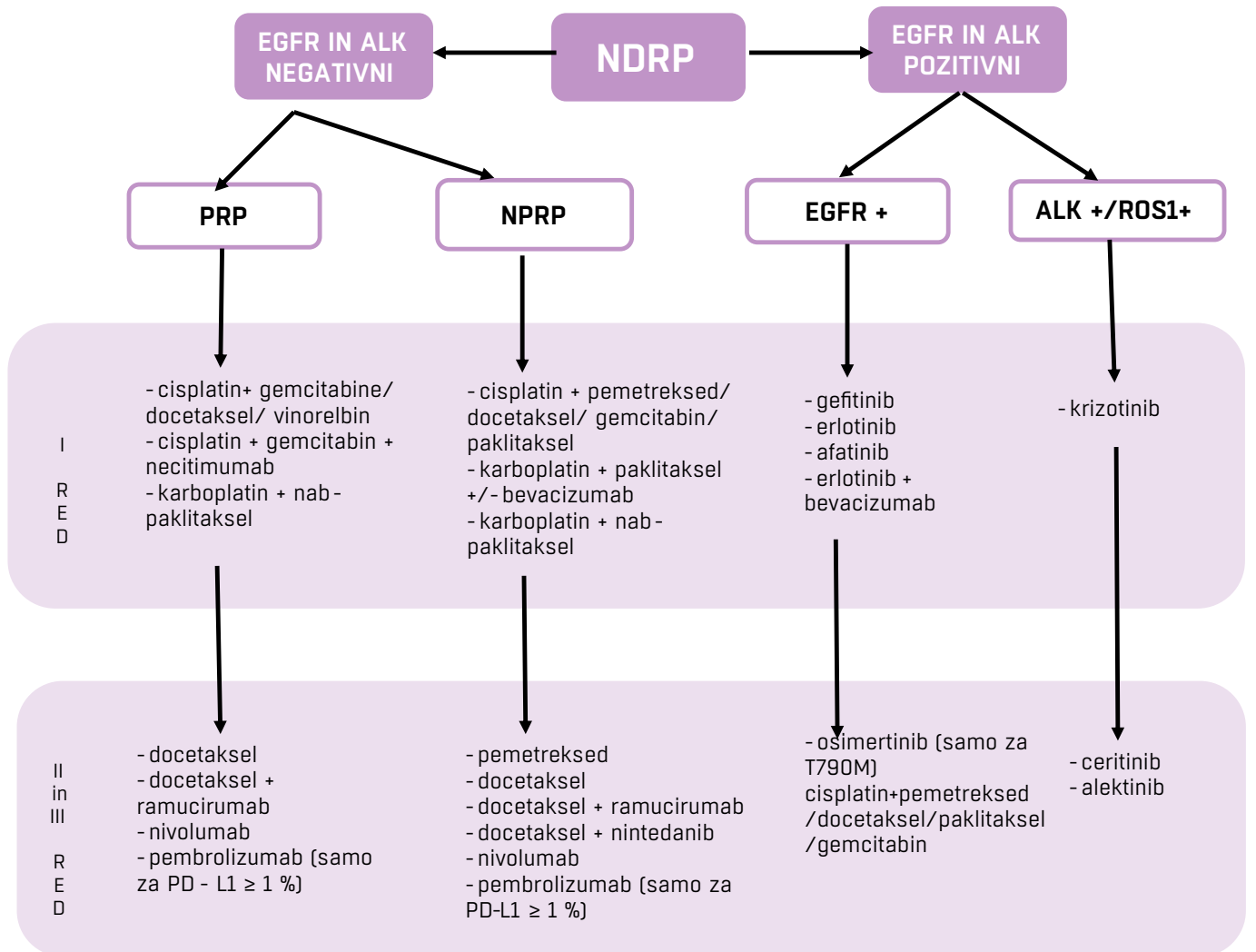
- Bolnikom se v kateremkoli stadiju raka pljuč priporoča prenehanje kajenja.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP se, ne glede na specifično zdravljenje, priporoča t. i. zgodnja paliativna oskrba.
- Sistemsko zdravljenje izvaja samo specialist z izkazanim znanjem in izkušnjami na področju sistema zdravljenja raka. Priporočene sheme sistema zdravljenja so samo okvirni napotek za odmerke in kombinacije zdravil, vsak specialist osebno odgovarja za uporabljeno shemo.

