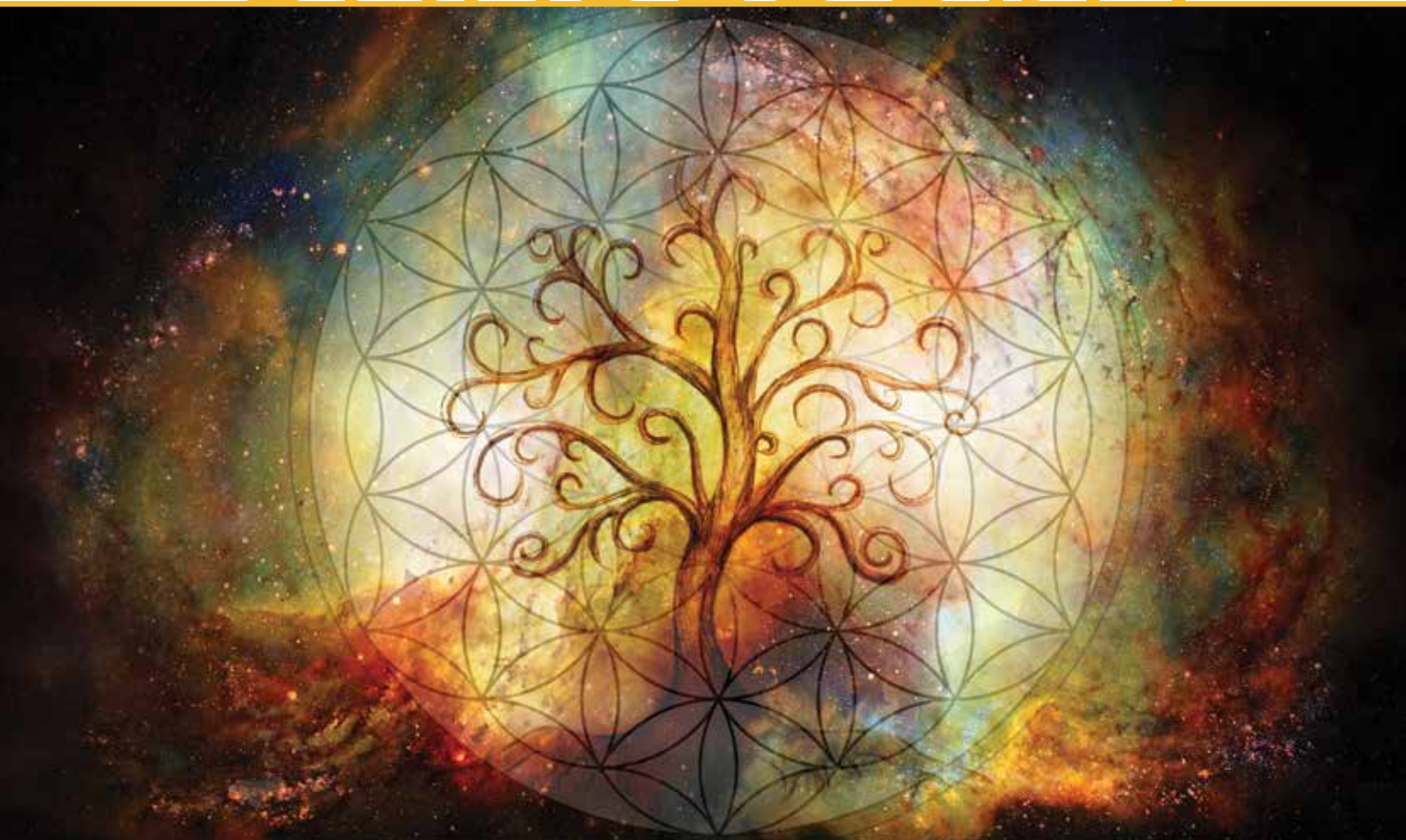


ISSN 1408-1741 / letnik XXVII / št. 1 / str. 1-101 / junij 2023

ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Pregledni
znanstveni
članki

6 **Kazalniki kakovosti v radioterapiji / *Quality indicators in radiotherapy***
Perpar Ana, Šegedin Barbara

12 **Stresni zlomi medenice po zdravljenju z obsevanjem: pregled literature / *Pelvic insufficiency fractures: literature review***
Žagar Jan, Šegedin Barbara

Kratki
znanstveni
članki

20 **Tehnologija Hyper Arc za izvedbo stereotaktične radiokirurgije v zdravljenju možganskih metastaz / *Hyper Arc technology for stereotactic radiosurgery treatment of brain metastases***
Skoblar Vidmar Marija

Prikazi
primerov

24 **Posebnosti anestezije pri morbidno debelem bolniku z rakom: prikaz primera / *Peculiarities of anesthesia in the morbidly obese cancer patient: a case report***
Potočnik Iztok, Nizič Kos Tea, Stražišar Branka

Smernice

30 **Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom / Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer**

Vrankar Martina, Boc Nina, Kern Izidor, Rozman Aleš, Stanič Karmen, Štupnik Tomaž, Unk Mojca, Ebert Moltara Maja, Zadnik Vesna, Adamič Katja, Benedik Jernej, Bitenc Marko, But Hadžić Jasna, Crnjac Anton, Čakš Marina, Časar Dominik, Čirić Eva, Čufer Tanja, Demšar Ana, Devjak Rok, Gačevski Goran, Globočnik Kukovica Marta, Gornik Kramberger Kristina, Ivanetič Pantar Maja, Ivanovič Marija, Janžič Urška, Jelerčič Staša, Kloboves Prevodnik Veronika, Kovačevič Mile, Ležaić Luka, Marc Malovrh Mateja, Mohorčič Katja, Mrak Loredana, Požek Igor, Turnšek Nina, Vidmar Bogdan, Vidovič Dušanka, Vlačič Gregor, Vodušek Ana Lina, Zbačnik Rok, Žagar Ivana

S knjižne police

90 **Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila (urednici: Maja Ebert Moltara, Marjana Bernot)** Zakotnik Branko

In memoriam

92 **In memoriam: Prof. dr. Zvonimir Rudolf, dr. med (1949 – 2023)** But Hadžić Jasna, Strojjan Primož

Navodila avtorjem

98 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

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, predstavitve kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

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 boljše 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 preko 9.000 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. Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS).

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

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 9,000 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. Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support.

Onkologija is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

Izdajatelj / Publisher

Onkološki inštitut Ljubljana / Institute of Oncology Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Naslov uredništva / Editorial office

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

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

Uredniški odbor / Editorial board

Nina Boc, Maja Čemažar, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugić, Veronika Kloboves Prevodnik, Viljem Kovač, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Primož Strojjan

Prevajalec in lektor angleškega jezika / Translator and proofreader of English version:

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

Tisk / Printing

Grafex, grafično podjetje d.o.o.

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

<https://revijaonkologija.si/>
www.onko-i.si/onkologija/
www.onko-i.si/eng/onkologija/

Revija je odprtodostopna - diamantni odprti dostop.
Open access journal - diamond open access.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 9.700 izvodov.
The journal is published twice a year in 9.700 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS).
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research agency (ARRS).

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99



*©Tree of life symbol and flower of life and space background (by Jozef Klopacka).
Ilustracija na naslovnici objavljena z dovoljenjem Shutterstock
Reprinted as a cover illustration with Shutterstock permission
(shutterstock.com).*

Kazalniki kakovosti v radioterapiji

Quality indicators in radiotherapy

Perpar Ana¹, Šegedin Barbara^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 8.3.2023

Sprejeto / Accepted: 11.4.2023

doi:10.25670/oi2023-001on

IZVLEČEK

Zagotovitev kakovosti v zdravstvu postaja pomembnejša dejavnost plačnikov in ponudnikov zdravstvenih storitev, prav tako mednarodne organizacije uspešno akreditacijo pogojujejo z izvajanjem programov nadzora kakovosti. Za analizo pomanjkljivosti v zagotavljanju storitev se uporabljajo kazalniki kakovosti, ki analizirajo strukture, procese in izide v zdravstvenem sistemu in s tem omogočijo načrtovanje in izvedbo izboljšav zdravstvenih storitev. V radioterapiji je tradicija nadzora kakovosti, ki se razvija vzporedno s tehnološkimi in metodološkimi spremembami na tem področju. Pri analizi izidov zdravljenja, ki so najbolj poveden kazalnik kakovosti onkoloških zdravstvenih storitev, se velikokrat srečujemo z nezanesljivostjo podatkov oz. zapletenim dostopom do njih, kar zmanjšuje ažurnost in verodostojnost rezultatov.

Namen tega članka je pregled kazalnikov kakovosti v radioterapiji in onkologiji.

Ključne besede: zdravstveni sistem, zdravstvene storitve, radioterapija, onkologija, kazalniki kakovosti, nadzor kakovosti

ABSTRACT

Providers and payers alike are increasingly committing themselves to ensuring the quality of healthcare services. Moreover, international organizations condition the awarding of accreditations with the implementation of a quality control programme. Quality indicators are tools used to analyze weaknesses in the provision of healthcare services. They are used to analyze the structure, process and outcomes of healthcare systems; they also aid in the planning and implementation of improvements in healthcare services. There is a tradition of quality management in the field of radiotherapy which is evolving along with technical and methodological changes in the field. Analyzing treatment outcomes, the most important quality indicator of oncological patient care, is often complicated by the unreliability or inaccessibility of patient data; this reduces the timeliness and credibility of the results.

The purpose of this article is to provide an overview of quality indicators in radiation oncology.

Keywords: healthcare system, healthcare services, radiotherapy, oncology, quality indicators, quality control

UVOD

Kakovost in posledično tudi varnost zdravstvene oskrbe v zadnjem času vse bolj pridobiva pomen, kljub temu do današnjega dne ni bil sprejet Zakon o kakovosti in varnosti v zdravstvu, katerega izhodišča so bila postavljena v letu 2016.

Zakon o pacientovih pravicah (I) določa osnovna načela kakovosti v zdravstvu, kot so:

- Uspešnost – doseženi pričakovani izid zdravstvene oskrbe.
- Varnost – preprečeni varnostni odkloni in obvladovana tveganja.
- Pravočasnost – dostopnost pacientov do obravnave takrat, ko jo potrebujejo.

- Kontinuiteta – zagotovljena neprekinjena pot pacientov od začetka do konca zdravstvene obravnave, ki je podprta s potrebnimi storitvami.
- Učinkovitost – dosežena kakovost zdravstvenega varstva ob optimalni porabi virov (finančnih, kadrovskih, materialnih itd.).
- Enakopravnost – vsi pacienti morajo imeti enake možnosti do kakovostne zdravstvene obravnave.
- Osredotočenost na pacienta – pacienti aktivno sodelujejo in imajo pravico do izbire in odločanja v procesu zdravstvene obravnave.

Vzpostavitev in vzdrževanje kakovostne zdravstvene oskrbe je cilj vsakega zdravstvenega sistema. Ta obsega smotrno porabo sredstev, kot tudi strokovno zdravstveno oskrbo, ki temelji na veljavnih mednarodnih smernicah.

Kakovostna zdravstvena obravnava je za ameriški Inštitut za medicino (angl. Institute of Medicine) »taka obravnava, ki posameznikom in populaciji zagotovi želen izid zdravljenja in je v skladu s trenutnim strokovnim znanjem«. Ameriški inštitut za raziskovanje raka (angl. National Cancer Institute) je postavil definicijo kakovostne oskrbe onkoloških bolnikov, ki je »zagotavljanje na dokazih temelječe, na pacienta osredotočene oskrbe, ki je pravočasna, tehnično kompetentna, vključuje dobro komunikacijo, soodločanje bolnika in upoštevanje kulturne raznolikosti bolnikov, vse z namenom izboljšanja izida bolezni, vključno s preživetjem in z zdravjem povezano kakovostjo življenja«. (2)

Pot do zagotovitve kakovostne zdravstvene oskrbe je pogosto zapletena: en abstrakten cilj (kakovostna zdravstvena oskrba; etična in humana obravnava bolnikov) je treba nadomestiti z več konkretnimi cilji (skrajšanje čakalnih dob, zmanjšanje števila napak in incidentov itd.). Pregledali sva predloge in opredelitve možnih kazalnikov kakovosti v strokovni literaturi z namenom predstavitve najpogostejše uporabljenih kazalnikov v onkologiji in radioterapiji.

METODE

V bibliografski zbirki Pubmed / MEDLINE smo poiskali literaturo z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: kazalniki kakovosti, nadzor kakovosti, radioterapija. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku. Pregledane so bile tudi navedene reference v izbranem gradivu za morebitno dopolnitev nabora virov.

Zakaj uporaba kazalnikov kakovosti?

Zagotovitev kakovosti je dinamičen in iterativen proces, ki kroži med meritvami, obdelavo rezultatov in ukrepi za izboljšave. Uspešen model za izboljšave vključuje tri področja: 1. kaj želimo doseči, kakšen je naš časovni okvir in katera je ciljna populacija za izboljšavo, 2. kako bomo ugotovili, ali so uvedene spremembe vodile do izboljšav, in 3. kaj moramo narediti, da bodo izboljšave nastale. Da bi vedeli, na katerem področju zdravstvene oskrbe imamo primanjkljaje, potrebujemo t. i. kazalnike kakovosti, merila, s katerimi ocenjujemo učinkovitost in varnost nekega procesa – v tem primeru stopnjo kakovosti zdravstvene oskrbe. Kazalniki kakovosti prikažejo primanjkljaje in potrebe zdravstvenega sistema, zdravstvene oskrbe in rezultatov obravnav, pokažejo pa tudi dobro delujoča področja oskrbe ter delovanje zdravstvene organizacije. Te rezultate lahko nato primerjamo z rezultati v drugih ustanovah ali državah, opredelimo potrebne ukrepe za dvig kakovosti oskrbe, ki jih nato prevedemo v prakso. Pozneje lahko rezultate primerjamo s prejšnjimi iz iste ustanove, da spremljamo napredek ali nazadovanje.

Namen spremljanja kazalnikov kakovosti ni kaznovanje posameznikov ali skupin zaposlenih, ki zelenih rezultatov ne bi dosegali, temveč ugotovitev stanja, na podlagi katerega lahko podamo predloge za izboljšave.

Lastnosti kazalnikov kakovosti

Da bi bil nabor podatkov, ki jih pridobimo z analizo kazalnikov kakovosti, čim bolj uporaben, mora biti izbira kazalnikov kakovosti takšna, da zagotovi kakovosten nabor podatkov.

Kazalniki kakovosti morajo imeti naslednje lastnosti:

- izvedljivost/praktičnost (*angl. practicability*): pridobivanje podatkov je enostavno (organizacijsko/kadrovsko/finančno);
- ponovljivost (*angl. reproducibility*): z meritvami pridobljeni podatki so enaki oz. se minimalno razlikujejo, če meritve opravimo pod enakimi pogoji;
- zanesljivost (*angl. reliability*): podatki se ne spreminjajo v odvisnosti od zbiralca podatkov ali drugih dejavnikov (npr. časa), obenem pa zrcalijo spremembe, ki nastanejo kot posledica ukrepov ali kot posledica sistemskih sprememb zdravstvene oskrbe. V idealnem primeru so rezultati primerljivi med zdravstvenimi ustanovami in s tem omogočajo izboljšavo zdravstvene oskrbe na višji ravni;
- veljavnost (*angl. validity*): z meritvami pridobljeni konkretni podatki so povezani oz. so skladni s pomembnimi informacijami, ki smo jih nameravali pridobiti z raziskavo;
- specifičnost (*angl. specificity*): rezultati, ki jih izmerimo, morajo biti posledica sprememb na sistemu, ki ga merimo. Ob tem naj bi rezultati narekovali ukrepe, s katerimi lahko na rezultate reagiramo;
- uporabnost: rezultati, ki jih dobimo z meritvami, morajo jasno pokazati potrebo po morebitnih ukrepih;
- časovna omejenost: rezultati morajo biti na voljo v dovolj kratkem časovnem obdobju, ki še dovoljuje povezavo med vzrokom in posledico, še posebej, kar se tiče ocene vpliva ukrepov na rezultate;
- neposrednost/direktnost: merijo spremenljivko brez vmesnikov, ki bi popačili rezultat.

Vrste kazalnikov v medicini

Kazalnike kakovosti po Donabedianu delimo na (3):

- Strukturne: ponazarjajo kakovost infrastrukture, v kateri oskrba poteka, tj. kadrovske, tehnične in organizacijske možnosti, ki so na voljo tistim, ki zagotavljajo zdravstveno oskrbo. (Kaj je na voljo tistim, ki zagotavljajo zdravstveno oskrbo, oz. kaj jih pri tem ovira?)
- Procesne: odražajo kakovost samega procesa zdravstvene oskrbe, ki vključuje vse korake, izvedene med zdravstveno oskrbo bolnika, od diagnostičnih preiskav in terapevtskih posegov, preventivnih ukrepov, izobrazbe bolnikov, dokumentacije vseh teh korakov. (Kako se zdravstvena oskrba zagotavlja oz. ne zagotavlja?)
- Rezultate: odražajo končni izid zdravstvene oskrbe, merijo uspeh zdravljenja, kot tudi njegove stranske učinke oz. vpliv zdravljenja na kakovost življenja, zadovoljstvo bolnikov s samim zdravljenjem in ne nazadnje zadovoljstvo zaposlenih z delovnim mestom. (Je bila zdravstvena oskrba kakovostna?)

Z vidika izboljšave oskrbe sta zdravstvenim delavcem bližji zadnji dve točki. Lažje spremenijo proces zdravstvene oskrbe kot pa strukturo, ker ta spada bolj med naloge politikov in vodilnega kadra posameznih ustanov (npr. sprememba zdravstvene zakonodaje), v katerih nega poteka.

Kazalnike kakovosti delimo tudi na:

- Splošne: kažejo kakovost zdravstvene oskrbe ne glede na tip ali specialnost zdravstvene ustanove (npr. število padcev na bolnišničnih oddelkih).

- Specifične: kažejo kakovost zdravstvene oskrbe za
 - določeno bolezen/lokalizacijo (npr. EUSOMA za rak dojke),
 - določeno vejo medicine (npr. radioterapija, ki se lahko potem naprej deli na subspecialnosti, kot je radioterapija tumorjev glave in vratu).

Kazalniki kakovosti v radioterapiji

V onkologiji sta vzpostavitev in izbira kazalnikov lahko težji kot v drugih vejah medicine, saj učinek določene intervencije pogosto lahko izmerimo šele po določenem času, hkrati pa je zaradi večdisciplinarne obravnave bolnikov težko oceniti kakovost posamezne intervencije, saj mora v procesu izboljšave sodelovati več ponudnikov storitev. Obravnava pri različnih specialistih ali celo v različnih bolnišnicah prav tako oteži zbiranje podatkov.

Radioterapija je hitro razvijajoče se področje, napredek na tehnološkem področju je v primerjavi z drugimi specialnostmi tu posebno izrazit. Zagotavljanje kakovosti dela (angl. quality assurance) s tehničnega vidika in vidika varnosti je v radioterapiji že desetletja uveljavljen proces. Vendar varnost ne pomeni nujno tudi visoke kakovosti oskrbe. Zaradi uvajanja novih tehnik zdravljenja je potrebno stalno posodabljanje smernic in priporočil za zdravljenje, zato je spremljanje kakovosti procesa dela in oskrbe bolnikov zelo pomembno. Hkrati so zaradi uvajanja novosti potrebni prilagajanje in spreminjanje obstoječih kazalnikov kakovosti in uvajanje novih, ki omogočajo spremljanje kakovosti izvedbe novih tehnik zdravljenja. Pri tem je ob uvedbi novih metod zdravljenja treba upoštevati tudi krivuljo učenja.

Pri izbiri kazalnikov kakovosti moramo imeti v mislih namen in cilj spremljanja kazalnika. Kazalnike lahko uporabimo za oceno oddelka, bolnišnice ali zdravstvenega sistema kot celote, lahko pa tudi za oceno dela posameznika (npr. število zapletov po določeni vrsti operacije za posameznega kirurga). Uporabljamo jih lahko za izboljšanje delovnega procesa na oddelku ali pa o njih poročamo odločevalcem z namenom vplivanja na kadrovsko politiko, nakup medicinske opreme itd. Večina uporabnih kazalnikov je specifična za radioterapijo/onkologijo, le redki so skupni tudi drugim področjem medicine (npr. obremenjenost zaposlenih, preživetje). Pri izbiri specifičnih kazalnikov kakovosti se osredotočimo na vrste raka z visoko incidenco, npr. pljučni rak, rak prostate in dojke, ki so povezani z visokimi stroški zdravljenja ter pogosto morbiditeto in smrtnostjo (4).

Glede izbire kazalnikov kakovosti v radioterapiji so bila objavljena različna priporočila (5, 6), ki svetujejo uporabo 10–15 kazalnikov, med katerimi imajo prednost procesni. Pozneje spremljanim kazalnikom priključimo nove ali obstoječe zamenjamo s primernejšimi.

Nabor možnih kazalnikov je širok in se v literaturi zelo razlikuje. Med predlagane splošne kazalnike kakovosti se med drugim

uvrščajo tudi dokumentiran stadij bolezni, predstavitev na multidisciplinarnem konziliju pred začetkom zdravljenja, ocena bolečine in dokumentacija načrta za obvladovanje bolečine, podpisana ozaveščena privolitev na zdravljenje v dokumentaciji, začetek obsevanja pri potrjeni maligni utesnitvi hrbtnjače znotraj 24 ur po diagnozi, čakalna doba na obsevanje po predstavitvi onkologu radioterapevtu, uporaba sodobnih slikovnih tehnik za načrtovanje obsevanja, jasna navodila bolniku ob zaključku zdravljenja, delež obsevanih bolnikov z rakom, delež paliativnih obsevanj. Odločitev o uporabi določenega kazalnika temelji na namenu uporabe. Tako se na primer ob uvedbi nove tehnike zdravljenja odločimo za kazalnike, ki nam povejo, kako učinkoviti in uspešni smo pri uvajanju te metode (6). Po določitvi kazalnika določimo tudi vzorec, na katerem ga spremljamo – vsi bolniki ali le določena skupina, časovne okvire – koliko časa in kako pogosto, ter določimo skupino, zadolženo za zbiranje, analizo in predstavitev rezultatov.

REZULTATI

Izbor kazalnikov kakovosti v radioterapiji iz pregledane literature

V pregledani literaturi sva identificirali zelo širok nabor kazalnikov kakovosti v radioterapiji. Medtem ko nekateri avtorji predlagajo zgolj beleženje deleža bolnikov ali procesov (7), pri katerih je določen kazalnik izpolnjen, drugi predlagajo delež, ki ga je treba doseči (6, 8). Pri nekaterih, predvsem splošnih kazalnikih kakovosti, deleža ni mogoče beležiti, saj gre za kazalnike, ki so bodisi izpolnjeni ali pa ne, kot na primer, ali so na oddelku organizirani timski sestanki, imajo protokol za obsevanje bolnikov s srčnim spodbujevalnikom, ali izvajajo ankete o zadovoljstvu bolnikov in podobno (5, 7, 9).

Najpogosteje predlagani kazalniki kakovosti v literaturi so naslednji:

1. Uporaba protokolov (STRUKTURA)

Ali ima radioterapevtski oddelek napisane algoritme obravnave, klinične poti ali protokole za diagnostične in terapevtske postopke, ki jih izvaja?

Cilj: DA (7, 9)

2. Delež bolnikov z rakom, ki so bili obsevani (STRUKTURA)

Število bolnikov z rakom, ki so bili obsevani v določenem obdobju, kot odstotek vseh bolnikov z rakom, obravnavanih v določenem obdobju.

Cilj: 50 % (10)

Tabela 1: Primeri treh vrst kazalnikov kakovosti po Donabedianu (3), razdeljenih na splošne in specifične kazalnike kakovosti.

VRSTA	STRUKTURA	PROCES	IZID
SPLOŠNI	Število opredeljenih bolnikov na specialista družinske medicine	Odstotek bolnikov s spregledanimi kritičnimi vrednostmi hemoglobina v določenem časovnem obdobju	Smrtnost novorojencev v koledarskem letu
SPECIFIČNI rak prostate	Čakalne dobe na operacijo pri raku prostate	Delež bolnikov z visoko rizičnim rakom prostate z opravljenimi zamejitvenimi preiskavami	Celokupno preživetje bolnikov z rakom prostate
SPECIFIČNI radioterapija	Čakalne dobe na obsevanje	Delež obsevanih bolnikov s sklepom konzilija	Celokupno preživetje radikalno obsevanih bolnikov z rakom glave in vratu

3. *Delež obsevanih bolnikov, ki so bili obsevani s paliativnim namenom (STRUKTURA)*

Delež vseh obsevanih bolnikov v določenem časovnem obdobju (npr. 1 leto), ki so bili obsevani s paliativnim namenom.

Cilj: 50 % (11)

4. *Delež bolnikov, pri katerih obsevanje traja dlje kot predvideno (STRUKTURA/PROCES)*

Delež vseh obsevanih bolnikov, pri katerih je celokupno trajanje zdravljenja z obsevanjem daljše kot predvideno.

Cilj: < 5 % (8)

5. *Obremenjenost različnih delovnih skupin (STRUKTURA/PROCES)*

Število bolnikov oz. novih primerov na zaposlene v vsaki skupini/vsakem timu v primerjavi z izračunano normo (5, 6, 8, 12).

Cilj: +/- 20 %

6. *Uporaba naprednih obsevalnih tehnik pri načrtovanju radikalnih/visokodoznih obsevanj (STRUKTURA/PROCES)*

Razmerje med preprostejšimi/zahtevnejšimi tehnikami obsevanja pri radikalno obsevanih bolnikih (pri čemer so v skupino radikalno zdravljenih bolnikov vključeni tudi paliativni bolniki, obsevani z visokim odmerkom z namenom lokalne kontrole)

Cilj: optimalno 100 % bolnikov, zdravljenih z radikalnim namenom, ali paliativno z visokim odmerkom, obsevanih z visoko konformnimi tehnikami; minimalna zahteva 90 % (8)

7. *Čakalne dobe na obsevalnih aparatih (STRUKTURA/PROCES)*

Skupno število dni, ko bolnik čaka na začetek obsevanja (od predstavitve onkologu radioterapevtu)

Cilj: paliativni ≤ 10 dni, radikalni ≤ 30 dni, pooperativni ≤ 60 dni (5, 6)

8. *Delež obsevanih bolnikov s sklepom konzilija (PROCES)*

Število obsevanih bolnikov v določenem časovnem obdobju, ki so bili predstavljeni na konziliju s sklepom, da je obsevanje indicirano.

Cilj: 80 % bolnikov, obsevanih s kurativnim namenom (radikalno, neoadjuvantno, adjuvantno) (6)

9. *Delež obsevanih bolnikov, ki so podpisali ozaveščeno privolitev (PROCES)*

Število bolnikov, pri katerih je bila podpisana privolitev pred začetkom zdravljenja z obsevanjem.

Cilj: 100 % (8)

10. *Kršitev protokola (PROCES)*

Pri kakšnem odstotku bolnikov nastajajo kršitve protokola in posledično poznejšega začetka obsevanja?

Cilj: < 2 % (8)

11. *Delež obsevanih bolnikov, ki so bili pred/med obsevanjem predstavljeni na tiskem sestanku (PROCES)*

Delež bolnikov, katerih načrt zdravljenja oziroma obsevalni načrt je bil vsaj enkrat obravnavan na tiskem sestanku.

Cilj: optimalno 100 %, minimalna zahteva 95 % (13, 14, 15, 16)

12. *Bolniki, vključeni v klinične raziskave (PROCES)*

Odstotek bolnikov, ki se zdravijo z obsevanjem v okviru kliničnih raziskav.

Cilj: > 10–15 % (6–8)

13. *Kakovost dokumentacije (PROCES)*

Odstotek dokumentacij bolnika, ki vsebujejo vse potrebne (5, 17) podatke za identifikacijo bolnika, strokovno utemeljitev opravljene zdravljenja ter dokumentacijo vseh kritičnih korakov v procesu obravnave na OI:

- Osebni podatki bolnika, ki omogočajo njegovo identifikacijo in stik z njim.
- Dejavniki tveganja za kronične bolezni, zaplete zdravljenja (pridružene bolezni).
- Absolutne/relativne kontraindikacije za zdravljenje.
- Anamneza maligne bolezni, vključno z bolnikovimi simptomi in datumom diagnoze.
- Stadij bolezni, vključno s podatkom o zamejitvenih preiskavah.
- Predhodno zdravljenje maligne bolezni.
- Podatek o bolnikovi trenutni simptomatiki, vključno z bolečino.
- Načrt zdravljenja z njegovo obrazložitvijo, vključno z načrtom protibolečinskega zdravljenja, če je to potrebno.
- Dokumentacija privolitve, vključno z opravljeno pojasnilno dolžnostjo.
- Povzetek prejetega zdravljenja (poročilo o prejetem obsevalnem zdravljenju, ki naj vsebuje obsevano področje, časovno obdobje, v katerem je bilo obsevanje izvedeno, celokupni odmerek s frakcionacijo), vključno z morebitnim sočasnim sistemskim zdravljenjem.
- Navodila za bolnika ob zaključku obsevanja.

Cilj: optimalno 100 %, minimalna zahteva 95 %

14. *Pogostost kliničnih pregledov med radikalnim obsevanjem (PROCES)*

Klinični pregledi so pomembni za spremljanje napredka zdravljenja, beleženje akutnih sopojavov zdravljenja ter oceno potrebe po morebitni modifikaciji zdravljenja. Optimalno naj bodo pregledi med radikalno radiokemoterapijo vsakih pet frakcij obsevanja in ob pojavu akutnih stranskih učinkov.

Cilj: optimalno 100 % (6)

Poleg navedenih kazalnikov nekateri avtorji predlagajo tudi spremljanje kazalnikov, ki kažejo na obseg raziskovalne dejavnosti različnih poklicnih skupin in oddelka kot celote, kot na primer število objav v revijah s faktorjem vpliva, povprečni faktor vpliva objav, razmerje med prijavljenimi in odobrenimi projekti na nacionalni raziskovalni agenciji, sodelovanje v evropskih projektih itd.

Zelo pomembno je tudi spremljanje celokupnega preživetja

in preživetja brez ponovitve bolezni (izid). Cilj spremljanja je primerjava z objavljenimi podatki drugih centrov in z lastnimi podatki iz preteklega obdobja. Medtem ko je druge kazalnike kakovosti možno beležiti takoj, je pridobivanje drugih, na primer podatkov o preživetju, kompleksnejše in jih kaže analizi priključiti pozneje, ko so drugi kazalniki kakovosti že vpeljani. Z namenom spremljanja izida zdravljenja lahko omenjeni kazalnik nadomestimo s kazalniki, ki jih lahko ocenjujemo kratko- ali srednjeročno, na primer spremljanje akutnih in poznejših posledic zdravljenja, ocena kakovosti življenja med zdravljenjem in po njem, lokalna kontrola, vključitev v program rehabilitacije po zdravljenju.

RAZPRAVA

Merjenje kakovosti obravnave bolnikov v zdravstvu je zelo pomembno za optimizacijo obravnave in zagotovitev boljšega poteka dela. Izboljšanje kakovosti dela in kliničnega rezultata v radioterapiji in onkologiji dosežemo s postopno standardizacijo ključnih elementov procesa dela v vsakdanji klinični praksi. Za spremljanje kakovosti dela moramo določiti primerne kazalnike, ki jih nato redno spremljamo. Izewska s sodelavci (18) kot eno od glavnih ovir na poti do kakovostne oskrbe bolnikov, kot tudi kot enega od glavnih razlogov za neimenovanje bolnišnice »center of competence« (center, ki izvaja kakovostno radioterapijo) na reviziji IAEA (angl. International Atomic Energy Agency), poleg pomanjkanja osebja, izobraževanja in opreme, ki so strukturni kazalniki kakovosti, navaja pomanjkanje nadzora kakovosti.

Avtorici sva pregledali že objavljene predloge in programe nadzora kakovosti, ki so večinoma specifični za neko geografsko in kulturno regijo (5, 6, 19–21), za določeno rakavo obolenje (22–25) ali za metodo onkološkega zdravljenja, na primer paliativno obsevanje (26). To ne pomeni, da kazalniki, ki niso bili vključeni, niso povedni. V nekaterih člankih so bili med kazalnike kakovosti vključeni tudi tisti iz radiofizike, kot sta ustreznost merilnih aparatov za izvedbo dozimetričnih meritev in nadzora kakovosti ter dostopnost programov za nadzor kakovosti opreme (5, 6, 9), drugi avtorji predlagajo tudi kazalnike kakovosti opremljenosti oddelkov in organizacije dela na oddelku in druge.

Nadzor kakovosti je dinamičen proces, ki med drugim pomeni vključevanje novih kazalnikov kakovosti, ko se pojavi potreba po novih informacijah, ter opuščanje starih, ko ti niso več dovolj povedni. Ta članek je le prvi korak v tej smeri. Po uvedbi splošnih kazalnikov kakovosti v radioterapiji bi bilo v naslednjem koraku smiselno pripraviti kazalnike kakovosti za obravnavo najpogostejših rakavih obolenj v Sloveniji, kjer ti še niso določeni.

Za takšen program zagotavljanja kakovosti na državni ravni je potrebno še nekaj drugih sprememb. Kot primer naj navedemo celokupno preživetje bolnikov z rakom, ki je neprecenljiv podatek za oceno kakovosti dela onkoloških ustanov, vendar je slabo sledljiv. Datuma smrti iz bolnikove kartoteke ni mogoče pridobiti (razen v primerih, ko bolniki umrejo v ustanovi, ki podatke zbira). Načeloma so vsi slovenski bolniki vključeni v Register raka, tako da datum smrti lahko pridobimo prek registra. Večja težava je nezanesljivost navedenega vzroka smrti, saj je dostikrat kot vzrok smrti navedena maligna bolezen, čeprav ni bilo nobenega dokaza za ponovitev oz. je bil bolnik v remisiji.

Tudi pridobivanje preostalih zanesljivih, uporabnih in veljavnih podatkov je zamudno, saj večina slovenskih zdravstvenih ustanov uporablja kombinacijo elektronskega in papirnatega shranjevanja bolnikovih podatkov. V večini primerov tudi elektronsko shranjevanje podatkov poteka v obliki prostih besedil oz. zapisov v kartoteki, brez posebej določenih polj, ki bi omogočala takojšnjo analizo zelenih podatkov.

Zato je pred vzpostavitvijo ažurnega in povednega sistema nadzora kakovosti treba posodobiti veliko stvari, saj trenutno samo pridobivanje podatkov krši načelo praktičnosti.

ZAKLJUČEK

S pomočjo kazalnikov kakovosti ocenjujemo uspešnost uvajanja standardov zdravljenja na institucionalni, nacionalni in mednarodni ravni. Z uvedbo spremljanja v rutinsko prakso lahko dvignemo raven oskrbe bolnikov in hkrati prepoznamo področja, kjer so potrebne izboljšave. Pozneje nabor kazalnikov prilagodimo rezultatom predhodnih meritev, kot tudi spremembam v strukturi zdravstvenega sistema in procesu zagotavljanja zdravljenja z obsevanjem. Analiza kakovosti zahteva tudi strukturne spremembe, ki bi pridobivanje podatkov tako olajšale oz. avtomatizirale, da bi to nalogo lahko opravila izurjena oseba v največ nekaj dneh.

LITERATURA

1. Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP): (neuradno prečiščeno besedilo št. 3) [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Služba Vlade RS za zakonodajo, 2022. Pridobljeno 22.1.2023 s spletne strani <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO4281>.
2. National Cancer Institute: The Nation's Investment in Cancer Research: A Plan and Budget Proposal for Fiscal Year 2004. NIH Publication No. 03e4373. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2002.
3. Donabedian A. The Quality of Care. *JAMA*. 1988 Sep 23; 260(12): 1743.
4. Albert JM, Das P. Quality assessment in oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):773-81.
5. Cionini L, Gardani G, Gabriele P, Magri S, Morosini PL, Rosi A, Viti V; Italian Working Group General Indicators. Quality indicators in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82(2):191-200.
6. Gabriele P, Maggio A, Garibaldi E, Bracco C, Delmastro E, Gabriele D, et al. Quality indicators in the intensity modulated/image-guided radiotherapy era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Dec;108:52-61.
7. Torras MG, Fundowicz M, Aliste L, Asensio E, Boladeras AM, Borràs JM, et al. Improving radiation oncology through clinical audits: Introducing the IROCA project. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Sep-Oct;22(5):408-414.
8. López Torrecilla J, Marín I Borràs S, Ruiz-Alonso A, Jaen Olasolo J, Vázquez de la Torre ML, Bóveda Carro E, et al. Quality indicators in radiation oncology: proposal of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) for a continuous improvement of the quality of care in oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019 Apr;21(4):519-533.
9. Bogusz-Czerniewicz M, Kaźmierczak D. Organizational, technical, physical and clinical quality standards for radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2012 Jun 3;17(4):190-9.
10. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer*. 2005 Sep 15; 104(6): 1129-37.
11. Wu SY, Singer L, Boreta L, Garcia MA, Fogh SE, Braunstein SE. Palliative radiotherapy near the end of life. *BMC Palliat Care*. 2019 Mar 23;18(1):29.
12. Lievens Y, Defourny N, Coffey M, Borràs JM, Dunscombe P, Slotman B, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):178-86.
13. Marks LB, Adams RD, Pawlicki T, Blumberg AL, Hoopes D, Brundage MD, et al. Enhancing the role of case-oriented peer review to improve quality and safety in radiation oncology: Executive summary. *Pract Radiat Oncol*. 2013 Jul-Sep;3(3):149-156.
14. Lewis PJ, Court LE, Lievens Y, Aggarwal A. Structure and Processes of Existing Practice in Radiotherapy Peer Review: A Systematic Review of the Literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Apr;33(4):248-260.
15. Martín-García E, Celada-Álvarez F, Pérez-Calatayud MJ, Rodríguez-Pla M, Prato-Carreño O, Farga-Albiol D, et al. 100% peer review in radiation oncology: is it feasible? *Clin Transl Oncol*. 2020 Dec;22(12):2341-2349.
16. Duggar WN, Bhandari R, Yang CC, Vijayakumar S. Group consensus peer review in radiation oncology: commitment to quality. *Radiat Oncol*. 2018 Mar 27;13(1):55.
17. Albert JM, Das P. Quality indicators in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):904-11.
18. Izewska J, Coffey M, Scalliet P, Zubizarreta E, Santos T, Vouldis I, et al. Improving the quality of radiation oncology: 10years' experience of QUATRO audits in the IAEA Europe Region. *Radiother Oncol*. 2018 Feb;126(2):183-190.
19. Rossi A, Viti V. Selezione e definizione di indicatori di autovalutazione per radioterapia. *Rapporti ISTISAN* 2002(2).
20. Harden SV, Chiew KL, Millar J, Vinod SK. Quality indicators for radiation oncology. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022 Mar;66(2):249-257.
21. Guirado M, Sanchez-Hernandez A, Pijuan L, Teixido C, Gómez-Caamaño A, Cilleruelo-Ramos Á. Quality indicators and excellence requirements for a multidisciplinary lung cancer tumor board by the Spanish Lung Cancer Group. *Clin Transl Oncol*. 2022 Mar;24(3):446-459.
22. Danielson B, Brundage M, Pearcey R, Bass B, Pickles T, Bahary JP, Foley K, Mackillop W. Development of indicators of the quality of radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Apr;99(1):29-36.
23. van Dam PA, Tomatis M, Marotti L, Heil J, Wilson R, Rosselli del Turco M, et al. The effect of EUSOMA certification on quality of breast cancer care. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1423-9.
24. Numan RC, Berge MT, Burgers JA, Klomp HM, van Sandick JW, Baas P, et al. Pre- and postoperative care for stage I-III NSCLC: Which quality of care indicators are evidence-based? *Lung Cancer*. 2016 Nov;101:120-128.
25. Trama A, Botta L, Foschi R, Visser O, Borràs JM, Žagar T, et al. Quality of Care Indicators for Head and Neck Cancers: The Experience of the European Project RARECAREnet. *Front Oncol*. 2019 Aug 28;9:837.
26. Saito T, Shikama N, Takahashi T, Miwa M, Miyazawa K, Wada H, et al. Quality Indicators in Palliative Radiation Oncology: Development and Pilot Testing. *Adv Radiat Oncol*. 2021 Nov 20;7(2):100856.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Stresni zlomi medenice po zdravljenju z obsevanjem: pregled literature

Pelvic insufficiency fractures: literature review

Žagar Jan¹, Šegedin Barbara^{1, 2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 9.3.2023

Sprejeto / Accepted: 18.3.2023

doi:10.25670/oi2023-002on

IZVLEČEK

Stresni zlomi medenice po obsevanju so že dolgo znana posledica obsevanja tumorjev v področju medenice. Čeprav so zlasti v področju sakruma relativno pogost pojav, je njihova diagnostika zaradi nespecifičnosti simptomov težavna. V tem preglednem članku smo pregledali literaturo, ki zajema etiologijo, incidenco, dejavnike tveganja, simptome in diagnostiko ter zdravljenje in preprečevanje stresnih zlomov medenice po obsevanju. Na podlagi pridobljenih podatkov smo poskušali strniti in predstaviti najdene ugotovitve z navedenih področij, ki bi nam bile lahko v pomoč v vsakodnevni radioterapevtski klinični praksi, saj standardiziranih priporočil na tem področju nismo našli.

Ključne besede: stresni zlomi medenice, obsevanje, incidenca, dejavniki tveganja, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Pelvic insufficiency fractures after radiation therapy are a long-known consequence of tumour irradiation in the pelvic area. Considering their frequency, especially in the sacral region, they are still often hard to diagnose due to their unspecific manifestation. In this literature review we gathered data on the etiology, incidence rate, risk factors, symptoms, diagnostics, treatment and prevention of pelvic insufficiency fractures after radiation therapy. As we were unable to find standardized recommendations, we attempted to use the data to summarize and present conclusions that could be of use in everyday radiation therapy clinical practice.

Keywords: pelvic insufficiency fractures, radiation therapy, incidence rate, risk factors, diagnostics, treatment

UVOD

Kost ima kot vsako drugo tkivo svoje (bio)mehanske lastnosti. Kadar so parametri slednjih preseženi, lahko nastane deformacija in degradacija kosti. Bodisi v nekem trenutku deluje na kost prevelika sila, ki povzroči zlom – govorimo o travmatičnem zlomu, bodisi je kost izpostavljena sicer manjšim silam, ki posamično ne morejo zlomiti zdrave kosti, vendar pa z delovanjem v daljšem časovnem obdobju in zaradi preobremenitve vodijo v degeneracijo tkiva – kostnine. Slednja se zaradi nenehne izpostavljenosti delovanja teh sicer majhnih sil ni sposobna zadosti oz. dovolj hitro regenerirati. Tako stanje povzroča nastanek večjega števila mikroskopsko majhnih pok, ki oslabijo kost in vodijo v t. i. stresne zlome (*angl. »fatigue fractures«*).

Stresni zlomi nastanejo tudi, kadar so obremenitve kosti znotraj tolerance zdravega kostnega tkiva, vendar pa je samo tkivo predhodno oslabiljeno. Vzroki za zmanjšanje elastičnosti in trdote

kostnine so osteoporozna, Pagetova bolezen, hiperparatiroidizem, revmatoidni artritis, zdravljenje s kortikosteroidi (1, 2) in ionizirajoče sevanje (1, 3).

V tem primeru govorimo o stresnih zlomih, ki so v angleški literaturi pojmovani kot »insufficiency fractures« in se ločijo od omenjenih »fatigue fractures«. V nadaljevanju članka se izraz stresni zlomi nanaša izključno na pojem »insufficiency fractures«.

Namen tega članka je pregled literature o stresnih zlomih medenice (SZM), ki nastanejo po obsevanju tumorjev v področju medenice.

METODE

Vire in literaturo smo poiskali v spletnih zbirkah PubMed in Google scholar. Upoštevali smo samo literaturo v angleškem jeziku. Vključili smo relevantne pregledne članke in raziskave ter strokovne monografije.