6. Lestvica klinične učinkovitosti zdravljenj pri raku pljuč (prirejeno po ESMO - MCBS) (43, 44)

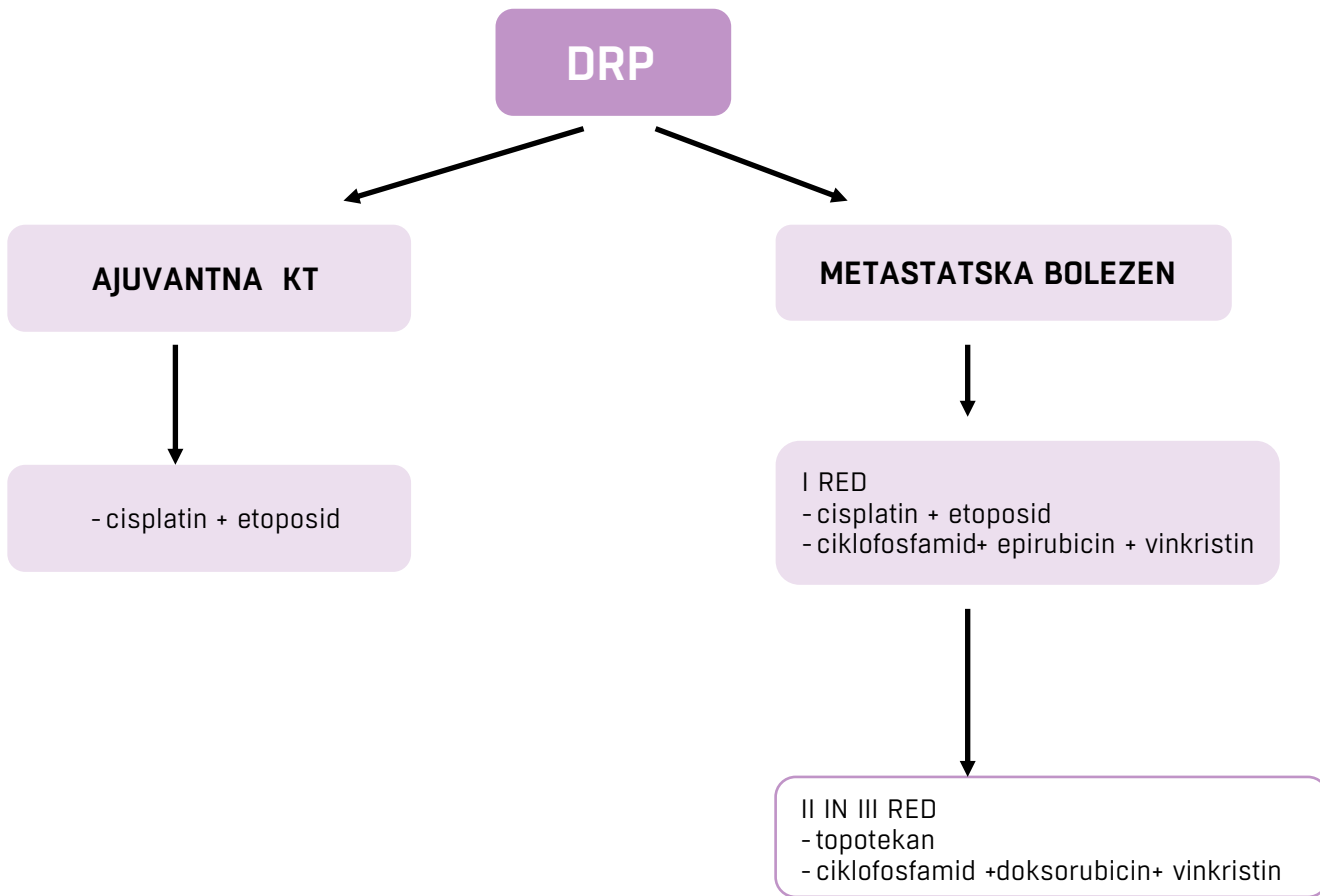
Schema zdravljenja	Raziskava	Kontrola	Dobrobit (meseči)	Stopnja po MCBS
pembrolizumab (PD-L1 nad 50 %)	KEYNOTE-010 (23)	docetaksel	OS 6,7 m	5
nivolumab	CheckMate 017 (25)	docetaksel	OS 3,2 m	5
nivolumab	CheckMate 057 (22)	docetaksel	OS 2,8 m	5
erlotinib	Optimal/CTONG0802 (27) Eurtac (27)	karboplatin-gemcitabin platina dvojček	PFS 8,5 m PFS 4,5 m	4 4
gefitinib	IPASS (27)	karboplatin-paklitaksel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 (27)	pemetreksed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 (32) PROFILE 1007 (45)	pemetreksed-cisplatin pemetreksed ali docetaksel	PFS 3,9 m PFS 4,7 m	4 4
pemetreksed-cisplatin	Scagliotti JCO 2008 (12)	gemcitabin-cisplatin	OS 1,4 m	4
paliativno zdravljenje-kemoterapija	Temel NEJM 2010 (41)	kemoterapija	OS 2,7 m	4
pembrolizumab (PD-L1nad 1 %)	KEYNOTE-010 (23)	docetaksel	OS 1,9 m	3
bevacizumab-erlotinib	J025567 (29,30)	erlotinib	PFS 6,3 m	2
bevacizumab-karboplatin-paklitaksel	Sandler NEJM 2006 (46)	karboplatin-paklitaksel	OS 2,0 m	2
nintedanib-docetaksel	LUME-Lung1 (20)	docetaksel	OS 2,0m	2
necitumumab-gemcitabin-cisplatin	SQUIRE (24)	gemcitabin-cisplatin	OS 1,6 m	1
ramucirumab-docetaksel	REVEL (21)	docetaksel	OS 1,4 m	1