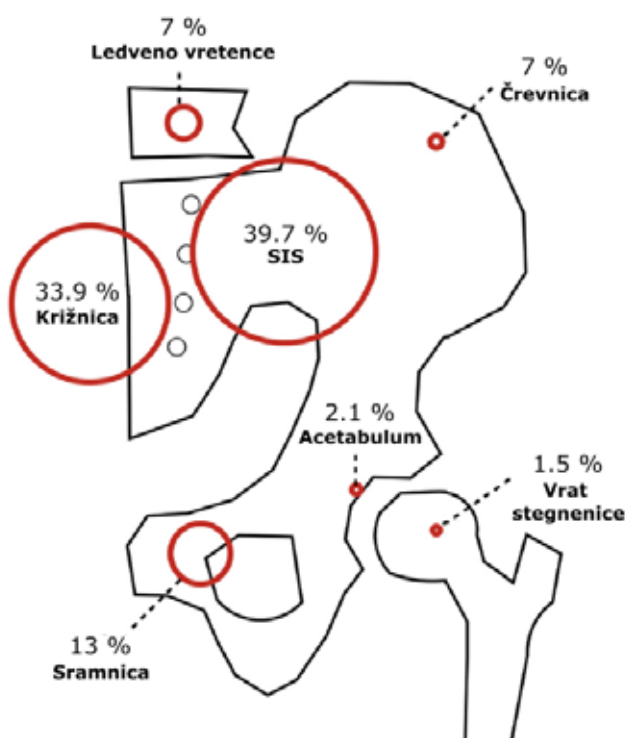
ETIOLOGIJA

Dokazi, da sevanje negativno vpliva na kostno tkivo, segajo že v začetek 20. stoletja. Že leta 1921 sta Failla in pozneje leta 1926 bolj znan Ewing prva poročala o spremembah na kostnini spodnje čeljusti po obsevanju (4). Do konca 50. let 20. stoletja se je na podlagi opravljenih raziskav uveljavilo prepričanje, da je primarni vzrok oslabitve kostnega tkiva po obsevanju odmiranje osteoblastov in osteoklastov (5). Kljub temu je obveljalo mnenje, da je kostno tkivo relativno odporno proti učinkom sevanja.

Tako prepričanje je veljalo vse do konca 70. oz. začetka 80. let prejšnjega stoletja. Takrat so na podlagi novih spoznanj v kostni fiziologiji na živalskih modelih dokazali, da je stopnja reabsorpcije kosti večja kot stopnja izgradnje v obsevanem polju tudi tri mesece in dlje po obsevanju (6–8). Enako sta prizadeti tako kortikalna kot trabekularna kostnina (7, 8). Pri tem so opazili, da so čas do remodelacije in hitrost nastajanja ter obseg dolgoročne atrofije kosti odvisni od doze in frakcionacije, pri čemer visoka doza v enkratni frakciji najbolj prizadene kostnino (7, 9, 10).

Z izotopskimi, histološkimi in biokemičnimi preiskavami so dokazali, da je regenerativna sposobnost kostnine neposredno odvisna od obsega poškodbe oz. funkcionalnosti kostnega žilja (9, 10). Sevanje namreč povzroča poškodbo endotela in vnetje, kar vodi v povečano prepustnost endotela. To naprej vodi v obžilno oteklino, krvavitve in zmanjšano prekrvljenost tkiva. Slednja pozneje vztraja dlje časa zaradi fibroze intimne in hialinizacije tunike medije, kar zavira proces remodelacije (9). Celokupna sposobnost regeneracije kosti po obsevanju je tako odvisna od prizadetosti žilja in prizadetosti osteoblastov ter osteoklastov (11). Čeprav na neki točki po obsevanju pride do reparacije in se izgradi nova kostnina, so mehanske lastnosti nove kosti vedno slabše kot pri prvotnem tkivu (10).

Slika 1: Porazdelitev stresnih zlomov medenice glede na regijo. SIS = sakroiliakalni sklep. Povzeto po Sapienza LG et al. (12).



EPIDEMIOLOGIJA

Obsevanje medeničnih kosti v okviru radioterapije je pogosto, saj je mala medenica mesto, kjer se pojavljajo primarni karcinomi z visoko incidenco. Mednje se uvrščajo rak danke, prostate, materničnega vratu in endometrija ter preostali ginekološki tumorji (jajčniki, vagina, vulva), poleg teh pa npr. še karcinom mehurja, analnega kanala in hordomi. Obenem je medenica pogosto mesto zasevkov primarnih tumorjev drugih lokalizacij (npr. pljuč, dojke, ledvic itd.). Čeprav je indikacij za obsevanje medeničnega področja veliko, je z izjemo področja ginekoloških tumorjev opravljeno relativno malo raziskav, ki merijo incidenco stresnih zlomov po zdravljenju z obsevanjem.

REZULTATI - INCIDENCA

Zajete raziskave poročajo o širokem razponu incidenc z lomov pri pacientih, zdravljenih z obsevanjem, in sicer med 1,7 in 89 %. Kljub temu se pri večini raziskav incidenca giblje med 4 in 20 % (Tabela 1). To sovпада z najdbami obsežne meta analize stresnih zlomov po zdravljenju ginekoloških tumorjev (10–18 %) (12) in kohortne raziskave stresnih zlomov medenice po obsevanju (3,7–12,7 %) (13).

Povprečni čas od zaključka zdravljenja z obsevanjem do pojava stresnega zloma se giblje med 6 in 18 meseci (Tabela 1). Dejanski izmerjeni časi v raziskavah pa se raztezajo vse od 1 meseca do več let (14–22).

Najpogosteje prizadeta kost je križnica oz. sakrum, ki je na 1. ali 2. mestu v praktično vseh raziskavah, kjer je ta podatek na voljo, sledijo sakroiliakalni sklepi in sramnična kost ter črevnica. V novjših raziskavah so omenjena tudi spodnja lumbalna vretenca, L4 in L5 (Slika 1). Zlomov acetabula in sednične kosti je zelo malo oz. jih raziskave ne navajajo (Tabela 1). Tovrstna razporeditev ni presenetljiva, saj je področje sakruma in sakroiliakalnih sklepov nosilec teže zgornjega dela telesa (23). Na tej točki je treba še dodati, da so pod enako obremenitvijo tudi kolki, vendar ti v večini raziskav niso vključeni, saj strogo anatomsko niso del medenice. Glede na raziskavo Baxterja s sod. (24) so zlomi kolka predstavljali kar 90 % vseh zlomov obsevanega področja. Prav tako je raziskava Elliota s sod. (25), pokazala, da je tveganje za zlom kolka večje pri pacientih, obsevanih v tehniki 3D-CRT (angl. »3-dimensional conformal radiation therapy«) zaradi raka prostate. Ito s sod. (26) pa je poročal o primerih zloma kolka, tudi tretje stopnje, po obsevanju zasevkov v stegenici s tehniko SBRT (angl. »stereotactic body radiation therapy«).

Dejavniki povečanega tveganja za stresne zlome medenice

Sevanje ima na vsako zdravo kost svoje neželene učinke, kljub temu pa se pojavnost oz. tveganje za stresne zlome poveča ob prisotnosti določenih dejavnikov. Slednji so lahko določene lastnosti oz. stanja pacienta pred zdravljenjem, ali pa gre za dejavnike, ki so pogojeni z načinom zdravljenja.

Najpomembnejši napovedni dejavnik pri pacientih za stresne zlome medenice je osteoporozo (23, 27, 28). V povezavi s tem so dejavniki tveganja vsa stanja, ki lahko vodijo v osteoporozo oz. manjšo kostno gostoto. Z raziskavami so potrdili, da so napovedni dejavniki nizka telesna teža (pod 55 kg) (16, 29) in nizek indeks telesne mase, menopavza, starost (12, 14–18, 20, 24, 29, 30), revmatoidni artritis (12, 18, 20), uporaba heparina, kajenje (18), pomanjkanje vitamina D, dolgotrajna uporaba kortikosteroidov, dolga stanja imobilizacije (12) in uporaba antiandrogenov (25). Poleg nizke kostne gostote pa imajo vpliv tudi dejavniki, ki negativno vplivajo na prekrvavitev kostnine; npr. hipertenzija,

sladkorna bolezen tipa 2, arterioskleroza (31). V eni izmed raziskav se je kot dejavnik tveganja pokazalo tudi število porodov. Ženske, ki so rodile več kot trikrat, so imele višje tveganje za zlom (29). S tveganjem za stresne zlome naj bi bila povezana tudi rasa. Na podlagi podatkov iz ZDA, da imajo Afroameričani višjo kostno gostoto kot belci in manjšo obolevnost za osteoporozo (32), bi prav tako pričakovali razliko med rasami v incidenci stresnih zlomov medenice po obsevanju. Z gotovostjo žal tega ne moremo trditi, saj je raziskava iz leta 2019 (33) slednje dokazala, medtem ko starejši raziskavi to ni uspelo (24).

Pri dejavnih tveganja povezanih z obsevanjem, je glavni dejavnik za razvoj stresnih zlomov doza, ki jo prejme kost. To sovpadajo s poskusi na živalskih modelih (glej Etiologija). Fu in sod. so v svoji raziskavi prvi dokazali, da se verjetnost za osteitis in posledično stresni zlom izrazito poveča, če prekoračimo mejo kumulativne doze okoli 40 Gy (28). Kasnejše raziskave, v katerih so uporabljali tudi novejša tehnika obsevanja, so to potrdile. To nakazuje, da je parameter V40Gy (volumen, ki prejme 40 Gy) pomemben napovedni dejavnik za stresne zlome kosti (12, 18, 34, 35).

Informacije o brahiterapiji kot dejavniku tveganja so si nasprotujoče. Starejši viri navajajo, da je dozni prispevek brahiterapije na okolne kosti 5–10 % (28), lahko tudi do 20 % (20, 31) predpisane doze pri brahiterapiji ginekoloških rakov. Predvsem problematično naj bi bilo sipanje sevanja na sramnično kost (36), čeprav Sapienza s sod. navaja možnost odlaganja doze tudi na sakrum (12). Druge raziskave navajajo manjše tveganje za stresne zlome ob uporabi IGABT (*angl. »image guided adaptive brachtherapy«*) v kombinaciji z IMRT (*angl. »intensity modulated radiotherapy«*) v primerjavi z brahiterapijo s predpisom doze na točko A in načrtovanjem teleradioterapije z AP/PA oz. tehniko 3D-CRT (21). Manjša je tudi pojavnost stresnih zlomov pri monobrahiterapiji, tako pri pacientih z rakom prostate kot pri ginekoloških pacientkah (13).

Obsevanje tumorjev medenice pogosto poteka s sočasno kemoterapijo. Čeprav povzročata radiosenzibilizacijo, v nobeni od najdenih raziskav niso dokazali povišanega tveganja za SZM (15, 21, 22, 30). Ishikawa s sod. navaja celo znižanje tveganja za SZM pri pacientih, zdravljenih s sočasno kemoterapijo, vendar opominja, da gre za populacijo pacientov, ki so v povprečju mlajši in v fizično boljši kondiciji kot pacienti, zdravljeni samo z radioterapijo, kar lahko pomeni izhodiščno višjo kostno gostoto (30).

Simptomi in diagnostika

Pacienti s simptomatskim SZM največkrat tožijo zaradi bolečin v križu, glutealnem predelu, medenici in dimljah (44–46). V 20–50 % so pacienti asimptomatski (41) in so SZM naključne najdbe.

Za diagnosticiranje SZM se v sodobni medicini uporabljajo rentgensko slikanje, računalniška tomografija – CT (*angl. »computed tomography«*), magnetno resonančno slikanje – MRI (*angl. »magnetic resonance imaging«*) in scintigrafija skeleta oz. SPECT (*angl. »single photon emission computed tomography«*) (15, 44, 47).

Na rentgenskem posnetku so tipična najdba trakovi skleroze, ki potekajo vzporedno s sakroiliakalnim sklepom. Ob variabilni kostni gostoti in pogostih artefaktih (npr. meteorizem) ima preiskava slabo občutljivost. Poročane vrednosti se gibljejo med 20 in 38 % (44).

Scintigrafske preiskave pri bolnikih z rakom so zelo občutljive pri zaznavanju zlomov (96 %) (44), vendar imajo nizko specifičnost, saj ne ločujejo med malignimi procesi, vnetji in zlomi (48). Le ob najdbi kopičenja v sakrumu v obliki značilnega H-znaka (oz. Honda znaka ali metuljčka) v področju sakruma in sakroiliakalnih sklepov imajo visoko pozitivno napovedno vrednost in visoko

specifičnost (do 94 %) za zlome sakruma (48). Problem slednjega je, da je prisoten le v približno 20–40 % preiskovancev (44) in s časom izgine (48).

V nasprotju s scintigrafijo skeleta je CT slabo občutljiv pri zaznavanju zlomov sakruma (60–75 %) (44, 45), medtem ko je odlična izbira pri opredeljevanju nejasnih najdb na scintigrafiji in MRI (44, 48), še posebej v področju simfize in sramne kosti (49).

MRI je dokazano najbolj občutljivejša preiskava za odkrivanje stresnih zlomov medenice. Občutljivost MRI za stresne zlome je blizu 100 % (44, 45). Visoko občutljiv je pri zaznavanju edema kostnega mozga pri zlomu, ki ga lahko zaznamo že po 18 dneh (44), v nasprotju s frakturnimi pokami, ki so vidne šele od tri tedne do tri mesece po nastopu simptomov (46). Od vseh preiskav je MRI najboljša pri zaznavanju mehko tkivnih sprememb. Ob uporabi dodatnih sekvenc, kot sta DWI (*angl. »diffusion weighted imaging«*) in ADC (*angl. »apparent diffusion coefficient«*), preiskava dosega visoko občutljivost (92 %) in specifičnost (91 %) pri razlikovanju zlomov od malignih procesov (50).

PET/CT (*angl. »positron emission tomography/computed tomography«*) ni preiskava izbora za diagnosticiranje stresnih zlomov pri pacientih z rakom, vendar so ti ob vse pogostejši uporabi PET/CT v sledenju rakavih bolnikov pogoste naključne najdbe. Ker tako kot maligni procesi področja zlomov kopičijo 18 FDG (18F-fluorodeoksiglukoza), je interpretacija lahko težavna. Kljub temu pa so prepoznani specifični vzorci kopičenja, ki v povezavi z vrednostmi SUV (*angl. »standardised uptake values«*) lahko pomagajo razlikovati med zlomi in malignimi procesi ter pripomorejo k izogibanju nepotrebnim dodatnim diagnostiki (47).

Biopsija ni primerna preiskava za diagnosticiranje stresnih zlomov, saj povzročata veliko tveganje za nadaljnje zlome in ima slabo diagnostično vrednost. Zmanjšan pretok krvi v obsevani kosti vodi v dovzetnost za morebitne okužbe, kar lahko povzroči nepopravljivo škodo, vključno z osteonekrozo (48, 51).

Zdravljenje in preprečevanje

Konzervativni pristop je t. i. »standard oskrbe« pri stresnih zlomih medenice. Pri tem se specifični režimi zdravljenja med sabo precej razlikujejo. Nekateri poleg analgetikov priporočajo strogo počitek, imobilizacijo in razbremenjevanje, drugi pa zmerno obremenjevanje ob uporabi bergel ali hojice ter zgodnjo fizioterapijo. Čas okrevanja je najpogosteje med 6 in 15 meseci, vendar se med posamezniki zelo razlikuje (44). Kot dodatek h konzervativnemu zdravljenju nekateri viri priporočajo tudi terapijo s hiperbaričnim kisikom (28, 31), dodajanje kalcija in vitamina D (31). Kljub temu pa konzervativni pristop pri nekaterih pacientih ni uspešen, kar se lahko kaže v trajno zmanjšani gibalni sposobnosti, prolongirani imobilizaciji in visoki morbiditeti (24). Slednje vodi v zvišano tveganje za GVT, pljučno embolijo, izgubo mišične mase, kardiopatijo, preležanine, pljučnice in nadaljnjo izgubo kostne mase (44). Kar polovica pacientov, ki utrpeli medenične zlome, ima kljub zdravljenju trajno znižano funkcionalnost in težave s hojo (44), še zlasti če utrpijo bilateralne zlome (19). Enoletna umrljivost pri starih pacientih s SZM je med 9,5 in 14,3 %. Za primerjavo imajo zlomi proksimalne stegenice enoletno mortaliteto 18–28 % (52).

Alternativa konzervativnemu zdravljenju je kirurško zdravljenje. Pri zlomih sakruma so to klasična, balonska in radiofrekvenčna sakroplastika ter transiliakalna-transsakralna in fiksacija z vijakom ali kovinsko palico. Pri sakroplastiki gre za minimalno invaziven poseg, soroden vertebroplastiki, pri katerem se v področje zloma v sakrumu vbrizga kostni cement (44). Tovrstni poseg naj bi zmanjšal bolečino in odvisnost od peroralnih

Tabela 1: Povzetek zajetih raziskav. Ca = karcinom, AP/PA = anteriorno – posteriorno in posteriorno – anteriorno nasprotno polje, 2D (>box<) = dvodimenzionalna tehnika s 4 polji, 3D-CRT = (angl.) three dimensional conformal radiotherapy, IMRT = (angl.) intensity modulated radiation therapy, SBRT = (angl.) stereotactic body radiation therapy, SIB = (angl.) simultaneous integrated boost, Gy = Gray, fr = frakcija HDR = (angl.) high dose rate, LDR = (angl.) low dose rate, MV = megavolti, NP = ni podatka

Raziskava	Zajete diagnoze	Tehnika obsevanja	Doza (mediana vrednost ali interval)	Energija fotonov	Št. pacientov	Celokupna srednja starost vseh pacientov (a) ali starost pacientov brez stresnih zlomov (b)	Srednja starost pacientov z zlomom (leta)	Incidenca pacientov, ki so utrpeli 1 ali več zlomov v 5 letih	Srednji čas in/ali interval do odkritja oz. simptomov od zaključka RT	Najpogostejša lokacija zloma
Blomlie 1996 (23)	Ca materničnega vratu	AP/PA ali 2D (>box<) + brahiterapija	46 Gy, 2 Gy/fr + 42 Gy (5 x 4,2 Gy v 2 ločenih setih) ali 64,8 Gy po 1,8 Gy/fr	5-10 MV	18 (9 premenopavzalnih in 9 pomenopavzalnih)	39 let (a) - premenopavzne 66 let - pomenopavzne	NP	89 % (16 pacientk)	3-12 mesecev	Sakroiliakalni sklep
Tai 2000 (31)	Ca endometrija, Ca vagine	2D (>box<) + brahiterapija (HDR)	45-50 Gy, 1,8-2 Gy/fr + 24 Gy (3 fr/15 dni)	Kobalt - 25 MV	336	68 (a)	72,9	4,7 % (16 pacientk)	11 mesecev	Sakrum, pubis
Huh 2002 (37)	Ca materničnega vratu	2D (>box<) ± brahiterapija (HDR)	50,4-55,8 Gy, 1,8-2 Gy/fr ± 24 Gy (HDR)	10 MV ali 15 MV	463	Pomenopavzne	65	1,7 % (8 pacientk)	12 mesecev (7-19 mesecev)	Sakrum
Ogino 2003 (29)	Ca materničnega vratu	AP/PA + brahiterapija (HDR)	45-50,4 Gy, 1,8-2 Gy/fr ± 10-36 Gy (HDR)	10 MV	335	66 (a)	70 (simptomatski) 67 (asimptomatski)	17 % (57 pacientk)	8 mesecev (3-59 mesecev)	Sakrum
Baxter 2005 (24)	Ca materničnega vratu, Ca anusa, Ca rektuma (vključena le ženska populacija)	NP	NP	NP	2855 (399 Ca anusa, 1317 Ca rektuma, 1139 Ca materničnega vratu)	74,5 (a)	NP	9 % (260 pacientk, od tega: 14 % Ca anusa, 9 % Ca rektuma, 7 % Ca materničnega vratu)	NP	
Ikushima 2006 (14)	Ca materničnega vratu, Ca endometrija	AP/PA polja ± brahiterapija (HDR ali LDR)	50 Gy (40-50 Gy), 2 Gy/fr ± 4-16 Gy (HDR/LDR) v točki B	6 MV	158	64 (a), 59 (b)	70	13 % (33 pacientk)	6 mesecev (3-51 mesecev)	Lateralni odrastki sakruma, pubis, telo sakruma
Kwon 2008 (15)	Ca materničnega vratu	2D (>box<) ± brahiterapija (HDR)	50,4 Gy (30,6-66,6 Gy), 1,8 Gy/fr ± 24 Gy (HDR)	10 MV ali 15 MV	510	54,7 (a)	NP	5,1 % (100 pacientk)	16,9 meseca (1-87 mesecev)	Lateralni odrastki sakruma, telo sakruma
Oh 2008 (16)	Ca materničnega vratu	AP/PA ali 2D (>box<)	45 Gy (30,6-54 Gy), 1,8 Gy/fr	10 MV ali 15 MV	557	54 (a)	NP	14,9 % (83 pacientk)	13 mesecev (5-44 mesecev)	Sakroiliakalni sklepi, telo sakruma
Schmeler 2010 (17)	Ca maternice	AP/PA ali 2D (>box<) ali IMRT ± brahiterapija (HDR)	45 Gy (38,8-68,3 Gy)	NP	300	47,4(a), 46,7(b)	56,5	9,7 % (29 pacientk)	14,1 meseca (2,1-63,1 meseca)	NP
Uezono 2013 (18)	Ca materničnega vratu	AP/PA ali 2D (>box<) + brahiterapija (HDR)	50,4 Gy (45-50,4 Gy), 1,8 Gy/fr + 22 Gy (6-30 Gy) (HDR)	10 MV	99	68 (a)	NP	33 % (33 pacientk)	14 mesecev (2-46 mesecev)	Lumbalna vretenca, sakrum, pubis
Kido 2016 (19)	Ca materničnega vratu	AP/PA	50 Gy, 2 Gy/fr	10 MV	145	69,8 (b)	62,1	10,3 % (15 pacientk)	16 mesecev (razpon 4-36 mesecev)	Posteriorni medenični lok, lateralni del sakruma
Yamamoto 2017 (20)	Ca materničnega vratu	AP/PA, 2D (>box<) ± brahiterapija (HDR)	30-50,4 Gy, 1,8 Gy/fr ± 12-24 Gy (HDR)	NP	533	55 (b)	72,5	15,8 % (84 pacientk)	14 mesecev (razpon, 1-81 mesecev)	Sakrum, pubis, lumbalna vretenca, SI sklep
Ramlow 2017 (21)	Ca materničnega vratu	IMRT ± SIB ± brahiterapija (HDR)	45-50 Gy, 1,8-2 Gy/fr ± SIB do skupaj 55-66 Gy, 1,8 -2,2 Gy/fr ± NP HDR	NP	101	50 (a) 44 (b)	58	19,8 % (20 pacientk)	8 mesecev (3-12 mesecev)	Sakrum
Bazire 2017 (22)	Ca ginekološkega področja, Ca anusa	IMRT ± brahiterapija (PDR) ± SIB	45 Gy, 1,8 Gy/fr ± 10-25 Gy (PDR) ± SIB do skupaj 55-64,8 Gy, 2 Gy/fr	NP	341	61 (a)	NP	4,4 % (15 pacientov)	11 mesecev (3-66 mesecev)	Sakrum
Salcedo 2020 (38)	Ca materničnega vratu, Ca endometrija, Ca vagine	AP/PA, 2D (>box<), IMRT ± brahiterapija	45-66 Gy (ni podatka o frakcionaciji in dozi brahiterapije)	NP	239	51 (a)	NP	6,7 % (16 pacientk)	NP	Sakrum, lumbalna hrbtnica
Mir 2020 (39)	Ca materničnega vratu, Ca endometrija	IMRT ± brahiterapija (HDR)	45-50 Gy, 1,8-2 Gy/fr ± SIB do 60 Gy ± NP (HDR)	NP	115	54 (a) 50 (b)	60	37,4 % (43 pacientk)	3 mesece (3-12 mesecev)	Sakrum
Ishikawa 2021 (30)	Ca materničnega vratu	2D (>box<) + AP/PA + brahiterapija (HDR)	40 Gy + 10 Gy, v 2 Gy/fr + 18 Gy (HDR)	NP	42	57,5 (a)	≥ 65	23,8 % (10 pacientk)	14 mesecev (4-41 mesecev)	Lumbalna hrbtnica, sakrum, ilium
Herman 2009 (40)	Ca rektuma	3D CRT (3 polja)	45 Gy (19,8-58,6 Gy), 1,8 Gy ± 5,4-7,5 Gy boost	15-18 MV	562	57,9 (a)	NP	2,7 % (15 pacientov)	17 mesecev (2-34 mesecev)	Sakrum, pubis
Kang 2019 (41)	Ca rektuma	NP	45-50,4 Gy, 1,8 Gy/fr	NP	7807	60,7 (a)	NP	20,7 % (1616 pacientov)	2,47 leta (2 meseca-8 let)	NP
Igdem 2010 (34)	Ca prostate	3D CRT, IMRT	45-50,4 Gy, 1,8-2 Gy/fr ± boost do skupno 66-78 Gy	6-18 MV	134	65 (a)	NP	5,8 % (8 pacientov)	20 mesecev	Sakrum, Sakroiliakalni sklepi
Thiagarajan 2014 (42)	Primarni in sekundarni raki mešanih etiologij	SBRT	18-24 Gy v 1 fr, 24 Gy v 3 fr, 30 Gy v 5 fr	NP	43	64 (a)	NP	11,6 % (5 pacientov)	8,2 meseca (4-25 mesecev)	Sakrum
Osler 2016 (43)	Hordomi	Kombinacija fotonov in protonov	70,2 Gy (50,4-79,2 Gy)	NP	61	54 (a)	NP	47 % (29 pacientov)	NP	Sakrum

analgetikov ter omogočal hitrejšo povrnitev gibljivosti (53). Kljub temu pa ima določena tveganja, predvsem v smislu utesnitve žil in živcev z vbrizganim cementom (44, 54). Večji poseg je fiksacija, kjer gre za utrditev in imobilizacijo zloma z vijaki ali kovinsko palico. Tovrsten poseg, kot sakroplastika, hitro zmanjša bolečino. Težave po posegu izhajajo predvsem iz dejstva, da se stresni zlomi pogosto pojavljajo v osteoporotični kosti. Zato je možnost omajanja osteosintetskega materiala velika in izbira primernege mesta za sidranje vijakov oz. palic težavna (54). V zadnjih letih se je razvila tudi hibridna tehnika, kjer ob vstavitvi vijaka v njegovo ležišče vlijejo resorbilni cement iz kalcijevega fosfata, ki naj bi utrdil vijak in zmanjšal možnost omajanja v osteoporotični kosti (53, 55).

Strategije za preprečevanje in zmanjšanje pojavnosti SZM slonijo na zgodnjem prepoznavanju rizičnih pacientov. Takšni orodji sta npr. lestvica FRAX (27) in denzitometrija (22). Uporaba slednje pred zdravljenjem je še posebej pomembna pri pomenopavznih ženskah (20). Dokazano je tudi, da je kostna gostota izmerjena z vrednostjo Hounsefieldovih enot na CT-preiskavi pred začetkom obsevanja povezana z verjetnostjo pojava stresnih fraktur v področju medenice (18). Nekatere raziskave kot preventivni ukrep predlagajo tudi zdravljenje osteopenije oz. osteoporoze z uporabo nadomestne hormonske terapije pri ženskah (29), bisfosfonatov (12,29), raloksifena (12) in denosumaba (38).

Z radioterapevtskega vidika pojavnost stresnih zlomov medenice lahko zmanjšamo že z uporabo prave tehnike. Dokazano je, da uporaba »box« tehnike s štirimi polji več kot prepolovi incidenco zlomov v primerjavi z uporabo tehnike AP/PA (16). Tehnika IMRT omogoča dobro konformnost doze in polja, kar vodi v zmanjševanje prejete doze zdravih tkiv in zmanjšano tveganje za SZM pri obsevanju primarnih tumorjev v mali medenici (13). Pri zmanjšanju D50 % na sakrum s 40 Gy na 35 Gy zmanjša tveganje za zlom za 23 %, medtem ko zmanjšanje D50 % s 50 Gy na 45 Gy pomeni 50-odstotno zmanjšanje tveganja (21).

Uporaba sodobne brahiterapevtske metode, kot je IGABT, prispeva zanemarljivo dozo na okolne kosti in v nasprotju s starejšimi metodami ne prispeva k tveganju za zlome (21).

RAZPRAVA

Že ob zbiranju literature je bilo razvidno, da obstaja jasno nesorazmerje v številu raziskav s področja obsevanj ginekoloških tumorjev v primerjavi z vsemi drugimi lokalizacijami v medenici (Tabela 1). Glede na to, da gre pri ginekoloških bolnicah za specifično populacijo – pomenopavzne ženske – sta primerjava z in posplošitev najdb iz populacije ginekoloških bolnic na druge populacije bolnikov (mlajši, moški spol itd.) nezanesljivi.

Tudi znotraj ginekoloških raziskav je potrebna kritičnost do relevantnosti in uporabnosti podatkov nekaterih raziskav v sedanjosti, saj njihova metodologija temelji na obsevalnih tehnikah in tehnologiji, ki se danes v klinični praksi ne uporabljajo več.

Čeprav je več raziskav (12, 18, 28, 34, 35) zaključilo, da je parameter V40Gy pomemben napovedni dejavnik tveganja za stresni zlom, jasnih podatkov o parametrih DVH (*angl.* »dose-volume histogram«) ni na voljo. Sicer sta v raziskavi (21) omenjena parametra D40 in D50, vendar so podatki iz večine preostalih raziskav glede DVH pomanjkljivi, saj se križnica oz. medenične kosti kot kritični organ izven raziskav v klinični praksi po navadi ne vrisujejo.

Čeprav so nekatere raziskave med seboj težko primerljive zaradi zgoraj opisanih razlogov, prihajajo do podobnih zaključkov kar se tiče dejavnikov tveganja, kar potrjuje tudi obsežna metaanaliza (12). Čeprav so prepoznani različni dejavniki tveganja za stresne

zlome medenice, specifičnih orodij v smislu točkovnikov, lestvic idr. za oceno tveganja zloma po obsevanju medenice v pregledani literaturi ni bilo moč zaslediti.

ZAKLJUČEK

SZM so relativno pogost pojav po zaključenem obsevanju tumorjev medenice. V obravnavanih raziskavah se incidenčna stopnja giblje najpogosteje nekje med 4 in 20 %. Najpomembnejša dejavnika tveganja za zlome sta osteopenija oz. osteoporoza in doza, ki jo prejme kost. Zato je na SZM diferencialno diagnostično še posebej smiselno pomisliti pri starejših menopavznih pacientkah z nespecifičnimi bolečinami v tem področju.

Glede na pogostost pojavov stresnih zlomov medenice bi bilo zlasti v populaciji s povečanim tveganjem smiselno obravnavati medenične kosti kot kritični organ, vendar glede na trenutne razpoložljive podatke o točnih predpisih pri omejitvi doze težko govorimo. Zato je ALARA (*angl.* »as low as reasonably achievable«) za zdaj najboljšo vodilo, podatek V40Gy pa z dokazi podkrepljena dozna meja, pri kateri tveganje za zlome znatno naraste. Potrebne so nadaljnje raziskave. Prav tako bi bilo smiselno razmisliti o obsegu vrisovanja medeničnih kosti, saj se incidence zloma med različnimi predeli medenice bistveno razlikujejo. Hkrati je potreben razmislek o mestu medeničnih kosti v hierarhiji s preostalimi kritičnimi organi medenice, kadar izpolnjevanje vseh doznih omejitev ne bi bilo mogoče.

LITERATURA

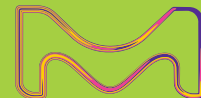
1. Cooper KL, Beabout JW, Swee RG. Insufficiency fractures of the sacrum. *Radiology*. 1985 Jul;156(1):15–20.
2. Moreira CA, Bilezikian JP. Stress Fractures: Concepts and Therapeutics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):525–34.
3. Huh SJ. Post Pelvic Radiotherapy Bony Changes. *The Journal of the Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 27(1):1–9.
4. Sengupta S, Prathap K. Radiation necrosis of the humerus. A report of three cases. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973 Aug;12(4):313–20.
5. Bell GH. Chapter II - Bone as a mechanical engineering problem. In: Bourne GH, editor. *The Biochemistry and Physiology of Bone*. New York:Academic Press;1956:27–52.
6. King M, Casarett G, Weber D. A study of irradiated bone: I. Histopathologic and physiologic changes. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1979 Dec 1;20:1142–9.
7. Pitkänen MA, Hopewell JW. Functional Changes in the Vascularity of the Irradiated Rat Femur Implications for Late Effects. *Acta Radiologica: Oncology*. 1983 Jan 1;22(4):253–6.
8. Maeda M, Bryant MH, Yamagata M, Li G, Earle JD, Chao EY. Effects of irradiation on cortical bone and their time-related changes. A biomechanical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1988 Mar;70(3):392–9.
9. Pacheco R, Stock H. Effects of Radiation on Bone. *Current osteoporosis reports*. 2013 Sep 22;11.
10. Wernle JD, Damron TA, Allen MJ, Mann KA. Local irradiation alters bone morphology and increases bone fragility in a mouse model. *J Biomech*. 2010 Oct 19;43(14):2738–46.
11. Bluemke DA, Fishman EK, Kuhlman JE, Zinreich ES. Complications of radiation therapy: CT evaluation. *Radiographics*. 1991 Jul;11(4):581–600.
12. Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, Jhingran A, Klopp AH, Calsavara VF, et al. Pelvic Insufficiency Fractures After External Beam Radiation Therapy for Gynecologic Cancers: A Meta-analysis and Meta-regression of 3929 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 1;106(3):475–84.
13. Vitzthum LK, Park H, Zakeri K, Heide ES, Nalawade V, Mundt AJ, et al. Risk of Pelvic Fracture With Radiation Therapy in Older Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 1;106(3):485–92.
14. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, Yamashita K, Kishida Y, Kudoh T, et al. Pelvic bone complications following radiation therapy of gynecologic malignancies: clinical evaluation of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):1100–4.
15. Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, Choi SH, Jung JY, Oh D, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):987–94.
16. Oh D, Huh SJ, Nam H, Park W, Han Y, Lim DH, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: analysis of risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1183–8.
17. Schmeler KM, Jhingran A, Iyer RB, Sun CC, Eifel PJ, Soliman PT, et al. Pelvic fractures after radiotherapy for cervical cancer: implications for survivors. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):625–30.
18. Uezono H, Tsujino K, Moriki K, Nagano F, Ota Y, Sasaki R, et al. Pelvic insufficiency fracture after definitive radiotherapy for uterine cervical cancer: retrospective analysis of risk factors. *J Radiat Res*. 2013 Nov;54(6):1102–9.
19. Kido A, MD, Yoshida S, MD, Shimoda E, MD, et al. Walking Disability in Patients with Pelvic Insufficiency Fracture after Radiotherapy for Uterine Cervical Cancer. *Prog Rehabil Med*. 2016;1:20160009.
20. Yamamoto K, Nagao S, Suzuki K, Kogiku A, Senda T, Yano H, et al. Pelvic fractures after definitive and postoperative radiotherapy for cervical cancer: A retrospective analysis of risk factors. *Gynecol Oncol*. 2017 Dec 1;147(3):585–8.
21. Ramlov A, Pedersen EM, Røhl L, Worm E, Fokdal L, Lindegaard JC, et al. Risk Factors for Pelvic Insufficiency Fractures in Locally Advanced Cervical Cancer Following Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):1032–9.
22. Bazire L, Xu H, Foy JP, Amessis M, Malhaire C, Cao K, et al. Pelvic insufficiency fracture (PIF) incidence in patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for gynaecological or anal cancer: single-institution experience and review of the literature. *Br J Radiol*. 2017 May;90(1073):20160885.
23. Blomlie V, Rofstad EK, Talle K, SundfØr K, Winderen M, Lien HH. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Nov;167(5):1205–10.
24. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA*. 2005 Nov 23;294(20):2587–93.
25. Elliott SP, Jarosek SL, Alanee SR, Konety BR, Dusenbery KE, Virnig BA. Three-dimensional external beam radiotherapy for prostate cancer increases the risk of hip fracture. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4557–65.
26. Ito K, Nakajima Y, Ogawa H, Taguchi K. Fracture risk following stereotactic body radiotherapy for long bone metastases. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Jan 3;52(1):47–52.
27. Moreno A, Clemente J, Crespo C, Martínez A, Navarro M, Fernández L, et al. Pelvic insufficiency fractures in patients with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Apr 1;44(1):61–6.
28. Fu AL, Greven KM, Maruyama Y. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol*. 1994 Jun;17(3):248–54.
29. Ogino I, Okamoto N, Ono Y, Kitamura T, Nakayama H. Pelvic insufficiency fractures in postmenopausal woman with advanced cervical cancer treated by radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003 Jul;68(1):61–7.
30. Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, et al. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Radiol*. 2021;39(1):93–9.
31. Tai P, Hammond A, Dyk JV, Stitt L, Tonita J, Coad T, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers—a case series and review of literature. *Radiother Oncol*. 2000 Jul;56(1):23–8.
32. Hochberg MC. Racial Differences in Bone Strength. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2007;(118):305–15.
33. Vitzthum LK, Park H, Zakeri K, Heide ES, Nalawade V, Mundt AJ, et al. Risk of Pelvic Fracture With Radiation Therapy in Older Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):485–92.

34. Iğdem S, Alço G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoğlu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1;77(3):818–23.
35. Okoukoni C, Randolph DM, McTyre ER, Kwok A, Weaver AA, Blackstock AW, et al. Early dose-dependent cortical thinning of the femoral neck in anal cancer patients treated with pelvic radiation therapy. *Bone.* 2017 Jan;94:84–9.
36. Guo Q, Cai S, Qian J, Tian Y. Dose optimization strategy of sacrum limitation in cervical cancer intensity modulation radiation therapy planning. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(24):e15938.
37. Huh SJ, Kim B, Kang MK, Lee JE, Lim DH, Park W, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Sep;86(3):264–8.
38. Salcedo MP, Sood AK, Jhingran A, Eifel PJ, Klopp AH, Iyer RB, et al. Pelvic fractures and changes in bone mineral density after radiotherapy for cervical, endometrial, and vaginal cancer: A prospective study of 239 women. *Cancer.* 2020 Jun 1;126(11):2607–13.
39. Mir R, Dragan AD, Mistry HB, Tsang YM, Padhani AR, Hoskin P. Sacral Insufficiency Fracture Following Pelvic Radiotherapy in Gynaecological Malignancies: Development of a Predictive Model. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021 Mar;33(3):e101–9.
40. Herman MP, Kopetz S, Bhosale PR, Eng C, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):818–23.
41. Kang YM, Chao TF, Wang TH, Hu YW. Increased risk of pelvic fracture after radiotherapy in rectal cancer survivors: A propensity matched study. *Cancer Med.* 2019 Jul;8(8):3639–47.
42. Thiagarajan A, Pan L, Zatzky J, Krol G, Boland PJ, Yamada Y. Insufficiency fractures of the sacrum following stereotactic body radiotherapy for sacral tumors. *J Radiosurg SBRT.* 2014;3(1):59–65.
43. Osler P, Bredella MA, Hess KA, Janssen SJ, Park CJ, Chen YL, et al. Sacral Insufficiency Fractures are Common After High-dose Radiation for Sacral Chordomas Treated With or Without Surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Mar;474(3):766–72.
44. Lyders EM, Whitlow CT, Baker MD, Morris PP. Imaging and Treatment of Sacral Insufficiency Fractures. *American Journal of Neuroradiology.* 2010 Feb 1;31(2):201–10.
45. Tamaki Y, Nagamachi A, Inoue K, Takeuchi M, Sugiura K, Omichi Y, et al. Incidence and clinical features of sacral insufficiency fracture in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2017 Sep;35(9):1314–6.
46. Ugurluer G, Akbas T, Arpacı T, Özcan N, Serin M. Bone complications after pelvic radiation therapy: evaluation with MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58(3):334–40.
47. Park SH, Kim JC, Lee JE, Park IK. Pelvic insufficiency fracture after radiotherapy in patients with cervical cancer in the era of PET/CT. *Radiation Oncol J.* 2011 Dec;29(4):269–76.
48. Zhong X, Li J, Zhang L, Lu B, Yin J, Chen Z, et al. Characterization of Insufficiency Fracture and Bone Metastasis After Radiotherapy in Patients With Cervical Cancer Detected by Bone Scan: Role of Magnetic Resonance Imaging. *Front Oncol.* 2019 Mar 28;9:183.
49. Krestan C, Hojreh A. Imaging of insufficiency fractures. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):398–405.
50. Zhong X, Dong T, Tan Y, Li J, Mai H, Wu S, et al. Pelvic insufficiency fracture or bone metastasis after radiotherapy for cervical cancer? The added value of DWI for characterization. *Eur Radiol.* 2020 Apr;30(4):1885–95.
51. Sabaliauskas V, Tiškevičius S. Diagnosing sacral insufficiency fractures after radiotherapy in women with cervical cancer: Report of three cases. *Radiology Case Reports.* 2021;16(10):2938–44.
52. Taillandier J, Langue F, Alemanni M, Taillandier-Herich E. Mortality and functional outcomes of pelvic insufficiency fractures in older patients. *Joint Bone Spine.* 2003 Aug;70(4):287–9.
53. Frey ME, DePalma MJ, Cifu DX, Bhagia SM, Carne W, Daitch JS. Percutaneous sacroplasty for osteoporotic sacral insufficiency fractures: a prospective, multicenter, observational pilot study. *The Spine Journal.* 2008;8(2):367–73.
54. Urits I, Orhurhu V, Callan J, Maganty NV, Pousti S, Simopoulos T, et al. Sacral Insufficiency Fractures: a Review of Risk Factors, Clinical Presentation, and Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2020 Feb 17;24(3):10.
55. Collinge CA, Crist BD. Combined Percutaneous Iliosacral Screw Fixation With Sacroplasty Using Resorbable Calcium Phosphate Cement for Osteoporotic Pelvic Fractures Requiring Surgery. 2016;30(6):e217–22.

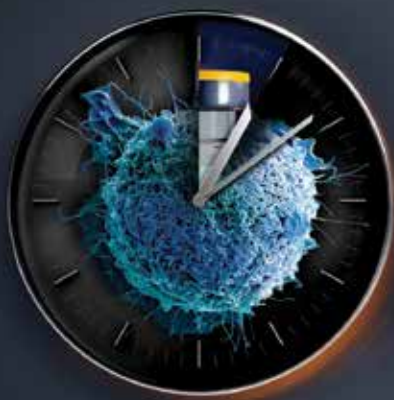
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitvev terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Tehnologija Hyper Arc za izvedbo stereotaktične radiokirurgije v zdravljenju možganskih metastaz

Hyper Arc technology for stereotactic radiosurgery treatment of brain metastases

Skoblar Vidmar Marija^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

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

Korespondenca: asist. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med., spec. radioterapije in onkologije

E-mail: mskoblar@onko-i.si

Poslano / Received: 3.4.2023

Sprejeto / Accepted: 12.4.2023

doi:10.25670/oi2023-003on

IZVLEČEK

Hyper Arc je inovativna programska in strojna oprema za izvedbo stereotaktične radiokirurgije, ki je od junija 2020 dostopna na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Omogoča visoko natančno, monoizocentrično obsevanje v teoriji neomejenega števila možganskih tarč. Najbolj uporabna je v lokalnem zdravljenju možganskih metastaz, ki so vedno pogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov z malignimi boleznimi. Glede na najnovejše raziskave in smernice se stereotaktična radiokirurgija obravnava kot primarna izbira za izboljšanje preživetja in je lahko najboljša izbira zdravljenja več metastaz v možganih. Lokalna kontrola vsake obsevane lezije in morebitna pozna toksičnost sta vedno pomembnejšega kliničnega pomena, ki lahko vplivata ne le na preživetje, temveč tudi na nevrokognitivno funkcijo in kakovost življenja.