*PFS - čas do napredovanja bolezni; °OS - celokupno preživetje

I. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)
 PRP - ploščatocelični rak pljuč; NPRP - neploščatocelični rak pljuč



2. Algoritem sistemskega zdravljenja drobnoceličnega raka pljuč (DRP)



LITERATURA

1. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1267–77.
2. Wakelle A, Eleanor Dahlberg S, M. Keller S et al. Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC- Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 8507): E1505.
3. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1267–77.
4. Petrelli F, Barni S, Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol* 2013; 30 (3): 641.
5. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83 (1): 8–15.
6. Mascoux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30 (1): 23–36.
7. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1692–8.
8. Sundstrøm SI, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (24): 4665–72.
9. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (2): 658–67.
10. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4617–25.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92–8.
12. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3543–51.
13. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (11): 847–57.
14. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (17): 2055–62.
15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589–97.
16. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836–43.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (19): 2197–204.
18. Soria JC, Mauguen A, Reck M et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20–30.
19. 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; 31 (23): 2895–902.
20. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 143–55.
21. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 84 (9944): 665–73.
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1627–39.
23. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1540–50.
24. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (7): 763.
25. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 123–135.

26. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guideline from CAP, IASLC and AMP. *Arch Pathol Lab Med* 2013 doi:10.5858/arpa.2012-0720-OA.
27. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Exper Rev Anticancer Ther* 2014; 14 (10): 1189–203.
28. Yang JCH, Wu YL, Shuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16 (2): 141–151.
29. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1236–44.
30. Stahel R, Dafni U, Gautschi O et al. A phase II trial of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790 M mutation. The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) and the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) BELIEF trial. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl.6): abstr 3BA.
31. Mitsudomi T, Tsai CM, Sheperd FA et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (Suppl.2): S320.
32. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2167–77.
33. Kim DW, Mehra R, Tan DS et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 452–63.
34. Weickhardt aj, Scheier B, Burke JM et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (12): 1807–14.
35. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963–71.
36. Qi WX, Tang L, He AN et al. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477–485.
37. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1824–31.
38. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95 (3): 306–17.
39. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27 (9): 1394–400.
40. Baser S, Shannon VR, Eapen GA et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130 (6): 1784–90.
41. Temel S, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–42.
42. Čufer T. *Onkologija* 2000; 4(1): 31–4.
43. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1547–73.
44. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): 1–27.
45. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385–94.
46. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542–50.