Ključne besede: Hyper Arc, stereotaktična radiokirurgija, definicija, možganske metastaze, nevrokognitivna funkcija

ABSTRACT

Hyper Arc is an innovative software that was introduced at the Institute of Oncology Ljubljana in June 2020. It enables high-precision treatment of multiple lesions in the brain with a single isocenter – the number of targets that can be addressed with one isocenter seems to be unlimited. It is most useful in the local treatment of brain metastases, which are an increasingly frequent cause of morbidity and mortality in patients with malignant diseases. Based on the latest research and guidelines, stereotactic radiosurgery is considered the primary choice to improve survival and may be the best treatment choice for multiple brain metastases. Local control of each irradiated lesion and possible late toxicity are increasingly clinically important, which may affect not only survival but also neurocognitive function and quality of life.

Keywords: Hyper Arc, stereotactic radiosurgery, definition, brain metastases, neurocognitive function

UVOD

Stereotaktična radiokirurgija je teleradioterapijska metoda, pri kateri je natančno definiran in imobiliziran tarčni volumen znotraj lobanje, ki se obseva z biološko visokim tumorskim odmerkom, v eni ali največ v petih frakcijah, s strmim padcem odmerka na robu tarčnega volumna in z lokalno kurativnim namenom (1). Izraz stereotaktična radiokirurgija (SRS) je prvič omenil švedski nevrokirurg Lars Leksell v zgodnjih petdesetih

letih prejšnjega stoletja, ko je bila objavljena prva publikacija z naslovom *The Stereotactic Method and Radiosurgery of the Brain* v časopisu *Acta Chirurgica Scandinavica* (2). Prvi je uporabil prototip današnjega gama noža (*angl. gamma knife*), ki je postal prvi komercialni sistem za izvedbo SRS. Zanimivo je, da je že v tem času Leksell eksperimentiral tudi s protonsko radiokirurgijo, vendar morebitna klinična superiornost protonske radiokirurgije za zdaj še ni potrjena. Njegovo delo je spodbudilo razvoj SRS, zato so se okoli leta 1980 za potrebe SRS poleg gama noža

začeli uporabljati tudi linearni pospeševalniki. Zadnjih 50 let se SRS intenzivno razvija in se je uveljavila kot del standardnega zdravljenja številnih malignih in benignih možganskih tumorjev, funkcionalnih nevroloških motenj, intrakranialnih žilnih malformacij in nevralgij. Sledila je razvoju IGRT (*angl. Image Guided Radiation Therapy*) in tehnološkemu napredku radioterapije. Danes so v uporabi številni komercialni sistemi (Gamma Knife, Linac Novalis, Thru Beam, Cyber Knife), ki vsi uporabljajo ftonske žarke in so med seboj primerljivi po učinkovitosti (3, 4). Ena od najnovjših tehnoloških inovacij je programska oprema Hyper Arc, ki je del komercialnega sistema Varian TrueBeam (5).

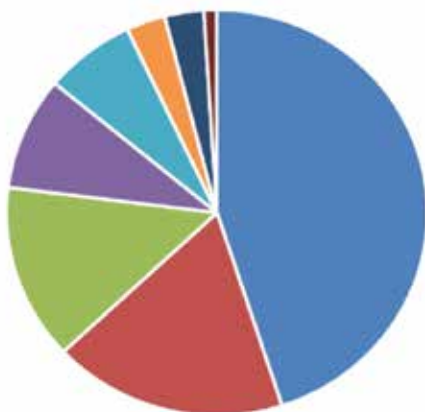
Hyper Arc

Hyper Arc (HA) je nova in tehnološko napredna tehnika za izvedbo SRS, ki jo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) omogoča linearni pospeševalnik Varian TrueBeam. Zahteva posebno imobilizacija bolnika, t. i. Encompass mask system in 6D-obsvalno mizo. S samodejnimi nastavitvami izocentra in geometrije žarkov HA omogoča poenostavitve in časovno optimizacijo izvedbe SRS. Uporablja le en izocenter za sočasno obsevanje multiplih lezij oz. tarč, zaradi česar je čas obsevanja neodvisen od števila obsevanih lezij. Specializirani planirni algoritem (*angl. SRS normal tissue objective - SRS NTO*) omogoča konformno pokritost tarč in hkrati omejuje prejeti odmerek obsevanja na zdrave možgane in rizične organe, kot so možgansko deblo, optična kiazma, vidna žilca, zrkli, hipokampus, hipofiza, kohleji itd. (6).

Možganske metastaze

Najbolj razširjena indikacija za uporabo HA SRS so možganske metastaze (MM). Razširjenost MM ob začetni diagnozi se zelo razlikuje med različnimi histologijami raka. Ocenjuje se, da je delež bolnikov z metastatskim rakom, ki imajo ob diagnozi metastaze v možganih, več kot 25 % pri metastatskem melanomu in metastatskem pljučnem adenokarcinomu, 10 % pri metastatskem raku ledvičnih celic, 7 % pri metastatskem raku dojke, 5 % pri me-

Slika 1: Analiza obsevanj na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 6/2020 do 12/2022 s stereotaktično tehniko Hyper Arc: največji delež predstavljajo obsevanja MM raka pljuč, nato dojke in melanoma.



■ pljuča ■ dojka ■ melanom ■ ledvica
■ prebavila ■ testis ■ ščitnica ■ ovarijski

tastatskem raku glave in vratu vključno s požiralnikom in 2 % pri metastatskem raku prebavil. Poleg tega se pri mnogih bolnikih po začetni diagnozi v poteku bolezni razvijejo metastaze v možganih. Odvisno od histologije bolezni je lahko delež bolnikov, pri katerih se v enem letu od diagnoze razvijejo metastaze v možganih, do 20 % pri bolnikih s pljučnim rakom in 5–7 % pri bolnikih z rakom dojke, rakom ledvičnih celic in melanomom (7, 8). Incidenca MM dramatično narašča zadnjih 20 let zaradi novih terapevtskih možnosti in zaradi boljšega preživetja bolnikov z malignimi tumorji. Zaradi napredka systemskega zdravljenja ne le da bolniki na splošno živijo dlje, kar zagotavlja več časa za razvoj MM, ampak tudi z MM živijo dlje po zdravljenju, kar vodi do večje prevalence MM (9).

Zdravljenje možganskih metastaz je večplastno, saj vključuje kirurgijo, radioterapijo, systemsko terapijo ali le spremljanje.

METODE

Literatura je preiskana v bibliografski zbirki PubMed / MEDLINE z uporabi kombinacij iskalnih izrazov: stereotaktična radiokirurgija, HyperArc, definicija, možganske metastaze in nevrokognitivna funkcija. V postopku analize so izključeni članki, ki niso pomembni za to temo. Upoštevana je le literatura v angleškem jeziku. Pregledane so bile tudi v gradivih navedene reference za natančnejšo dopolnitev citirane literature.

REZULTATI

Prva obsevanja s HA tehniko so bila v svetu izvedena leta 2017, na OIL pa je bil prvi bolnik obsevan junija 2020. Od takrat je bilo izvedenih več kot 300 HA SRS obsevanj. Največji delež so predstavljala obsevanja MM, kot je grafično prikazano na sliki 1.

Na OIL vse redkeje izvajamo obsevanja s sistemom Brainlab Novalis, ki je v uporabi že od leta 2011. Uporablja nekoplanarne dinamične loke in en izocenter za vsako lezijo posebej, zato ga danes uporabljamo le za solitarne možganske metastaze.

HA je inovativna programska oprema za izvedbo SRS, ki omogoča monoizocentrično obsevanje multiplih MM v kratkem času, kar je prispevalo k naraščanju števila SRS obsevanj na OIL, kot je grafično prikazano na sliki 2. Do uvedbe HA je bilo število obsevanih MM na OIL omejeno na 5–6, ker je vsaka MM zahtevala svoj izocenter in svoj obsevalni čas. Danes pa jih monoizocentrično istočasno obsevamo do 20.

RAZPRAVA

Vloga stereotaktične radiokirurgije v zdravljenju možganskih metastaz, odmerek in stranski učinki zdravljenja

V zdravljenju MM je bila SRS prvič evalvirana v kombinaciji z WBRT (*angl. Whole Brain Radiation Therapy*) nasproti WBRT kot samostojni obliki zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetje 6,6 meseca v primerjavi s 4,9 meseca, $p = 0,04$). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju MM, ki je do takrat pripadala WBRT (10, 11). Sčasoma so namreč ugotovili negativno vlogo WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Poznejše raziskave so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje (12–14).

Neposredna primerjava med klasično kirurgijo in SRS je nesmiselna zaradi različnih indikacij. Večje metastaze z učinkom mase namreč zahtevajo klasičen nevrokirurški pristop. Po drugi strani je majhna metastaza v funkcionalno pomembnih (elokventnih)

regijah možganov nedvomna indikacija za SRS. SRS ima vlogo v pooperativnem obsevanju ležišča in morebitnega ostanka metastaze po nevrokirurški odstranitvi (15). Novejše raziskave nakazujejo korist predoperativne SRS za lezije, kjer je poznejša resekcija neizogibna, vendar so potrebne prospektivne raziskave za potrditev tega pristopa (16).

Z napredkom tehnologije in radiokirurških tehnik ter zaradi ugotovljene toksičnosti WBRT se je SRS uveljavila tudi v zdravljenju multiplih MM. Velika raziskava Yamamota je pokazala, da je celokupno preživetje enako tako v skupini bolnikov, zdravljenih s SRS zaradi dveh do štirih metastaz, kot v skupini, zdravljenih zaradi petih do desetih metastaz (17). Ravno v tej skupini bolnikov tehnološka dovršenost HA SRS pride do izraza. V obdobju pred HA je obsevanje več kot petih metastaz bilo izjemno zahtevno za bolnike, saj je vsaka metastaza zahtevala svoj izocenter, zaradi česa je SRS izvedba trajala več ur in je ni bilo možno opraviti v enem dnevu. Danes z novo tehnologijo je časovno popolnoma enako, če obsevamo eno ali več metastaz in se večinoma vsaka HA SRS zaključi v 20 minutah.

Poleg števila metastaz na odločitev o načinu zdravljenja vplivajo tudi razpored in velikost metastaz, simptomi, splošno stanje bolnika, starost, ekstrakranialni obseg primarne bolezni, histologija in molekularne lastnosti tumorja ter možnost sistemskega zdravljenja. Namreč, najnovejše smernice ASCO - SNO - ASTRO dopuščajo odlog lokalnega zdravljenja pri določenih asimptomatskih skupinah bolnikov, kot so asimptomatski bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč s prisotnimi driver mutacijami, ki so na tarčni terapiji, ali bolniki z metastazami melanoma na ipilimumabu in nivolumabu, ali s prisotno BRAF V 600 mutacijo na zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom. V to skupino spadajo tudi bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojke in asimptomatskimi MM na tukatinibu, trastuzumabu in kapicitabinu (18).

Glede na najnovejše raziskave in smernice se SRS obravnava kot primarna izbira za izboljšanje preživetja in je lahko najboljša izbira zdravljenja več metastaz v možganih, ko je kakovost življenja najpomembnejši izid. Ravno zaradi boljšega preživetja bolnikov z MM sta lokalna kontrola vsake obsevane lezije in morebitna pozna toksičnost vedno pomembnejšega kliničnega pomena, ki lahko vplivata ne le na preživetje, temveč tudi na nevrokognitivno funkcijo in kakovost življenja (18).

Odmerek obsevanja pri stereotaktični radiokirurgiji (SRS)

SRS je lahko izvedena v eni frakciji ali hipofrakcionirano do največ pet frakcij, kar je arbitrarni dogovor. Za večje lezije ali za lezije, ki so v bližini funkcionalno pomembnih regij, ima namreč hipofrakcionacija radiobiološko prednost. Še vedno so aktualni rezultati raziskave RTOG 90-05; odmerek (doza) se predpiše glede na velikost tarče 15–24 Gy v eni frakciji (19). V primeru hipofrakcionirane SRS je najpogostejša frakcionacija 30 Gy v petih frakcijah ali 27 Gy v treh frakcijah (20).

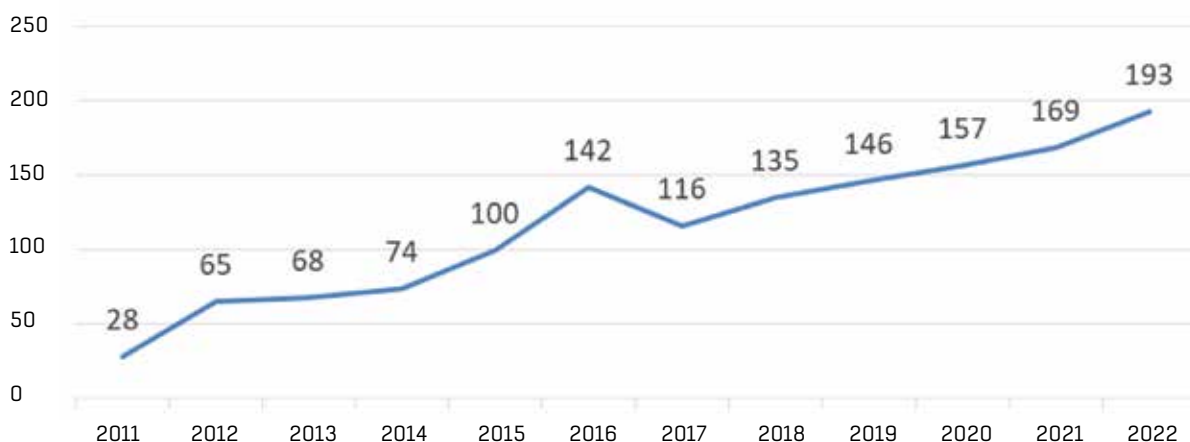
Stranski učinki stereotaktične radiokirurgije (SRS)

Akutni stranski učinki po SRS nastanejo zaradi poškodbe krvnomožganske pregrade in povečanja edema. Klinično se najpogosteje kažejo z glavobolom, v manj kot 5 % primerov pa z epileptičnim napadom ali poslabšanjem nevroloških simptomov. Pozni stranski učinek obsevanja je radiacijska nekroza (RN). Pojavljati se začne po šestih mesecih po SRS. Razlikovanje med tumorskim progresom in RN pomeni izziv v vsakdanjem delu. Incidenca RN po SRS je 5- do 25-odstotna. Če je RN simptomatska oziroma so simptomi podobni progresu tumorja, se bolniku predpiše kortikosteroidna terapija ali bevacizumab. V primeru refraktorne RN ali če se kljub opravljeni diagnostiki ne ve, ali gre za progres ali za RN, je indiciran nevrokirurški poseg (21, 22).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje MM je čedalje kompleksnejše področje, ki zahteva multidisciplinarno odločitev glede načina in razporeda lokalnega in sistemskega zdravljenja, ali le sledenja. V zadnjih dveh desetletjih se je vloga radioterapije iz izključno paliativne preusmerila v visoko ablativno lokalno zdravljenje s potencialnim vplivom na preživetje. HA je inovativna programska oprema za izvedbo SRS, ki omogoča monoizocentrično obsevanje multiplih MM v kratkem času, kar je prispevalo k naraščanju števila SRS obsevanj na OIL.

Slika 2: Število vseh SRS obsevanj (na obeh linearnih pospeševalnikih) na OIL od leta 2011 do konca leta 2022.



LITERATURA

1. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R et al., Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020 May;196(5):417-420.
2. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951 Dec 13;102(4):316-9.
3. Verhey LJ, Smith V, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15;40(2):497-505.
4. Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB. A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Apr 1;49(5):1439-49.
5. Ohira S, Ueda Y, Akino Y, Hashimoto M, Masaoka A, Hirata T et al. HyperArc VMAT planning for single and multiple brain metastases stereotactic radiosurgery: a new treatment planning approach. *Radiat Oncol.* 2018 Jan 29;13(1):13.
6. Wong FHC, Moleme PA, Ali OA, Mugabe KV. Clinical implementation of HyperArc. *Phys Eng Sci Med.* 2022 Jun;45(2):577-587.
7. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ et al. Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19;19(11):1511-1521.
8. Koiso T, Yamamoto M, Kawabe T, Watanabe S, Sato Y, Higuchi Y et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases: comparing treatment results for those with versus without neurological symptoms. *J Neurooncol.* 2016 Dec;130(3):581-590.
9. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol.* 2018 May 24;8:161.
10. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):427-34.
11. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1665-72.
12. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
13. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1037-44.
14. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134-41.
15. Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, Levivier M, Ma L, Paddick I, Pollock BE et al., Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Sep 1;111(1):68-80.
16. Routman DM, Yan E, Vora S, Peterson J, Mahajan A, Chaichana KL et al. Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Front Neurol.* 2018 Nov 13;9:959.
17. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95.
18. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 10;40(5):492-516. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1392.
19. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):291-8.
20. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jul 15;95(4):1142-8.
21. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ et al. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1;110(1):68-86.
22. Skoblar Vidmar M, Doma A, Smrdel U, Zevnik K, Studen A. The Value of FET PET/CT in Recurrent Glioma with a Different IDH Mutation Status: The Relationship between Imaging and Molecular Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 17;23(12):6787.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Posebnosti anestezije pri morbidno debelem bolniku z rakom: prikaz primera

Peculiarities of anesthesia in the morbidly obese cancer patient: a case report

Potočnik Iztok^{1,2}, Nizič Kos Tea³, Stražišar Branka¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za onkološko kirurgijo

Korespondenca: doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

E-mail: ipotocnik@onko-i.si

Poslano / Received: 13. 11. 2022

Sprejeto / Accepted: 21. 3. 2023

doi:10.25670/oi2023-004on

IZVLEČEK

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Debeli bolniki imajo pogosto številne pridružene bolezni ter anatomske in presnovne spremembe, ki so povezane z večjim tveganjem za zaplete v perioperativnem obdobju. Debelost tako pomembno vpliva na izbiro anestezijske tehnike in zahteva multidisciplinarni pristop. V prispevku predstavljamo primer 60-letne bolnice z rakom na debelem črevesu in indeksom telesne mase (ITM) 48,1 kg/m². Perioperativno smo jo obravnavali v skladu s protokolom za hitro okrevanje po kirurškem posegu (*angl. Enhanced Recovery After Surgery, ERAS*). Pred kirurškim posegom smo ocenili morebitna tveganja in jih upoštevali pri vodenju anestezije med kirurškim posegom. Po posegu smo bolnico obravnavali v enoti intenzivne terapije (EIT). V prispevku se osredotočamo na anesteziološke vidike perioperativnega vodenja. Čeprav je debelost nedvomno pomemben dejavnik tveganja kirurškega zdravljenja, pa v novjših raziskavah poročajo tudi o ugodnih vplivih debelosti z manjšo perioperativno obolevnostjo in smrtnostjo. Gre za t. i. paradoks debelosti, saj čezmerna telesna masa velja za zaščitni dejavnik, ki varuje pred zapleti kirurškega zdravljenja, kar smo potrdili tudi v našem primeru. Hkrati smo opredelili kritične točke pri anesteziji morbidno debelega bolnika in tista področja, na katerih lahko anesteziologi – ob upoštevanju protokola ERAS – pomembno prispevamo k bolnikovem čim hitrejšemu okrevanju.

Ključne besede: debelost, indeks telesne mase (ITM), kirurgija, ERAS, Program Svit.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by an excessive accumulation of body fat. Obese patients often have a number of comorbidities as well as anatomical and metabolic changes that increase the risk of complications in the perioperative period of treatment and significantly influence the choice of anesthetic technique as well as requiring a multidisciplinary approach.

In this article, we present the case of a 60-year-old female patient with colon cancer and a body mass index (BMI) of 48.1 kg/m². She was treated perioperatively in accordance with the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. Before surgery, we assessed possible risks and took them into account when managing anesthesia during surgery. After surgery, the patient was treated in the intensive care unit (ICU). In this paper, we focus on the anesthesiology aspects of perioperative management. Although obesity is undoubtedly an important risk factor for surgical treatment, recent studies report favorable effects of obesity with lower perioperative morbidity and mortality. This is the so-called obesity paradox, as excessive body mass is considered a protective factor that protects against complications of surgical treatment, which we also confirmed in our case. At the same time, we defined the critical points in the anesthesia of a morbidly obese patient and identified those areas in which anesthesiologists – taking into account the ERAS protocol – can make a significant contribution to the patient recovering as quickly as possible.

Keywords: obesity, body mass index (BMI), surgery, ERAS, Svit programme.

UVOD

Debelost in z debelostjo povezane zdravstvene posledice so pomemben in vse večji javnozdravstveni problem. Po smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) debelost opredelimo z indeksom telesne mase (ITM) $> 30 \text{ kg/m}^2$ [1,2]. ITM uporabljamo tudi za kategorizacijo relativnega tveganja perioperativne obolenosti in umrljivosti (Tabela 1). O debelosti govorimo tudi pri povišanem razmerju med obsegom trebuha in obsegom bokov ter pri povečanem obsegu vratu. Glede na anatomsko porazdelitev maščevja razlikujemo dva tipa debelosti – periferno in centralno. Debelost poveča verjetnost nenalezljivih kroničnih bolezni in z njimi povezanih zapletov [3,4]. V Sloveniji ima povišano vrednost ITM več kot 15 % prebivalstva [5]. Debelost pomeni višjo pojavnost kroničnih bolezni in s tem večje tveganje perioperativnih obolenosti in smrtnosti ter je vzročno povezana tudi z nastankom rakavih bolezni [6].

Čeprav debelost v splošnem velja za neugoden dejavnik, pa v novejših raziskavah govorijo tudi o pozitivnih učinkih debelosti in ga obravnavajo kot t. i. paradoks debelosti. O paradoksu debelosti govorimo, ker je debelost zaščitni dejavnik, ki varuje pred perioperativnimi zapleti [7]. Hudo bolni namreč hitro izgubljajo telesno maso, zato so zaloge maščevja pri višji vrednosti pravzaprav odločilna energijska zaloga v boju proti bolezni [7,8].

Pri perioperativni obravnavi bolnikov je treba upoštevati smernice protokola ERAS. Njegovi ukrepi zmanjšajo verjetnost perioperativnih zapletov in pospešijo okrevanje bolnika (Tabela 2) [1].

PRIKAZ PRIMERA

Šestdesetletna bolnica s karcinomom hepatalne fleksure širokega črevesa, ki smo ga odkrili v presejalnem Programu Svit (preventivni zdravstveni program za preprečevanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki) [9], se je zdravila na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), kamor je bila zaradi visoke tveganosti anestezije premeščena iz splošne bolnišnice. Imela je več pridruženih bolezni – arterijsko hipertenzijo, kronično ledvično bolezen 2. stopnje z izolirano proteinurijo, generalizirano osteoartrozo in osteoporozo, gastroezofagealni refluks, hiatalno hernijo, hiperlipidemijo, alergijsko astmo in obstruktivno apnejo v spanju (OSA). Zaradi OSA je štiri leta občasno, predvsem ponoči, uporabljala aparat za neinvazivno predihavanje s pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure, CPAP*).

Bolnico smo obravnavali multidisciplinarno. Po pregledu pri kirurgu smo jo napotili v prehransko ambulanto. Ocenjena vrednost ITM ob prvem pregledu je bila $44,3 \text{ kg/m}^2$. Bioimpedancijska analiza je pokazala $19,8 \text{ kg}$ suhe puste mase, delež celokupne telesne mase brez maščobe $49,3 \%$, $1,4 \text{ l}$ vode v tretjem prostoru in čezmeren delež maščobe. Dietetik je bolnici svetoval

Tabela 1: Klasifikacija telesne mase glede na indeks telesne mase (ITM).

KATEGORIJA	ITM (kg/m^2)
podhranjenost	$< 18,5$
normalna telesna masa	$18,5\text{--}24,9$
čezmerna telesna masa	$25,0\text{--}29,9$
debelost I. stopnje	$30,0\text{--}34,9$
debelost II. stopnje	$35,0\text{--}39,9$
debelost III. stopnje	≥ 40

Legenda: ITM – indeks telesne mase

Tabela 2: Glavna anesteziološka načela protokola za hitro okrevanje po kirurškem posegu (angl. Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) (prirejeno po smernicah Združenja ERAS).

Prenehanje kajenja in uživanja alkohola (najmanj štiri tedne pred operacijo): opogumljanje bolnika, farmakološka in psihološka pomoč
Optimizacija kroničnih bolezni (srčnožilne bolezni, anemija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, prehranski status, sladkorna bolezen)
Izogibanje preoperativnim dolgodelujočim anksiolitikom in opioidom (predvsem pri starejših)
Preoperativno dajanje ogljikovih hidratov, bistrih tekočin do dve uri pred operacijo. Neformirane hrane več kot 6 ur pred operacijo.
Prevenција in zdravljenje perioperativne slabosti in bruhanja (pri tveganih bolnikih multimodalna terapija)
Totalna intravenska anestezija in varčevanje z opioidi imata prednost (izjema: miastenija gravis, morbidna debelost). Pri uporabi hlapnih anestetikov ciljna MAC znaša $0,7\text{--}1,3$.
Spremljanje globine anestezije s pomočjo BIS: ciljna globina je BIS $40\text{--}60 \%$. Izogibati se pregloboki anesteziji – BIS $< 45 \%$.
Optimalna živčno-mišična blokada – spremljati s pomočjo ustreznih monitorjev, da preprečimo rezidualno blokado. Ciljni TOF je $0,9$.
Reverzija živčno-mišične blokade ob koncu operacije. Pri uporabi aminosteroidnih mišičnih relaksantov se priporoča uporaba sugamadeksa. Zgodnja pooperativna ekstubacija bolnika.
Uporabiti čim nižjo zadovoljivo koncentracijo kisika v dihalni mešanici.
Preprečevati perioperativno hipotermijo, pri večjih operativnih posegih po potrebi bolnika ogrevati.
Izogibati se nazogastrični sondi. Uvesti jo samo pri bolnikih z veliko verjetnostjo bruhanja.
Medoperativna kontrola krvnega sladkorja (koncentracija krvnega sladkorja se vzdržuje čim bližje normalnim vrednostim).
Preprečevati inzulinsko rezistenco, ne da bi ob tem povzročili hipoglikemijo.
Perioperativni hemodinamski nadzor. Ustrezno nadomeščanje z intravenskim dajanjem plazmi prilagojenih balansiranih kristaloidov. Cilj je ničelna tekočinska bilanca. Koloidov ne uporabljamo pri septičnih bolnikih in bolnikih z ledvično insuficienco. Inotropne učinkovine uvedemo pri slabi kontraktilnosti srca (srčni indeks $< 2,5 \text{ l/min}$). Pri bolnikih z epiduralnim katetrom in možnostjo perioperativnega znižanja krvnega tlaka uvedemo intravenske vazopresorje, bolnik pa naj bo ob tem normovolemičen. Po operaciji, pri kateri ni bilo večjega krvavenja, čim prej uvedemo per os vnos tekočin ($1,5 \text{ l/dan}$). Razširjeni hemodinamski monitoring uvedemo pri večjih operacijah, kjer pričakujemo velike izgube krvi ali premike tekočin.
Varčujemo z opioidi (uporaba regionalnih tehnik, dodatnih učinkovin). Pooperativno zdravljenje bolečine naj bo individualno prilagojeno bolniku.
Preprečujemo pooperativni delirij (brez predolge teščosti, pregloboke anestezije, motenj normalnih cirkadijalnih ritmov, uporabe benzodiazepinov in antiholinergičnih učinkovin).
Preprečujemo pooperativni ileus.
Zgodnja mobilizacija bolnika.

Legenda: ERAS – protokol za hitro okrevanje po kirurškem posegu (angl. Enhanced Recovery After Surgery); BIS – bispektralni indeks; MAC – minimalna alveolarna koncentracija (angl. Minimal Alveolar Concentration); TOF – zaporedje štirih impulzov (angl. Train Of Four)

povečan vnos beljakovin in predpisal oralni prehranski dodatek. Vrednost ITM se je po enem mesecu ob upoštevanju navodil iz prehranske ambulante povečala na 48,1 kg/m².

Med predoperativnimi pripravami je bolnica opravila pregled pri pulmologu, ki je opredelil visoko tveganje za dihalne zaplete (Tiffenaujev indeks 66, FVK 59 % normalne vrednosti, FEV1 55 % normalne vrednosti). Diagnosticirana je bila izrazita restrikcija na račun čezmerne debelosti. Ob pregledu v anesteziološki ambulanti smo zaradi debelosti, omejene gibljivosti vratu, mikrostomije in ocene po Mallampatiju 3 opredelili visoko tveganje za težko intubacijo. Bolnica je bila po klasifikaciji perioperativnega tveganja Ameriškega anesteziološkega združenja (*angl. American Society of Anesthesiologists, ASA*) ocenjena s tri, kar je visoko perioperativno tveganje (Tabela 3).

Tabela 3: ASA klasifikacija perioperativnega tveganja.

OCENA	DEFINICIJA
1	zdrav, mlad, brez spremljajočih bolezni
2	kronična lažja in kompenzirana bolezen
3	kronična huda bolezen
4	dekompenzirana kronična bolezen
5	moribunden, nujna operacija
6	možgansko mrtev

Legenda: ASA – Ameriško združenje za anesteziologijo (*angl. American Society of Anesthesiologists*)

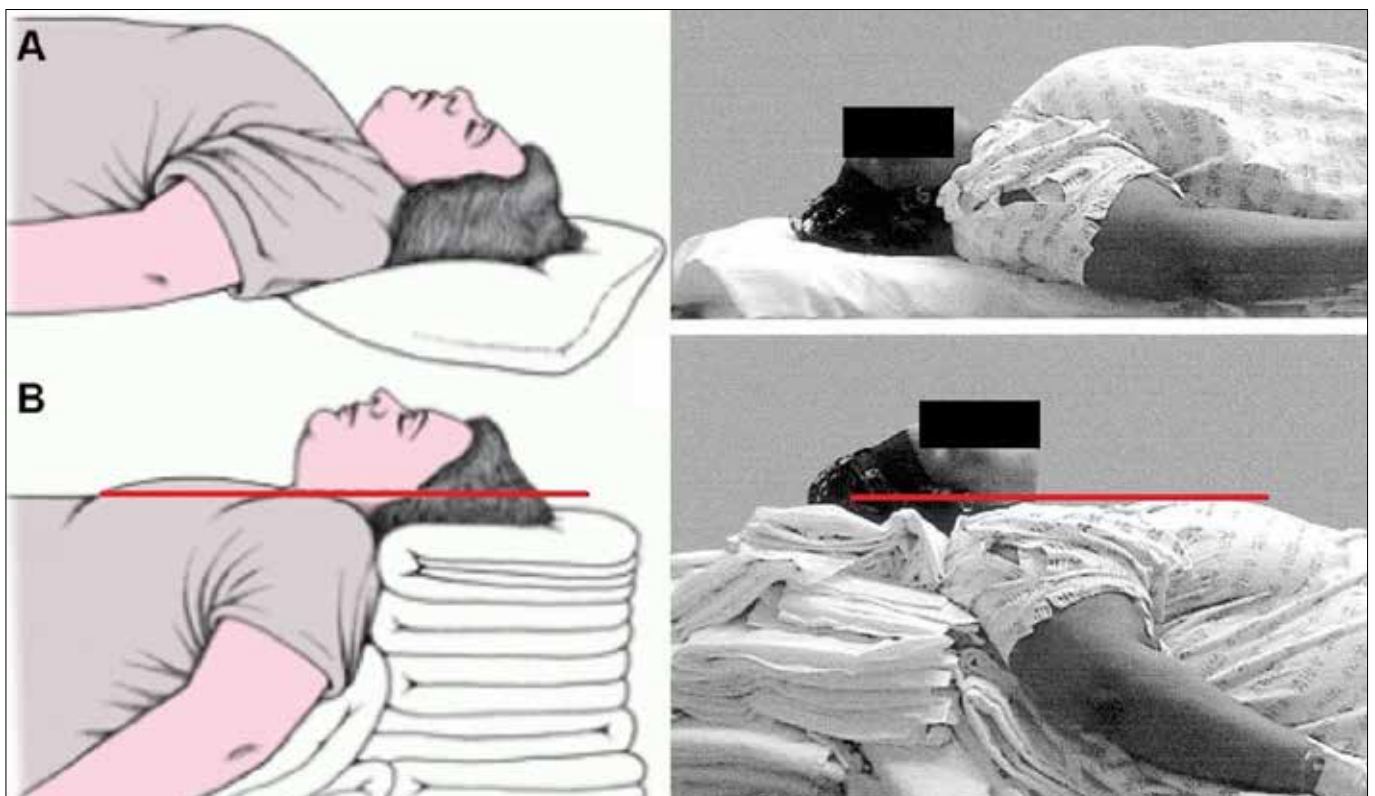
Predoperativno smo bolnico obravnavali v skladu s smernicami ERAS. Prejela je vsa potrebna pisna in/ali ustna navodila o perioperativnih postopkih in ukrepih. Po seznanitvi z vsemi perioperativnimi tveganji in možnimi zapleti je podpisala pisno soglasje za kirurški poseg in anestezijo.

Predoperativno je per os prejela individualno prilagojeno premedikacijo z bromazepamom v odmerku 3 mg in s pantoprazolom za zaščito želodčne sluznice v odmerku 40 mg. Eno uro pred posegom smo intravensko vbrizgali profilaktični odmerek cefazolina 3 g in profilaktični odmerek metronidazola 500 mg. Pred posegom je per os dobila tudi redno zdravilo ivabradin 5 mg (za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris), dva vpiha kombinirane učinkovine za inhaliranje budezonid/formoterol in dva vpiha kombinirane učinkovine formoterol/beklometazon. Anesteziolog je pred kirurškim posegom pod nadzorom ultrazvoka z dolgo iglo v višini intervertebralnega prostora Th 9/10 uvedel epiduralni kateter, po katerem je apliciral 10 ml 0,5 % levobupivakaina. S pomočjo ultrazvoka je uvedel centralni venski kateter v desno jugularno veno. Med kirurškim posegom smo nadzorovali bolničine fiziološke funkcije z razširjenim nadzorom. Poleg osnovnega nadzora smo neprekinjeno spremljali hemodinamsko stanje in stopnjo živčno-mišične blokade ter globino anestezije z opredelitvijo bispektralnega indeksa (*angl. bispectral index, BIS*).

Zaradi nevarnosti aspiracije želodčne vsebine smo bolnico uvedli v anestezijo s hitro sekvenčno intubacijo in jo intubirali s pomočjo videolaringoskopa s posebej podloženo glavo (*angl. Rapid Airway Management Positioner, RAMP*) (Slika 1).

Uvod v anestezijo smo izvedli s sufentanilom, propofolom in rokuronijem. Anestezijo smo vzdrževali s hlapnim anestetikom sevofluranom in po potrebi dodajali boluse sufentanila in rokuronija. Bolnico smo predihavali s tlačno vodenim protektivnim načinom predihavanja. Z maksimalnimi tlaki do 30 kPa smo dosegli dihalne volumne do 6 ml/kg idealne telesne mase. Pozitivni tlak ob koncu izdiha (PEEP) je bil 10 cm H₂O. Bolnico

Slika 1: Položaj RAMP (*angl. ramp, klančina*).



smo predihavali z mešanico zraka in kisika s karseda nizkim še zadovoljivim deležem kisika v dihalni mešanici. Ciljna zasičenost periferne krvi s kisikom (SaO_2) je bila 90–93 % (kot pred kirurškim posegom). Med posegom smo tolerirali permisivno hiperkapnijo do 10 mmHg CO_2 v izdihanem zraku. Prejela je multimodalno antiemetično zdravljenje z deksametazonom v odmerku 8 mg, metoklopramidom v odmerku 10 mg in granisetronom v odmerku 1 mg intravensko. V sklopu multimodalne analgezije smo bolnici med kirurškim posegom dovajali intravensko infuzijo deksmedetomidina 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ in ji eno uro pred koncem posega dali še 25 mg esketamina in 2,5 g metamizola intravensko. Neposredno pred koncem triurnega posega smo bolnici po epiduralnem katetru dali še 10 ml 0,25 % levobupivakaina. Reverzijo živčno-mišičnega bloka smo dosegli s sugamadexom 200 mg intravensko. Po dveh urah smo ponovili profilaktični odmerek antibiotika cefazolina, metronidazol pa po osmih urah. Kirurško antibiotično profilakso smo izvajali 24 ur.

Živčno-mišični blok smo izničili s sugamadexom 400 mg ob ustreznem spremljanju. Zbudila se je brez težav, bolečin ali pooperativne slabosti. Po 10 minutah smo jo uspešno ekstubirali.

Med posegom je izgubila 300 ml krvi. Prejela je 1000 ml infuzije balansiranih kristaloidnih raztopin.

Kirurgi so laparoskopsko izvedli desno hemikolektomijo. Tako kirurški poseg kot anesteziološka priprava in vodenje anestezije so potekali brez zapletov.

Pooperativno se je zdravila v Enoti za intenzivno terapijo. Bila je kardiovaskularno stabilna. Med respiratorno fizioterapijo je občasno potrebovala zdravljenje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP). Prejemala je inhalacije s fenoterolom in ipratropijevim bromidom. Ob tem je imela stabilno vrednost zasičenosti krvi s kisikom. Analgezijo smo ocenjevali z vizualno analogno lestvico (VAS) na štiri ure. Analgezija po epiduralnem katetru (0,125 % levobupivakain kontinuirano 6 ml/h in dodatni odmerki 6 ml na 30 minut po potrebi) je zadostovala, da so bile ocene VAS vseskozi < 3. Prejemala je tromboprofilakso z dalteparinom 7500 IE podkožno na 24 ur. Dan po kirurškem posegu je bila mobilizirana in premeščena na kirurški oddelek, kjer se je hitro rehabilitirala. Blato je začela odvajati prek naravnega zadnjika, rane so se lepo celile, vrednosti vnetnih parametrov pa so bile nizke. Hemodinamsko je bila ves čas stabilna, brez bolečin ter brez pooperativne slabosti in bruhanja. Peti pooperativni dan smo odstranili epiduralni kateter. Od takrat je dobivala tramadol in periferne analgetike ter metoklopramid po potrebi ob slabosti. Sedmi pooperativni dan je bila odpuščena v domačo oskrbo.

RAZPRAVA

Pri naši morbidno debeli in polimorbidni bolnici smo v perioperativnem obdobju pričakovali zaplete, zato smo anestezijo posebej skrbno načrtovali in bolnico dobro pripravili v multidisciplinarnem timu zdravnikov. Pri multidisciplinarni obravnavi in pripravi bolnika smo se natančno držali predpisanih smernic, ki veljajo za anestezijo morbidno debelih bolnikov [10–12]. Upoštevali smo protokol ERAS [1].

Pri morbidno debelih bolnikih so pogosto zapleti že pri uvodu v anestezijo. Visoka vrednost ITM pomeni namreč tveganje za težko intubacijo [1]. Debeli bolniki imajo krajše varno obdobje apneje, spremenjeno mehaniko dihanja in povečano tveganje gastroezofagealnega refluksa. Naša bolnica je imela kombinacijo dejavnikov, ki napovedujejo težko intubacijo in predihavanje z obrazno masko, tj. omejeno gibljivost in povečan obseg vratu, mikrostomijo, oceno po Mallampatiju 3 in visoko vrednost ITM, zato smo jo intubirali z videolaringoskopom. V anestezijo smo jo

uvedli v položaju RAMP, s čimer smo si olajšali laringoskopijo. Zaradi tveganja gastroezofagealnega refluksa smo jo uspešno intubirali s hitro sekvenčno tehniko [11].

Poleg težke intubacije se pri morbidno debelem bolniku bojimo tudi zapletov pri dihalih in obtočilih, a se jim lahko izognemo z ustreznim odmerjanjem zdravil in s predihavanjem.

Debelost vpliva tudi na farmakokinetiko zdravil, ki jih uporabljamo pri anesteziji. Glede na splošna načela farmakokinetike je prvi odmerek zdravila odvisen od volumna distribucije, vzdrževalni odmerki pa od hitrosti redistribucije in izčistka določenega zdravila. Če je distribucija zdravila omejena na pusto telesno maso, prvi odmerek preračunamo glede na idealno telesno maso, če se zdravilo enakomerno porazdeli med maščobo in preostala tkiva, pa moramo pri izračunu upoštevati celotno telesno maso [12]. Pri debelosti je zaradi povečanega volumna distribucije, povečanega volumna krvi, minutnega volumna srca, povečane količine maščobnega in mišičnega tkiva ter spremenjene vezave na beljakovine vpliv na farmakokinetiko anestetikov velik. Na splošno velja, da odmerke anestetikov, ki so topni v maščobah, izračunamo glede na dejansko telesno maso, odmerke zdravil, ki so topna v vodi, pa glede na idealno telesno maso (Tabela 4) [11]. Pri naši bolnici smo za uvod v anestezijo uporabili propofol, ki je topen v maščobah in ima zato daljši razpolovni čas. Indukcijski odmerek se izračuna glede na pusto telesno maso, saj se v maščobah propofol raztopi kasneje kot doseže možgane (Tabela 4). Bolnici smo dali počasen trminutni bolus 80 mg propofola intravensko. S tem odmerkom smo dosegli optimalno vrednost BIS 50 %. Ob tem je bolnica ostala hemodinamsko stabilna, kar je pri morbidno debelem bolniku s pridruženimi srčno-žilnimi boleznimi težko doseči.

Za vzdrževanje anestezije smo uporabili inhalacijski anestetik sevofluran, ki se zelo slabo topi v maščobah. To omogoča, da lahko prilagajamo spremembe v globini anestezije in ob koncu posega dosežemo hitro zbujanje z manjšo verjetnostjo rezidualnega depresornega učinka, kar je pri morbidno debelih bolnikih posebej pomembno [12]. Minimalna alveolna koncentracija (*angl. minimal alveolar concentration, MAC*) ni odvisna od vrednosti ITM, ampak zgolj od bolnikove starosti, zato volumske koncentracije inhalacijskega anestetika ni treba posebej prilagajati [12].

Pri morbidno debelem bolniku lahko pričakujemo tudi zaplete pri dihalih, zato moramo ustrezno voditi živčno-mišični blok in bolnika pravilno predihavati. Mišične relaksante odmerjamo

Tabela 4: Odmerek učinkovine glede na telesno maso bolnika.

UČINKOVINA	IZRAČUN ODMERKA GLEDE NA:
Tiopental	Indukcija: LBW, vzdrževanje: TBW
Propofol	Indukcija: LBW, vzdrževanje: TBW
Fentanil	LBW
Remifentanil	LBW
Sukcinilholin	TBW
Vekuronij	IBW
Rokuronij	IBW
Atrakurij	IBW
Cis-atrakurij	IBW

Legenda: LBW (*angl. lean body weight, pusta telesna masa*); TBW (*angl. total body weight, celokupna telesna masa*); IBW (*angl. ideal body weight, idealna telesna masa*)

glede na vrednost ITM. Naši bolnici smo za uvod v anestezijo dali 50 mg rokuronija in s tem dosegli ustrezen živčno-mišični blok. Glede na vrednost spremljanja štirih zaporednih stimulacij perifernega živčevja (*angl. train of four (TOF)*) smo po potrebi dodali še 10 mg rokuronija. Na koncu smo izvedli reverzijo živčno-mišične blokade s sugamadeksom v odmerku 2 mg/kg, s čimer zmanjšamo stopnjo rezidualne blokade in verjetnost pooperativne pljučnice [13]. Anestezija in mišična relaksacija povzročita od ITM odvisno zmanjšanje funkcionalne rezidualne kapacitete pljuč, kar je deloma posledica povečanega znotrajtrebušnega tlaka in se kaže v razvoju atelektaz. Zaradi neujemanja med oksigenacijo in perfuzijo pljuč lahko nastane slabša oksigenacija krvi in hipoksija organov. Zmanjšana je tudi raztegljivost prsnega koša. Pri naši bolnici smo uporabili priporočeno višji PEEP 10 cm H₂O. Izboljšanje oksigenacije je povezano s stopnjo alveolnega odprtja kolapsiranih alveolnih enot ob povečanem transpulmonalnem tlaku [14].

Ker je področna anestezija pri debelih bolnikih povezana z večjo pojavnostjo neuspešnih blokad in različnih zapletov, se priporoča uporaba ultrazvočnih metod [10]. Naši bolnici smo pred kirurškim posegom s pomočjo ultrazvoka vstavili epiduralni kateter z daljšo Touchyjevo iglo. Z uporabo področne anestezije pri debelih bolnikih zmanjšamo uporabo opioidnih analgetikov ter s tem pojavnost pooperativnih pljučnih zapletov in depresije dihanja. Z vstavitvijo epiduralnega katetra prav tako zmanjšamo pooperativno bolečino, zato lahko bolnik intenzivneje izvaja respiratorno fizioterapijo in se hitreje mobilizira. Tako je manjša tudi pojavnost pooperativne pljučnice.