ZAHVALE

Iskrena zahvala prim. Izidorju Kernu, dr. med., za sodelovanje pri oblikovanju uvodnih misli k smernicam in za kritičen pregled smernic.

Zahvaljujemo se tudi specializantkama internistične onkologije, Nežki Hribernik, dr. med., in Mariji Ivanovič, dr. med., za sodelovanje pri pripravi gradiva.

Druga šola pljučnega raka

Karmen Stanič¹, Martina Vrankar¹

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Združenje za radioterapijo in onkologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana (OI) sta 30.9.2016 na OI organizirala enodnevno šolo pljučnega raka, namenjeno sodelovanju različnih zdravstvenih delavcev, ki se srečujejo in sodelujejo pri zdravljenju te težke bolezni. Preko sto udeležencem je predavalo kar 21 strokovnjakov iz različnih področij.

Vse udeležence je na začetku pozdravila generalna direktorica inštituta ga. Zlata Štiblar Kisić, ki je poudarila pomen takšnih srečanj in nam zaželela uspešno strokovno delo. Uvodno predavanje strokovnega direktorja doc. dr. Viljema Kovača, dr. med., ki je predstavil breme pljučnega raka kot nacionalni problem, je temeljilo ne le na statističnih in epidemioloških podatkih, pač pa tudi na dolgoletnih lastnih izkušnjah, ki jih je pridobil ravno pri zdravljenju tumorjev prsnih organov. Več kot polovico porasta incidence raka lahko pripišemo staranju prebivalstva, vendar je pri pljučnem raku glavni etiološki dejavnik aktivno kajenje tobaka. Slednje poveča tveganje za nastanek pljučnega raka za 8 do 30-krat. Tveganje je odvisno od količine pokajenih cigaret in je večje pri tistih, ki so s kajenjem začeli v zgodnji mladosti. Ženske so začele množično kaditi kasneje kot moški in ker se nevarnost za pojav raka pljuč pri kadilcih viša tako z dnevnim številom pokajenih cigaret kot tudi s trajanjem kajenja, tudi porast raka pri ženskah beležimo kasneje kot pri moških. Po prenehanju kajenja se nevarnost za pojav raka pljuč prične nižati in doseže raven nekadilcev šele po približno 10-15 letih.

Podrobno je o uporabi in ukrepih za zmanjševanje porabe tobačnih in povezanih izdelkov spregovorila Helena Koprivnikar, dr. med. iz Nacionalnega inštituta za javno zdravje. Kajenje tobaka, ki je vodilni preprečljivi vzrok smrti v svetu, pripisujemo v Sloveniji 19 % smrti pri Slovencih, starih 30 let ali več (27 % pri moških in 11 % pri ženskah). Kajenje povzroča 21 % smrti zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni in kar četrtina smrti se zgodi pred 60. letom starosti. V Sloveniji kadi vsak četrti prebivalec star 15 let ali več. Zaskrbljujoče je, da je okoli dve tretjini prebivalcev Slovenije, starih 35–44 let, ki so kadarkoli v življenju kadili, je prvič kadilo že pred polnoletnostjo. Opustitev kajenja je koristna za zdravje v kateremkoli starostnem obdobju in zdravstveni delavci imajo pri tem zelo pomembno vlogo, saj je verjetnost kadilca, da bo prenehal kaditi kar 1,7-krat večja pri tistih, ki prejme kratek nasvet zdravstvenega delavca, kot pri tistih, ki takega nasveta ne dobijo. Nekateri se pri tem poslužujejo elektronskih cigaret, vendar tudi elektronske cigarete vsebujejo zdravju škodljive snovi, varnost njihove dolgoročne uporabe ni znana in ne moremo trditi, da so varne za zdravje. Na kratko smo izvedeli tudi poudarke nove zakonodaje.

K sodelovanju smo povabili tudi pulmologa iz KOPA Golnik Jerneja Sitarja, dr. med., ki je predstavil multidisciplinarni pristop obravnave bolnika s pljučnim rakom. Pulmolog je odgovoren za diagnostiko in zamejitev bolezni ob prvi obravnavi kakor tudi za ponovno zamejitev tekom ali po končanem zdravljenju.

nju. Hitra in natančna diagnostika pa sta pomembna za uspešno nadaljnje zdravljenje. Na žalost zelo subtilnih znakov, ki bi jih lahko zanesljivo povezali z nastankom pljučnega raka, ni. Visoko tveganje za razvoj pljučnega raka imajo kadilci in bivši kadilci. Za kadilce je pomembno, da so pozorni na spremembo vrste kašlja (ta je pri dolgoletnih kadilcih zjutraj skorajda nepogrešljiv), prisotnosti izmečka oz. o prisotnosti krvi v izmečku.