Čeprav debelost spremljajo številne pridružene bolezni in z njimi povezani zapleti ter tudi težave pri obravnavi, v raziskavah ugotavljajo, da je preživetje bolnikov z debelostjo bistveno boljše kot pri bolnikih z normalno ali nižjo vrednostjo ITM [8,15–18].

Naša bolnica je po posegu dobro napredovala in je bila sedmi pooperativni dan odpuščena v domačo oskrbo. Njen čas bivanja v bolnišnici ustreza povprečnemu številu dni hospitalizacije bolnikov z enako diagnozo in normalno vrednostjo ITM, s spremljajočimi boleznimi ali brez njih.

ZAKLJUČEK

V današnjem času je vse več morbidno debelih bolnikov, debelost pa je nedvomno med pomembnimi dejavniki tveganja za razvoj karcinoma. Ker bolniki z rakavo boleznijo potrebujejo čimprej šnji kirurški poseg, ni dovolj časa, da bi bolnik pred posegom vsaj nekoliko shujšal. Tako se pogosto srečujemo z dilemo, ali bolnika sploh operirati, saj se ob pojavu morebitnih zapletov bolnikovo zdravstveno stanje lahko še poslabša. Ker je glede na dosedanje izkušnje in podatke v literaturi debelost pomemben dejavnik tveganja za kirurški poseg, je zaskrbljenost glede izida zdravljenja zaradi večje verjetnosti zapletov pri bolnikih z morbidno debelostjo vsekakor upravičena. Ob ustrezni multidisciplinarni pripravi, pravilni izbiri anestezijske tehnike, izkušenosti tima in čim boljši psihofizični pripravljenosti bolnika lahko kljub temu dosežemo odličen rezultat. Zato debelost sama po sebi nikakor ne sme biti odločilni dejavnik, da bolnika ne bi operirali. Izkazalo se je celo, da zmerna debelost deluje zaščitno in prispeva k boljšemu preživetju bolnikov, kar poznamo kot t. i. paradoks debelosti.

LITERATURA

- Oodit R, Biccard BM, Panieri E, Alvarez AO, Sioson MRS, Maswime S, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Abdominal and Pelvic Surgery at Primary and Secondary Hospitals in Low–Middle-Income Countries (LMIC's): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendation. *World J Surg* 2022;46:1826–43.
- Body mass index (BMI) [datoteke podatkov]. Geneva: World Health Organization. Pridobljeno 1.4.2023 s spletne strani: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>.
- Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1197–209.
- Fras Z. Čezmerna telesna teža in debelost v odrasli dobi. In: Pfeifer M, Rotovnik-Kozjek N, editors. *Debelost: 2. strokovno srečanje Slovenskega združenja za klinično prehrano. Združenje za klinično prehrano*; 2006: 15–20.
- Harriss DJ, Atkinson G, George K, Tim Cable N, Reilly T, Haboubi N, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (I): Systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Color Dis* 2009;11(6):547–63.
- Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013;36(Supplement_2):S276–281.
- Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The obesity paradox in cancer: How important is muscle? *Annu Rev Nutr* 2018;38:357–79.
- Kako deluje Program Svit?[spletna stran na internetu]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno 1.4.2023 s spletne strani: <https://www.program-svit.si/za-uporabnike/o-programu/kako-poteka-program-svit/>.
- Novak-Jankovič V. Anestezija bolnikov s prekomerno telesno težo. In: Šoštarič M, editor. *Zbornik: 7. slovenski kongres anesteziologov z mednarodno udeležbo. Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, Slovensko zdravniško društvo*; 2017. p. 149–55.
- Petrini F, Di Giacinto I, Catalado R, Esposito C, Pavoni V, Donato P, et al. Perioperative and periprocedural airway management and respiratory safety for the obese patient: 2016 SIAARTI Consensus - *Minerva Anestesiologica* 2016 Dec;82(12):1314–35.
- Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005;17(2):134–45.
- Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, et al. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2020;132(6):1371–81.
- Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999;91(5):1221–31.

15. Mahkovic-Hergouth K. Priprava onkološkega bolnika na operativni poseg v anesteziji - možnosti sodelovanja z izbranim zdravnikom družinske medicine pred sprejemom v bolnišnico. *Onkologija* 2001;5(2):67-71.
16. Arkenbosch JHC, van Erning FN, Rutten HJ, Zimmerman D, de Wilt JHW, Beijer S. The association between body mass index and postoperative complications, 30-day mortality and long-term survival in Dutch patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(2):160-6.
17. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, Valentijn TM, Hoofwijk AG, Stolker RJ. Obesity - a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol.* 2015 Jul 31;15:112.
18. Klasen J, Junger A, Hartmann B, Jost A, Benson M, Virabjan T, et al. Increased Body Mass Index and Peri-operative Risk in Patients Undergoing Non-cardiac Surgery. *Obes Surg* 2004;14(2):275-81.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer

Vrankar Martina^{1,6}, Boc Nina¹, Kern Izidor², Rozman Aleš^{2,6}, Stanič Karmen^{1,6}, Štupnik Tomaž^{3,6}, Unk Mojca¹, Ebert Moltara Maja^{1,6}, Zadnik Vesna^{1,6}, Adamič Katja², Benedik Jernej¹, Bitenc Marko⁴, But Hadžić Jasna^{1,6}, Crnjac Anton^{5,7}, Čakš Marina⁵, Časar Dominik¹, Čirić Eva¹, Čufer Tanja⁶, Demšar Ana⁵, Devjak Rok¹, Gačevski Goran⁵, Globočnik Kukovica Marta¹, Gornik Kramberger Kristina⁵, Ivanetič Pantar Maja¹, Ivanovič Marija⁵, Janžič Urška^{2,6}, Jelerčič Staša¹, Kloboves Prevodnik Veronika^{1,7}, Kovačevič Mile², Ležaić Luka^{3,6}, Marc Malovrh Mateja^{2,6}, Mohorčič Katja², Mrak Loredana², Požek Igor², Turnšek Nina^{1,6}, Vidmar Bogdan³, Vidovič Dušanka⁵, Vlačič Gregor², Vodusek Ana Lina^{1,6}, Zbačnik Rok³, Žagar Ivana¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴Kirurgija Bitenc, Vilharjev podhod 1, 1000 Ljubljana

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

⁶Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁷Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Korespondenca: doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.

E-mail: mvrancar@onko-i.si

Poslano / Received: 30.12.2022

Sprejeto / Accepted: 20.1.2023

doi:10.25670/oi2023-005on

IZVLEČEK

Leta 2019 so bila objavljena Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, ki so v slovenski prostor vnesla prepotrebno poenotenje diagnostike in zdravljenja z namenom izboljšanja preživetja bolnikov s pljučnim rakom. Posodobitev Priporočil tri leta po izidu izvirnika prinaša največ novosti v poglavju o sistemskem zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom. To kaže na izjemen napredek na področju razumevanja onkogeneze in biologije pljučnega raka ter s tem razvoja novih zdravil.

Breme pljučnega raka ostaja veliko, saj je pljučni rak pri nas in v svetu še vedno najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Za vsako peto smrt zaradi raka je odgovoren pljučni rak. Skoraj tretjina bolnikov s pljučnim rakom ne prejme specifičnega onkološkega

zdravljenja, bodisi zaradi slabega stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni ali obsega bolezni. Polovica bolnikov ima ob diagnozi razsejano bolezen, zaradi česar izboljšanje preživetja z malimi koraki sledi napredku v zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom. Ti podatki nas opominjajo, da se bomo morali za velike premike v obravnavi bolnikov s pljučnim rakom lotiti drugačnih pristopov. Kot najbolj obetavno se ponuja zgodnje odkrivanje bolezni, ko so možnosti ozdravitve pljučnega raka najboljše.

Zapisana Priporočila so usmeritev za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Le s sodobnim multidisciplinarnim pristopom obravnave lahko bolniku ponudimo zdravljenje, ki mu omogoča najboljši izhod prognostično neugodne bolezni.

Ključne besede: pljučni rak, obravnavo bolnikov, priporočila

ABSTRACT

In 2019, the Recommendations for the management of patients with lung cancer were published bringing much-needed standardisation of diagnosis and treatment to improve survival of patients with lung cancer. Three years after the original Recommendations were published, the update of the Recommendations brings the most innovations in the chapter on systemic treatment of patients with lung cancer. This reflects the remarkable progress made in the field of understanding the oncogenesis and biology of lung cancer and thus the development of new drugs.

The burden of lung cancer remains high, as lung cancer is still the most common cause of cancer related death in our country and worldwide. Lung cancer is responsible for one of five cancer-related deaths. Almost one third of patients with lung cancer do not receive any oncological treatment, either because of poor performance status, comorbidities or the extent of the disease. Half of the patients have metastatic disease at diagnosis, resulting in only small improvements in survival despite advances in the treatment of lung cancer patients. These data remind us that if we are to make major shifts in the management of lung cancer patients, we will need to take different approaches. The most promising seems to be the detection of early stages of lung cancer which offers the best treatment results.

The Recommendations written here are guidelines for the management of patients with lung cancer. Only with comprehensive multidisciplinary treatment approach, the best outcome from the prognostically unfavourable disease can be offered.

Keywords: lung cancer, diagnosis, treatment, patients, recommendations

I. UVOD

1. ETIOLOGIJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje cigaret. Kajenju lahko pripišemo med 80 in 85 % vseh primerov pljučnega raka. Kadilci beležijo v povprečju 25-krat večje tveganje, da bodo zboleli za pljučnim rakom, v primerjavi z nekadilci. Ogroženost je odvisna od trajanja kajenja, števila pokajenih cigaret, starosti ob začetku kajenja, vrste cigaret in načina inhalacije pri kadilcih ter časa od opustitve kajenja pri nekdanjih kadilcih. Pasivni kadilci so izpostavljeni – čeprav nekoliko manj – istim karcinogenom kot kadilci. Nekadilci, izpostavljeni tobačnemu dimu na delovnih mestih ali v domačem okolju, imajo 20-odstotno povečano tveganje za nastanek pljučnega raka.¹

Poleg tobačnega dima pa so v etiologiji pljučnega raka pomembni še nekateri drugi elementi bivalnega in delovnega okolja. Izpostavljenost radonu poveča tveganje za pljučnega raka za okoli 10 %. V onesnaženem notranjem in zunanem zraku so lahko prisotne različne organske in anorganske snovi, ki so navedene na seznamu karcinogenih ali verjetno karcinogenih kemikalij. Med njimi so z vidika etiologije pljučnega raka najpomembnejši prašni delci, izpusti dizelskih strojev in produkti, nastali pri izgorevanju premoga v individualnih kuriščih. Mednarodna agencija za raziskovanje raka danes med zanesljivo rakotvorne za pljučnega raka uvršča 11 poklicev ali delovnih procesov in 18 na delovnih mestih prisotnih snovi – poleg že zgoraj navedenih med pomembnejše spadajo še azbest, kremenčev prah, arzen in policiklični ogljikovodiki. Tipično njihove učinke pomnoži sočasno kajenje. K zbolevanju pomembno prispeva tudi genetski dejavnik, saj imajo nekadilci, ki zbolijo za pljučnim rakom, tipično drugačen molekularni profil tumorjev.¹

2. EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Med ženskami ga je manj, vendar tudi pri obeh spolih skupaj zavzema prvo mesto po umrljivosti in drugo po zbolelosti za rakom. Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice.²

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 8 % pri ženskah. Incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških se je v Sloveniji večala vse do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri okoli 90 primerih na 100.000 prebivalcev. Pri moških je pljučni rak za rakom prostate in nemanomskim kožnim rakom tretji najpogostejši rak. Pri ženskah prav tako zaseda tretje mesto. Se pa v nasprotju z moškimi pri ženskah število zbolelih še vedno hitro povečuje – vsako leto zbolijo skoraj 6 % več žensk. Leta 2019 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1605 ljudi, 1002 moška in 603 ženske.^{3,4}

Pljučni rak se začne pojavljati po 40. letu starosti. Pri moških starostno specifične incidenčne stopnje naraščajo s starostjo. Število bolnikov, zbolelih pred 50. letom, s časom značilno pada. Nasprotno pa so pri ženskah starostno specifične incidenčne stopnje enake pri vseh starostnih skupinah nad 50 let. Pri ženskah je največ zbolelih danes starih med 65 in 75 let. Različne trende med spoloma je mogoče pojasniti z različnimi kadilskimi navadami med spoloma in med generacijami, rojenimi v različnih časovnih obdobjih, s kohortnim učinkom. Kot je znano iz raziskav slovenskega javnega mnenja, je bilo med moškimi največ kadilcev v generacijah, rojenih med letoma 1920 in 1935 ter med letoma 1950 in 1960. Kajenje med ženskami pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot med moškimi. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadilk začel večati in je dosegel svoj vrh med najštevilčnejšo, tj. po vojni rojeno generacijo, zato lahko pričakujemo, da se bo incidenca pljučnega raka pri ženskah še večala.⁵

Večina pljučnih rakov je epiteljskega izvora (karcinomi); druge histološke vrste so redke. Pri moških smo dolga leta zaznavali največ ploščatoceličnih karcinomov, vendar pa se njihov delež med vsemi pljučnimi raki v zadnjih dvajsetih letih zmanjšuje, se pa povečuje delež žleznih karcinomov, ki so v zadnjih letih že pogostejši kot ploščatocelični karcinomi. Delež drobnoceličnega pljučnega raka (DPR) je stalen; pri obeh spolih se giblje med 15 in 20 %. Pri obeh spolih je pljučni rak v več kot polovici primerov odkrit v razsejanem stadiju. Delež bolnikov z razsejano boleznijo ob diagnozi se s časom povečuje. Predvidevamo, da se delež omejenega in razširjenega stadija zmanjšuje predvsem na račun boljše diagnostike.^{4,5}

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 784 moških in 437 žensk. Čisto petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2015–2019, je bilo 19,5 %, bolnic pa 26,4 %. Kot pri vseh rakah tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega že blizu 60-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih z razširjeno ali razsejano boleznijo, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 20 %. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov s pljučnim rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic s pljučnim rakom povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med letoma 2010 in 2014, je bilo 14,8 %; najboljše preživetje so imeli bolniki iz Švice in z Islandije, kjer je petletno čisto preživetje že presegllo 20 %.⁶

LITERATURA UVODA

1. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–249.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51: 47–55.
4. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
5. Zwitter M, Čufer T, Vrankar M, et al. Lung Cancer in Slovenia. *J Thorac Oncol.* 2019; 14:1327–1331.
6. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.

II. DIAGNOSTIKA

Diagnostična obravnava bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita, varna, s čim manjšim številom invazivnih in drugih preiskav. Ob sumu na pljučnega raka je potrebna čim hitrejša napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center. K skrajšanju časa od prvega stika z zdravnikom do diagnoze pomembno prispeva zmanjšanje števila vmesnih korakov, kar dosežemo z napotitvijo v terciarni diagnostični center, ki izvaja slikovno in invazivno pljučno diagnostiko.¹⁻³

V diagnostičnem postopku je pred izvedbo invazivnih preiskav za opredelitev tipa tumorja treba najprej opredeliti razširjenost bolezni (zamejitev) in funkcionalno zmogljivost. Stadij bolezni in bolnikova zmogljivost pomembno vplivata na možnosti onkološkega zdravljenja, slednje pa določa izbor in obseg invazivne diagnostike.

Po dokončanem diagnostičnem postopku (natančna ocena bolnikove zmogljivosti, zamejitev tumorja in dokončen patohistološki izvid) je potrebna obravnava vsakega bolnika na enem od multidisciplinarnih konzilijev za obravnavo bolnikov s tumorji prsnega koša, ki na osnovi vseh pridobljenih podatkov priporoči najoptimalnejše zdravljenje bolnika s pljučnim rakom.

1. PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA**1.1. Pristop k osebam s kliničnim in epidemiološkim sumom na pljučnega raka**

Med osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke prištevamo:³⁻⁵

- osebe, starejše od 50 let, s kadilskim indeksom* vsaj 20, ki še vedno kadijo ali pa je od prenehanja kajenja minilo manj kot 15 let;
- tveganje se dodatno poveča s še enim dodatnim dejavnikom tveganja (anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibroze, izpostavljenost azbestu, radonu, sevanju ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu).

Bolniki z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na simptome so tisti s hemoptizami, oziroma če imajo več kot tri tedne naslednje simptome in znake, ki nam jih ne uspe zadovoljivo pojasniti:⁴⁻⁶

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

* Kadilski indeks = število pokajenih cigaret dnevno × leta kajenja

Pri bolnikih z naštetimi simptomi in znaki je treba v čim krajšem času (do pet dni) narediti rentgenski posnetek prsnega koša (RTG p. c.) v dveh projekcijah. Če je RTG-posnetek sumljiv (lezija, plevralni izliv, atelektaza itn.), je bolnika treba nemudoma napotiti v usposobljen diagnostični center.

Enako storimo, če na RTG-posnetku ni prepričljivih sprememb, ostaja pa visok klinični sum. Brez odlašanja je treba napotiti bolnike z znaki zapore zgornje votle vene, s Hornerjevim sindromom, stridorjem, masivnimi hemoptizami ali nevrološko simptomatiko zaradi zasevkov v centralnem živčnem sistemu (CZS) ali vretencih ali z novonastalo hripavostjo.^{6,7} Takojšnja bolnišnično obravnavo zahteva tudi plevralni izliv.

1.2. Slikovne preiskave

Prva slikovnodiaagnostična preiskava ob kliničnem sumu na pljučnega raka je RTG p. c. v obeh standardnih (anteroposteriorna in stranska) in po potrebi dodatnih projekcijah. Za oceno dinamike na rentgenogramu vidnih sprememb vedno poskušamo pridobiti in primerjalno oceniti morebitne starejše rentgenogram. Če na podlagi rentgenograma prsnih organov ni mogoče ovreči suma na možnost pljučnega raka, je indicirana računalniška tomografija (CT) prsnega koša nativno ali po i. v. aplikaciji kontrastnega sredstva (KS). Spremembe na RTG p. c., ki kažejo na možnost pljučnega raka, so novonastala lezija ali lezija, ki kaže dinamično rasti, enostranski plevralni izliv, povečane hilarne/mediastinalne bezgavke, segmentna ali reženjska atelektaza, postobstruktivna pnevmonija.

Če so spremembe tudi na podlagi CT-karakteristik (velikost lezije nad 15 mm, nepravilni ali spikulirani robovi, lokalizacija v zgornjih režnjih, prisotnost debelorobe kavitacije, sočasna prisotnost solidne in mlečnostelne komponente, dinamika rasti, mehkoaktivni infiltrat ob cisti ali emfizemski buli) suspektne za pljučnega raka, z namenom zamejitve preiskavo dopolnimo s CT-preiskavo trebuha in CT-preiskavo glave/možganov z aplikacijo KS.⁸ Po potrebi uporabimo dodatne faze za opredelitev lezij v parenhimskih organih zgornjega abdomna in CT-protokol za opredeljevanje patoloških sprememb v nadledvičnih žlezah.

Pri bolnikih, pri katerih je na podlagi radioloških in patohistoloških izsledkov pričakovano radikalno zdravljenje, je za natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni indicirana ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza (¹⁸F-FDG) pozitronska emisijska tomografija (PET) s CT-preiskavo celotnega telesa (¹⁸F-FDG PET CT), za opredelitev prisotnosti možganskih zasevkov pa kontrastna magnetnoresonančna (MR) preiskava možganov, ki je občutljivejša od kontrastne CT-preiskave.

Priporočila za obravnavo naključno odkritih pljučnih nodulov so ločena od priporočil za obravnavo pljučnega raka in jih navajamo v poglavju IV.2.2.

1.2.1. Določanje stadija T

CT, PET CT in MR so slikovnodiaagnostične modalitete izbora za določanje stadija T

CT prsnega koša z i. v. aplikacijo KS nam daje informacijo o številu tumorjev, velikosti tumorja, mestih invazije (plevra, prsna stena, nervus frenikus, parietalni perikard, prepona, hilarno/mediastinalno maščevje). CT prsnega koša in MR-preiskava imata podobno diagnostično natančnost (56–89 % CT in 50–93 % MR) pri oceni preraščanja tumorja v mediastinum in tudi pri oceni preraščanja v prsno steno (CT-senzitivnost 38–87 % in specifičnost 40–90 % ter MR-senzitivnost 63–90 % in specifičnost 84–86 %).^{9,10}

Pri oceni endobronhialnega preraščanja so zanesljivejša ocena in najdbe pri bronhoskopiji.

Pomen FDG PET CT pri oceni stadija T

¹⁸F-FDG PET CT veliko natančneje loči med tumorjem in atelektazo ter s tem tudi primerno mesto za odvzem vzorcev za patohistološko preiskavo.¹¹ Boljše kot pri CT-preiskavi je tudi razlikovanje med vitalnim in nekrotičnim delom tumorja. ¹⁸F-FDG PET CT ima premajhno prostorsko resolucijo za natančno oceno preraščanja v sosednje strukture. Pri oceni velikosti šteje največji premer spremembe v katerikoli ravnini. Pri delno solidnih spremembah se stadij T določa na podlagi meritve velikosti solidnega dela, izmerjenega na pljučnem CT-oknu.

Pri določanju stopnje stadija T izberemo deskriptor, ki spremembo uvršča v najvišji mogoč stadij T.

Posebna entiteta: Pancoast tumor

Za natančno oceno stadija T in obsežnost preraščanja tumorja v sosednje strukture (zlasti brahialni pletež in intraforaminalno) je boljše metoda MR-preiskava prsnega koša.^{12,13}

1.2.2. Določanje stadija N

Da bi se izognili zmedi pri določanju stadija N, priporočamo uporabo IASLC določanje prizadetosti regionalnih bezgavk (Slika 1, Slika 2).¹⁴

Merilo za oceno patoloških bezgavk pri CT-preiskavi je velikost s senzitivnostjo 60–83 %, specifičnostjo 77–82 % in z natančnostjo 75–80 % glede na metaanalizi, pri čemer je mejna velikost 10 mm v najkrajši osi.^{13,14} Izboljšanje diagnostične natančnosti pri določanju stadija N nam omogoča ¹⁸F-FDG PET CT s senzitivnostjo 79 % in specifičnostjo 91 % (proti CT 60 % in 77 %).^{15,16} Merilo za oceno patoloških bezgavk pri ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavi je standardiziran nivo privzema (*SUV, angl. Standardized Uptake Value*) večji od SUV krvi v mediastinalnih vaskularnih strukturah.