Kako pri bolniku s pljučnim rakom s slikovnimi preiskavami anatomsko zamejimo obseg bolezni po TNM klasifikaciji in s tem opredelimo stadij, kar določa operabilnost tumorja in ima tudi prognostično vrednost, nam je z obsežnim slikovnim materialom ponazorila mag. Ana Felicijan, dr. med. iz Onkološkega inštituta v Ljubljani. Z radiološkimi preiskavami poleg tega tudi ocenjujemo uspešnost zdravljenja, odkrivamo zaplete in posledice zdravljenja ter sledimo naključnim najdbam v pljučih. Pred dvema letoma je klinična raziskava prvič dokazala, da lahko s nizko dozno računalniško tomografijo, ki ima tudi visoko ločljivost, umrljivost zmanjšamo za 20 %, saj s preiskavo lahko najdemo veliko manjših operabilnih tumorjev. Vendar pa je takšno presejanje prineslo tudi številne nepotrebne operacije, zato omenjenega presejalnega testa še niso vključili v smernice obravnave pljučnega raka razen v Kanadi in v ZDA. Tam priporočajo skrbno spremljanje populacije bivših kadilcev starih 55–75 let, ki so kadili več kot 30 let.

Urgentna stanja ja predstavila dr. Karmen Stanič, dr. med.. Pri pljučnem raku lahko nastanejo kot posledica invazivne rasti tumorja, izločanja aktivnih substanc iz tumorja ali specifičnega onkološkega zdravljenja. Med vsemi onkološkimi bolniki, ki so bili napoteni na urgenco, je bilo največ bolnikov s pljučnim rakom (17–26 %). Najpogostejši vzroki so bili bolečina (23 %), težko dihanje (10–22 %), splošno poslabšanje stanja (10–12 %) in zvišana telesna temperatura (7–9 %). Na žalost so na urgenco prepogosto napoteni bolniki v terminalnem stanju svoje bolezni. Pri paliativnem bolniku je napotitev v bolnišnico smiselna le po posvetu in v dogovoru z onkologom.

Vlogo družinskega zdravnika je na primeru predstavila dr. Anja Černe, dr.med. Družinski zdravnik ima pomembno vlogo v preventivi pljučnega raka pri opuščanju kajenja in je tudi prvi, ki ob simptomih pomisli na pljučnega raka ter bolnika napoti na nadaljnjo diagnostiko. Tekom zdravljenja skrbi za simptomatsko zdravljenje in nudi bolniku in njegovi družini psihično pomoč. V tem obdobju je za bolnika zelo pomembno dobro sodelovanje med onkologom in družinskim zdravnikom, saj mu vliva zaupanje, da je zanj res vse narejeno. Pri družinskih zdravnikih bolniki s pljučnim rakom iščejo pomoč zaradi motečih simptomov, respiratornih okužb in logističnih problemov.

Predavanje Tomaža Štupnika, dr. med. o zapletih kirurškega zdravljenja je zaradi njegovih drugih obveznosti predstavila njegova kolegica kirurginja dr. Ana Mavko, dr. med. Odkar večino bolnikov z odstranljivim pljučnim rakom operirajo na manj invaziven – videotorakoskopski način (VATS), so hudi poopera-

ktivni zapleti bistveno manj pogosti kot nekoč, ko so operirali na odprti način – s torakotomijo. Bolniki po videotorakoskopskem posegu okrevajo bistveno hitreje, zato lahko večino obravnavajo na način, ki ga imenujejo kirurgija s pospešenim okrevanjem in ki omogoča, da lahko približno polovico bolnikov iz bolnišnice varno odpustijo v domačo oskrbo že 1. ali 2. dan po operaciji. Teden dni po videotorakoskopski analgetomiji pljuč večina bolnikov lahko opusti jemanje analgetikov, tri tedne po posegu pa se večina že lahko vrne v službo.

Dr. Martina Vrankar, dr. med. je predavala o obsevanju, ki je najpogostejši način zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom, pa naj gre za paliativno, pooperativno ali definitivno radikalno obsevanje. Po podatkih Registra raka je bilo v Sloveniji leta 2012 od 1254 novo zbolelih v okviru prvega zdravljenja obsevanih 547 (43,6 %), zdravljenih s sistemsko terapijo 478 (38,1 %) in operiranih 253 (20,2 %) bolnikov s pljučnim rakom. Nove tehnike obsevanja, kot je npr. stereotaktično obsevanje, širi indikacije za obsevanje tudi na področje zgodnje oblike pljučnega raka, hkrati pa omogoča dobro obvladovanje neželenih učinkov in manjšo verjetnost za resne in usodne zaplete obsevanja.

K družinskem zdravniku se še vedno pogosto zatečejo bolniki s pljučnim rakom zaradi neželenih učinkov kemoterapije, ki še vedno igra izredno pomembno vlogo v zdravljenju metastatske bolezni. Ima znane in predvidljive sopojave, ki pa so obvladljivi. Mag. Mojca Unk, dr. med. je opozorila na najpomembnejše in poudarila pomen dobre poučenosti o neželenih učinkih ne le zdravstvenih delavcev pač pa tudi bolnika in svojcev.

Tema predavanja prof. dr. Tanje Čufer, dr. med. je bilo tarčno zdravljenje. Razpoznava molekularnih označevalcev, ki so vodilni onkogeni raka pljuč, je omogočila delitev raka pljuč v molekularne podtipe in razvoj učinkovitih tarčnih zdravil. Danes se pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom pljuč rutinsko določa mutacije receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR mutacije) ter prerazporeditve anaplastične limfomske kinaze (ALK) in receptor tirozin kinaze iz družine inzulinskih receptorjev (ROS1) Bolnike s potrjenimi označevalci se nato zdravi z ustreznimi tarčnimi zdravili. Najpogostejša neželena učinka proti EGFR ali ALK usmerjenih TKI so kožne spremembe in driska. Oba neželena učinka je mogoče z ustreznimi preventivnimi in podpornimi ukrepi v veliki meri preprečiti ali vsaj omiliti. Zelo redko so neželene učinki resni in zahtevajo nekajdnevno prekinitev tarčnega zdravljenja. Tarčno zdravljenje raka pljuč še ni doseglo platoja. Nove metode molekularne biologije, kot je sekvenciranje nove generacije, omogočajo razpoznavo novih vodilnih onkogenov. V razvoju so nova tarčna zdravila, tudi za ploščatocelični rak pljuč, zdravila z boljšim prehodom v CZS in boljšim varnostnim profilom. Potekajo tudi raziskave dopolnilnega tarčnega zdravljenja in ne nazadnje je v fazi preizkušanja kombinacija tarčnega zdravljenja in imunoterapije.

Nov izziv v zdravljenju pljučnega raka je imunoterapija, ki jo je predstavil Tomaž Kompan, dr. med. Za razliko od klasične kemoterapije, ki je usmerjena v zaviranje sintetičnih procesov hitro deljivih celic v različnih fazah celičnega ciklusa, in tarčnih zdravil, ki so usmerjena v blokado signalnih poti, ki uravnavajo rast in širjenje tumorja, poskušamo z imunoterapijo vplivati na imunski sistem oz. ga usmerjati. Imunoterapija lahko služi kot pomoč imunskemu sistemu pri prepoznavanju tumorskih celic kot tujih, lahko stimulira imunski odgovor proti tumorskim celicam ali pa prekine zavoro imunskega sistema, ki tolerira rast tumorja. Prvi rezultati pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka so spodbudni, neželeni učinki tovrstnega zdravljenja pa se razlikujejo od neželenih učinkov drugih oblik sistemskega zdravljenja. Tudi ocenjevanje odziva na zdravljenje je drugačno in zahteva precej kliničnih izkušenj.

Tudi ko specifično onkološko zdravljenje ni več možno ali smiselno, je za lajšanje simptomov pri bolniku potrebno paliativno zdravljenje. Bolniki z napredovalim rakom pljuč imajo pogosto simptome dispneje, kašlja, stridorja in hemoptize, ki zmanjšujejo kakovost življenja, neredko pa povzročajo tudi hudo stisko. Kako z izpraznitvijo malignega plevralnega izliva, z vstavitvijo opornice v dihalno pot, vstavitvijo trajnega drenažnega katetra in s plevrodezo lahko simptome ter kakovost življenja izboljšajo, je pokazala kirurginja Ana Mavko, dr. med.

Zelo pogosto se pri bolnikih s pljučnim rakom poslužujemo paliativnega obsevanja, je povedala Danijela Štrbac, dr. med. Pri tem se odločamo najprej glede na bolnikovo stanje zmogljivosti, nato glede na razpoložljive podatke iz literature in lastne izkušnje. Pri tovrstnem zdravljenju so cilji drugačni, saj ne želimo podaljševati življenja, temveč želimo bolniku zmanjšati trpljenje in mu omogočiti čim boljšo kakovost življenja.

Mag. Mateja Lopuh, dr. med. je spregovorila o skrbi za bolnika s pljučnim rakom v domačem okolju, ki zahteva velik vložek svojcev. Ti morajo biti za svojo vlogo dobro motivirani. Bolniki s pljučnim rakom v raziskavah navajajo največje število simptomov in najbolj izraženo težo teh simptomov, zato je skrb v domačem okolju velika obremenitev za svojce, ki velikokrat poročajo o povečanem psihofizičnem stresu in premajhni stopnji podpore. Med vsemi raki naj bi bila nesoglasja med odločitvami bolnikov in njihovih svojcev največja ravno pri pljučnem raku. Predstavila je mobilno enoto na Gorenjskem, ki je v letu 2015 skrbela za 20 bolnikov s pljučnim rakom, ki so vsi umrli v domačem okolju. Svojci so kot izjemno pomembno izpostavili 24-urno dosegljivost in praktično vsakodnevne obiske v domačem okolju.

Medicinske sestre morajo imeti ogromno znanja o pljučnem raku in vseh vrstah zdravljenja ter o neželenih učinkih, njihovem preprečevanju in ustreznem ukrepanju ob njihovem pojavu je povedala Vesna Bukovec, dipl.m.s. Poleg zdravstvene vzgoje so odgovorne tudi za strokovno izvedbo vseh aktivnosti zdravstvene nege. Čeprav medicinska sestra izvaja svoje delo po naročilu zdravnika, je na področju zdravstvene nege avtonomna in se zato od nje pričakuje, da se nenehno strokovno izpopolnjuje. Le tako lahko zagotavlja kakovostno zdravstveno oskrbo bolnikov.

Celosten pristop k obravnavi bolnika s pljučnim rakom vključuje tudi socialno delavko, njihovo delo je predstavila Leonida Marinko, mag. soc. del.. Socialna delavka na podlagi individualnih potreb bolnika organizira družinski sestanek. Pomembno je, da strokovnjaki, ki so vključeni v obravnavo bolnika s pljučnim rakom, prepoznajo stisko bolnika in njegove družine ter nudijo potrebno pomoč in podporo. Psihosocialna podpora je nujen del celostne oskrbe bolnikov s pljučnim rakom in je pomemben element pri uspešnosti zdravljenja. Najpogostejše izpostavljene problem na družinskih sestankih je strah in nemoč bolnika ter svojcev ob dihalni stiski bolnika.

O posebnem izzivu zdravljenja bolnikov s kostnimi zasevki, ki prejemajo antiresorptivna zdravila, nas je slikovito seznanil Vojko Didanovič, dr. med. iz Klinike za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKC Ljubljana. Nova zdravila so doprinesla k izboljšanju življenja bolnikov s kostnimi metastazami, vendar so zaradi ustavljenega metabolizma kosti prinesla tudi težave, ki se kažejo kot osteonekroza čeljusti. Zdravnike, ki antiresorptivna zdravila predpisujejo, ter zdravnike in zobozdravnike, ki izvajajo posege v ustni votlini, je treba na ta stranski učinek zdravil opozoriti. Vse bolnike, ki ta zdravila prejemajo, pa je treba ustrezno izobraziti ter redno kontrolirati.

Doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med. je pojasnila razliko med alternativnim in komplementarnim zdravljenjem. Pljučni rak je bolezen s slabo prognozo, zato ne preseneča dejstvo, da veliko

bolnikov išče pomoč pri ponudnikih alternativnega zdravljenja. Bolniki so namreč velikokrat trdno prepričani, da jim bo alternativno zdravljenje koristilo ali jih celo pozdravilo. Glede na veliko število alternativnih metod zdravljenja (na področju raka je zabeleženih vsaj 300), je nemogoče, da bi jih vse podrobno poznali. Alternativne metode zdravljenja so metode, ki jih t. i. zdravniki svetujejo namesto standardnega zdravljenja. To je npr. neka določena dieta, ki jo svetujejo kot zdravljenje raka namesto kemoterapije. Zdravljenje z alternativnimi metodami je neučinkovito oz. njegova učinkovitost ni dokazana z znanstvenim preizkušanjem in je tudi potencialno nevarno. Komplementarne metode zdravljenja pa so metode, ki jih bolniki lahko uporabljajo sočasno s standardnim zdravljenjem. Njihov primarni namen je lajšanje simptomov in neželenih učinkov standardnega zdravljenja in ne ubijanje rakavih celic. Za bolnika so prijetne, običajno so nefarmakološke in poceni. Zdravniki bolnikom lahko svetujejo uporabo komplementarnih metod, pozornost je potrebna le glede morebitnih interakcij.

Dr. Ana Lina Vodusek in dr. Braž Grošelj, dr. med. sta na primeru bolnika predstavila oligometastatsko bolezen, ki je predlagana tudi v novi TNM klasifikaciji nedrobnoceličnega raka pljuč kot nov M1b stadij, ki ga definira solitarna metastaza v enem organu. Bolniki z oligometastatsko boleznijo so pomembna podskupina metastatskih bolnikov, saj je ob individualnem pristopu diagnostike in zdravljenja njihovo celokupno preživetje in kakovost življenja bistveno boljša kot pri ostalih skupinah metastatskih bolnikov.

Ilonka Osrajnik, dr. med. z pljučnega oddelka UKC Maribor je na primeru bolnika ponazorila kako lahko uspešno poteka individualizirano zdravljenje. Kljub temu, da zaradi potreb in želja bolnika sam potek zdravljenja ni bil popolnoma skladen s smernicami za zdravljenje pljučnega raka, pa je bil le tak način zdravljenja za bolnika sprejemljiv in glede na preživetje tudi uspešen.

K sodelovanju smo povabili tudi vodjo Območne enota Ljubljana iz Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije mag. Olivero Masten-Cuznar, dr. med., da bi slišali o možnostih rehabilitacije bolnikov s pljučnim rakom. Temeljni cilj vsakega zdravstvenega sistema je maksimalno izboljšanje kakovosti zdravljenja ob racionalni in ekonomični uporabi razpoložljivih materialnih, prostorskih in kadrovskih zmogljivosti. Rehabilitacija ne predstavlja samo zdravljenja v zdravilišču, ampak gre za proces od samega začetka zdravljenja pa do konca življenja, ki vključuje učenje novih vedenjskih vzorcev in uporabo medicinskih pripomočkov za zmanjševanje telesnih in duševnih posledic bolezni. Cilj dobrega sodelovanja ni le podaljševanje življenja bolniku z rakom pljuč, ampak spodbujanje bolnika k dejavnemu sodelovanju v zdravljenju, aktivno usmerjanje diagnostike in zdravljenja k ozdravitvi/ustavitvi napredovanja bolezni ter celoviti rehabilitaciji s čim manjšimi neželenimi učinki zdravljenja, spreminjanje odnosa do rakave bolezni v socialnem okolju in nudenje podpore svojcem, da prepoznajo bolnikove potrebe. Sestavni del oskrbe je tudi načrt postopnega vračanja na delo oz. dolgoročne prognoze zmožnosti za delo in ocene na Invalidski komisiji.

Udeleženci so nam ob zaključku podali svoje misli in predloge za nadaljnje sodelovanje vseh strokovnjakov, ki se ukvarjamo z zdravljenjem pljučnega raka. Upamo, da se vidimo v naslednjem letu že na tretji šoli pljučnega raka.

ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

(Print) ISSN 1408-1741
(Online) ISSN 1581-3215