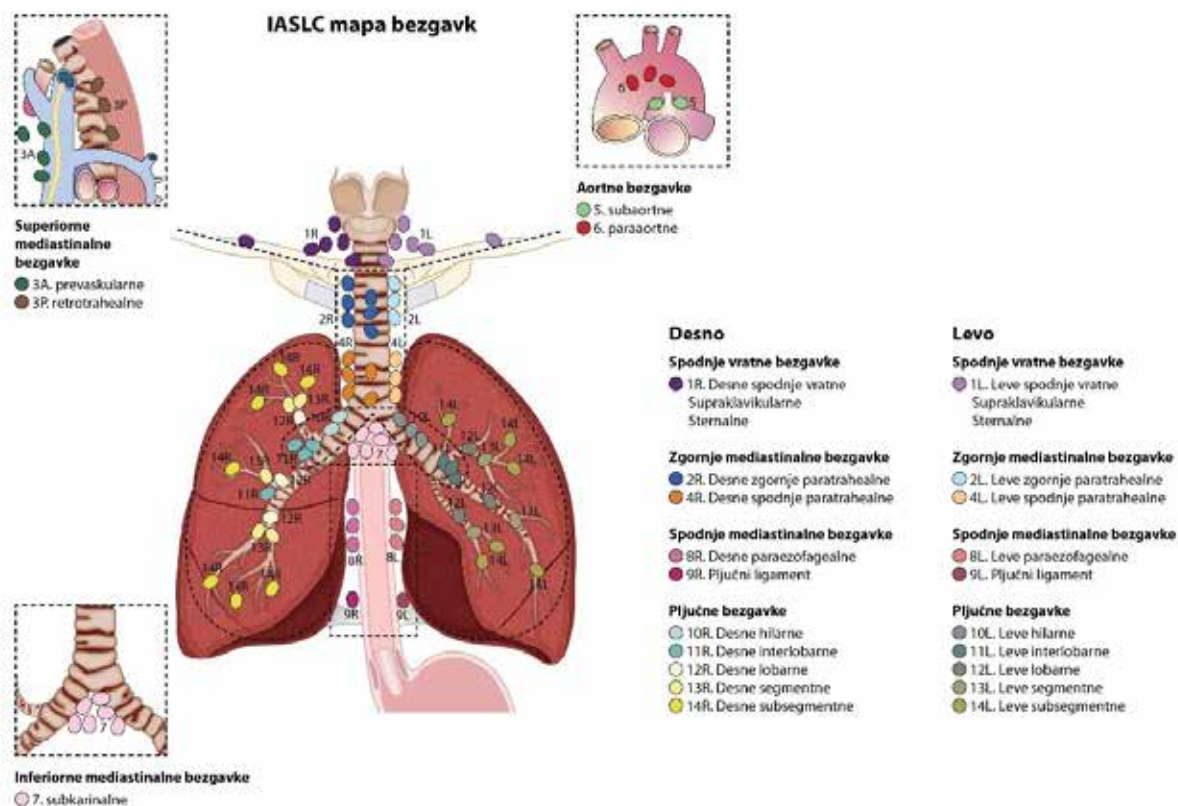
Slikovne diagnostične preiskave niso dovolj zanesljive za zamejitev pljučnega raka v mediastinalnih bezgavkah (Algoritem D).¹⁷⁻²¹ Pri operabilnem pljučnem raku moramo opraviti sistematične punkcije mediastinalnih bezgavk pod kontrolo EBUS/EUS med isto preiskavo v naslednjih situacijah:²²

- mediastinalne ali hilarne bezgavke so povečane (večje kot 1 cm v krajši osi);
- bezgavke niso povečane, a so pozitivne na ¹⁸F-FDG PET CT;
- bezgavke niso povečane, tumor leži centralno ali je večji od 3 cm;
- bezgavke niso povečane, tumor je manjši od 3 cm, a je po ¹⁸F-FDG PET CT metabolno nizko aktiven.

1.2.3. Določanje stadija M

S CT-preiskavo lahko precej zanesljivo opredelimo zasevke znotraj prsnega koša. Opredelitev malignosti plevralnega ali perikardialnega izliva (M1a) je na podlagi samo CT-preiskave otežena; zanesljivejša je ocena maligne infiltracije plevre ali perikarda na podlagi ¹⁸F-FDG PET CT-preiskave, v določenih primerih pa prihaja v poštev tudi ultrazvočna (UZ) preiskava plevralnega prostora.

Slika 1: IASLC – mapa bezgavk.



Slika 2: Klasifikacija N za tumorje v desnem in levem pljučnem krilu.

Stran tumorja in stadij N	Lokacija patoloških bezgavk
Desno pljučno krilo	
N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
N2	2R, 3A*, 3P, 4R, 7, 8r, 9R
N3	1R, 1L, 2L, 3A ^s , 4L, 5, 6, 8 ^e , 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L
Levo pljučno krilo	
N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
N2	2L, 3A ^s , 4L, 5, 6, 7, 8 ^e , 9L
N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8r, 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R

L: levo (angl. left), R: desno (angl. right), A: anteriorno, P: posteriorno
 *Desno od mediane linije traheje
 rDesno od mediane linije požiralnika
^sLevo od mediane linije traheje
^eLevo od mediane linije požiralnika

Pri ločevanju benignih in malignih sprememb v nadledvičnihah uporabljamo CT-protokol za opredeljevanje lezij v nadledvičnih žlezah in ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavo (senzitivnost 98 % in specifičnost 91 %). ¹⁸F-FDG PET CT ima zaradi visoke senzitivnosti in specifičnosti primarno vlogo tudi pri oceni mogočih zasevkov drugje v parenhimskih organih zgornjega abdomna, mehkih tkivih in v skeletu.²³⁻²⁶ Kopičenje radiofarmaka na ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavi ima visoko senzitivnost in nizko napovedno vrednost za zaznavo maligne prizadetosti plevre.²⁶

Za oceno CZS in zajetosti perifernih živcev je priporočljiva kontrastna MR-preiskava prizadetega področja. Kontrastna MR-preiskava glave je do zdaj najnatančnejša slikovna preiskava za opredelitev prisotnosti zasevkov v možganovini in je primarno indicirana pri simptomatskih bolnikih, pri bolnikih s predhodno na podlagi CT-preiskave ugotovljenim solitarnim, potencialno operabilnim zasevkom ter pri bolnikih s sumom na karcinoma možganskih ovojnic, priporoča pa se tudi pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim rakom pred načrtovano radikalno radiokemoterapijo.

Pri jasno razsejani boleznii v večini primerov zadošča CT prsnega koša, trebuha in glave s KS. Za potrditev oligometastatske boleznii sta potrebni slikovni preiskavi ¹⁸F-FDG PET CT in MR glave. Če je tehnično izvedljivo, se svetuje patološka potrditev solitarne lezije, ki je po ¹⁸F-FDG PET CT pozitivna.²⁴

1.3. Invazivna diagnostična obravnava

Z invazivnimi preiskavami pridobivamo vzorce za patohistološko opredelitev tumorja in stadija. Načrtujemo jih na način, da biopsijski material odvezamemo na najlažje dostopnem mestu čim bolj varno. Kadar je indicirano, z isto preiskavo poleg diagnoze potrdimo tudi stadij boleznii.²⁷

1.3.1. Bronhoskopija z upogljivim bronhoskopom

Osnovna invazivna preiskava za biopsijski odvzem tkiva je upogibljiva bronhoskopija, ki jo opravimo v sedaciji ali anesteziji. Material navadno odvezamemo z biopsijskimi kleščicami in igelno punkcijo, kombinacija obeh metod poveča diagnostični izpleni.²⁷ V nabor biopsijskih metod lahko dodamo tudi krtačenje (pri čemer se moramo zavedati, da nam vzorci ne bodo omogočali določitve prediktivnih molekularnih označevalcev), katetrsko aspiracijo, izjemoma tudi citološki izpirek.

Centralni pljučni tumor vzorčimo s kombinacijo biopsijskih orodij, največji diagnostični uspeh pa prinaša kombinacija biopsije s kleščicami in z iglo ali s kriobiopsijsko sondjo.^{28,29} Če lezija leži v bližini sapnika, večjega bronha ali požiralnika, lahko punkcijo opravimo transmuralno s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondjo (EBUS/EUS).^{30,31}

Približno dve tretjini pljučnih tumorjev je perifernih in jih ob bronhoskopskem pregledu ne vidimo. Pomembno je, da opredelimo tudi manjše spremembe, saj je med njimi velik delež benignih, kar ne opravičuje kirurškega posega brez diagnoze. Bronhoskopija je metoda prvega izbora tudi pri perifernih lezijah, saj omogoča hkraten pregled bronhov, vzorčenje več sprememb v pljučnih in hkrati opredelitev in zamejitev mediastinalnih bezgavk, ob tem pa ima nizek delež zapletov. Biopsijo pri perifernih lezijah opravimo s pomočjo kombinacije dveh komplementarnih navigacijskih tehnik (fluoroskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok z vodilnim katetrom, elektromagnetna navigacija, cone-beam CT). Diagnostični uspeh je odvisen od velikosti, predvsem pa od lege in odnosa z bronhi, poveča ga kombinacija biopsijskih orodij in uporaba dveh ali več navigacijskih tehnik hkrati.³²⁻³⁷ V pomoč pri načrtovanju preiskave je virtualna

bronhoskopija, leziji pa se lažje približamo z uporabo bronhoskopa z manjšim zunanjim premerom.³⁸ Ustreznost biopsijskega vzorca lahko potrdimo s hitrim citološkim pregledom med preiskavo.³⁹

Zapleti bronhoskopije so redki, pojav pnevmotoraksa v manj kot 2 %, krvavitve so večinoma manjše in obvladane med samim posegom.^{27,40}

1.3.2. Slikovno vodena transtorakalna punkcija

Pri nediagnostični bronhoskopski preiskavi opravimo transtorakalno punkcijo lezije pod kontrolo CT-ja, redkeje pod fluoroskopijo, lahko tudi pod kontrolo UZ, če se tumor dotika prsne stene.^{41,42} Preiskava se izvede pri budnem bolniku s pomočjo lokalne anestezije. Diagnostični uspeh CT vodene punkcije je > 90 %. Pnevmtoraks je kot zaplet punkcije poročan pri 15 %, pri 7 % je potrebna drenaža. O večjih krvavitvah je poročano pri 1 % bolnikov.⁴³ Zaradi večjega pojava zapletov bolnika običajno opazujemo 24 ur po posegu.

1.3.3. Plevralna punkcija

Diagnostična plevralna punkcija je malo invazivna preiskava, ki je ob določitvi vstopnega mesta za iglo z ultrazvokom zelo varna, resnih zapletov praktično ni. Senzitivnost prve punkcije je 63 % pri odvzemu vsaj 50 ml tekočine. Ob negativnem izvidu je punkcijo smiselno še enkrat ponoviti, saj se s tem senzitivnost izboljša za 22 %. Kadar opravimo razbremenilno plevralno punkcijo ob sami diagnostiki, je smiselno v citološki laboratorij poslati vso tekočino.²⁷

1.3.4. Punkcija perifernih bezgavk in tipnih sprememb z UZ-vodenjem ali brez njega

Je minimalno invazivna preiskava, s katero z iglo odvezamemo vzorce perifernih bezgavk ali podkožnih zasevkov. Če sprememba leži globlje in ni tipna, punkcijo izvedemo s pomočjo UZ. Je varna in učinkovita metoda za potrjevanje stadija N3 ali M1, v nekaterih primerih omogoča tudi določitev prediktivnih molekularnih označevalcev.⁴⁴

1.3.5. Torakoskopija

Torakoskopija, ki jo izvajamo v sedaciji, je v diagnostični namen indicirana pri bolnikih s plevralnim izlivom, ki slikovno ni prepričljivo posledica karcinoze in je citološko negativen. Izvajamo jo s pomočjo semirigidnega ali rigidnega torakoskopa, ki sta se v diagnostiki karcinoze plevre izkazala kot enakovredna, senzitivnost je več kot 95-odstotna.⁴⁵ Praviloma opravimo biopsije sprememb na parietalni, lahko pa tudi diafragmalni, redkeje visceralni plevri. Po opravljenih biopsijah lahko med isto preiskavo pri prepričljivem makroskopskem izvidu karcinoze plevre opravimo še trajno paliativno zdravljenje – kemično plevrodezo s talkom, ki preprečuje morebitni poznejši simptomatski plevralni izliv. Zapletov torakoskopije je pri ustrezno izbranih in pripravljenih bolnikih, z izjemo bolečine po plevrodezi, malo (krvavitve, okužba, pulmoplevralna fistula, rast tumorja v mehkih tkivih na mestu vstopa).^{46,47}

1.3.6. Slikovno (UZ/CT) vodena punkcija zasevkov v mehkih tkivih in notranjih organih

Slikovno vodeno igelno biopsijo pridobimo patološke vzorce lezij v mehkih tkivih in notranjih organih (jetra, nadledvičnice, ledvice, lezije v mišičju). Od zapletov so možne krvavitve ali okužbe, ki pa so pri ustrezno pripravljenem bolniku in izkušenem izvajalcu redke.

1.3.7. Kirurški posegi – mediastinoskopija, VATS-biopsija

Kirurške posege v diagnostiki pljučnega raka uporabljamo redko. S pomočjo videواسistiranе torakalne kirurgije (VATS) lahko z biopsijo ali resekcijo pridobimo vzorce za histološko analizo iz periferno ležečih tumorjev in tumorskih sprememb plevre. S pomočjo VATS lahko pregledamo in biopsiramo posamezne regije spremenjenih bezgavk, ki so sicer nedostopne drugim preiskovalnim metodam (aortopulmonalno okno, paraezofagealne in paraaortalne bezgavke). Cervikalna in parasternalna mediastinoskopija sta kirurški metodi za odvzem materiala za histološko potrditev bolezni v mediastinalnih bezgavkah.

1.4. Spremljajoče bolezni in ocena bolnikove zmogljivosti

Med osnovni nabor preiskav prištevamo:⁴⁸⁻⁵⁴

- laboratorijske krvne preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko, testi za oceno delovanja ledvic in jeter, ocena kazalnikov vnetja, koagulacijski status);
- teste pljučne funkcije (statični in dinamični volumni, difuzijska kapaciteta);
- EKG;
- ob srčnem obolenju: UZ srca in obremenitveno testiranje;
- ob slabši pljučni funkciji: 6-minutni test hoje in meritev maksimalne porabe kisika (ergospirometrija);
- ob načrtovanju pljučne resekcije in mejne pljučne funkcije: perfuzijsko scintigrafijo pljučnega žilja in telesno pletizmografijo.

1.5. Ocena zmogljivosti pred pljučno resekcijo

Oprelitev telesne kondicije in spremljajočih bolezni je osnovni podatek za oceno tveganja za zaplete med invazivnimi preiskavami in poznejšim kirurškim ali nekirurškim zdravljenjem, še pomembneje pa je oceniti funkcionalno stanje bolnika po končanem zdravljenju.

1.5.1. Ocena pljučne funkcije

Tveganje za hude zaplete po operacijah pljuč lahko zelo dobro ocenimo z oceno kardiorespiratorne rezerve (Algoritem 2).

Za oceno kardiorespiratorne rezerve uporabljamo:⁵⁵⁻⁵⁷

- FEV_1 – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi.
- $D_{L,CO}$ – difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid.
- $V_{O2maks.}$ – največjo porabo kisika.
- V določenih primerih si lahko pri ocenjevanju kardiorespiratorne rezerve pomagamo tudi s testom vzpenjanja po stopnicah. Bolnik, ki se zmore povzpeti do 3. nadstropja, običajno lahko prenese odstranitev enega režnja pljuč, bolnik, ki se zmore povzpeti do 5. nadstropja, pa odstranitev pljučnega krila.

Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo FEV_1 in $D_{L,CO} < 80\%$ norme za starost, spol in višino moramo vedno izračunati pričakovano pooperativno vrednost FEV_1 (ppo FEV_1) in ppo $D_{L,CO}$:

- bolniki s ppo FEV_1 in ppo $D_{L,CO} > 40\%$ imajo nizko tveganje za hude zaplete;
- bolniki z enim izmed ppo FEV_1 in ppo $D_{L,CO}$ med 30 in 40 % imajo zmerno tveganje za hude zaplete;
- bolniki s ppo FEV_1 ali ppo $D_{L,CO} < 30\%$ imajo veliko tveganje za hude zaplete, zato operacija ni smiselna.

Pri izračunu ppo FEV_1 in ppo $D_{L,CO}$ od izmerjene pljučne funkcije odštejemo pljučno funkcijo, ki jo prispeva tisti del pljuč, ki ga nameravamo odstraniti. Prispevek odstranjenega dela pljuč lahko ocenimo s štetjem števila pljučnih segmentov, ki jih bomo odstranili:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot \frac{1 - \text{število odstranjenih segmentov}}{\text{število vseh segmentov}}$$

Uporabimo lahko tudi preglednico prispevkov posameznih delov pljuč:

- Pljučni reženj: levi spodnji – 25 %, levi zgornji – 20 %, desni spodnji – 25 %, srednji – 10 %, desni zgornji – 20 %.
- Pljučno krilo: levo – 45 %, desno – 55 %.

Pri hudih pljučnih bolnikih in bolnikih po operacijah pljuč ali drugih operacijah v prsnem košu prispevki posameznih delov pljuč precej odstopajo od pričakovanih vrednosti. Precej natančno jih lahko ocenimo z oceno perfuzije pljuč s perfuzijsko scintigrafijo pljuč, pričakovano vrednost po operaciji pa izračunamo kot:^{58,59}

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot (1 - \text{delež perfuzije v odstranjenem delu pljuč})$$

1.5.2. Obremenitveni testi

Kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (CPET, angl. *Cardiopulmonary Exercise Test*) je standard za predoperativno ovrednotenje kandidatov pred pljučnimi resekcijami. Priporočljivo je, da vsi bolniki s FEV_1 ali $D_{L,CO} < 80\%$ opravijo CPET-testiranje.

Številne raziskave so nedvoumno dokazale pomen $V_{O2, maks.}$ pri napovedovanju kardiorespiratornih zapletov in smrtnosti v zgodnjem pooperativnem obdobju:

- bolniki z $V_{O2, maks.} > 75\%$ predvidene vrednosti imajo manj kot 10 % zapletov;
- bolniki z $V_{O2, maks.} < 40\%$ imajo kar 90 % možnosti za perioperativne zaplete;
- smrtnost bolnikov s ppo $V_{O2, maks.} < 10$ mL/kg/min je nesprejemljivo visoka;
- varnostni prag za večje pljučne resekcije (vključno s pnevmonektomijo) predstavlja 20 mL/kg/min.

1.5.3. Ocena funkcije srca

Pri oceni tveganja za srčne zaplete med nesrčnimi operacijami uporabljamo mednarodno sprejeta merila RCRI (angl. *Revised Cardiac Risk Index*).⁵⁵ V torakalni kirurgiji uporabljamo njihovo prilagoditev za pljučne operacije T-RCRI (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI vključuje štiri merila, ki so ovrednotena z drugačnimi utežmi:^{60,61}

- anamneza koronarne arterijske bolezni (1,5 točke);
- anamneza cerebrovaskularne bolezni (1,5 točke);
- serumska vrednost kreatinina > 200 mg/mL (1 točka);
- predvidena pnevmonektomija (1,5 točke).

Pri operirancih z RCRI/T-RCRI > 2 točki obstaja tveganje za velike perioperativne zaplete.^{61,62}

Merili RCRI/T-RCRI razdelita operirance v tri skupine glede na tveganje:⁶⁰

- osebe brez izpolnjenih meril imajo zelo nizko tveganje za velike perioperativne zaplete (< 1,5 %);
- osebe z enim ali dvema izpolnjenima meriloma (1–2 točki) so razporejene v skupino nizkega tveganja za perioperativni srčni zaplet (tveganje za velike zaplete je približno 3 %);
- osebe z dvema ali več izpolnjenimi merili (> 2 točki) se uvrščajo v skupino bolnikov s povišanim tveganjem (tveganje je > 5 %).

Podrobna diagnostika koronarne srčne bolezni ni potrebna pri bolnikih s sprejemljivo fizično zmogljivostjo (sposobnost prehoditi dve nadstropji stopnic brez počitka), osebah, ki do zdaj niso bile obravnavane zaradi bolezni srca, in pri osebah z RCRI/T-RCRI < 2. Če je fizična zmogljivost omejena, če je RCRI/T-RCRI > 2 ali ob novem sumu na srčno bolezen, je smiselno z neinvazivnimi testiranjmi opredeliti, kateri operiranci potrebujejo popolnoma novo kardiološko obravnavo ali prilagoditev že zastavljenega kardiološkega zdravljenja. Ob potrebi po invazivnem kardiološkem zdravljenju je smiselna časovna zamaknitev pljučne resekcije.

2. TNM-KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija bolezni uporabljamo TNM-klasifikacijo (8. izdaja, 2018; Slika 3).

Slika 3: Stadiji TNM pljučnega raka.

T/M	Podkategorija	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T1a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Pri uporabi TNM-klasifikacije upoštevamo naslednja pravila:

Stadij T določimo glede na CT-preiskavo, stadij N in M pa glede na preiskavi CT in 18F-FDG PET CT – pred terapevtskimi posegi iTNM (angl. Imaging)/cTNM (angl. Clinical), pooperativno pTNM (angl. Pathological), v sklopu ponovne opredelitve obsega bolezni po zdravljenju yTNM (angl. Restaging) in ob ponovitvi bolezni rTNM (angl. Recurrence).

Predpona »i« ali »c«: označuje obseg bolezni pred terapijo.

Predpona »p«: označuje patološko oceno obsega bolezni.

Predpona »y«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni po zdravljenju.

Predpona »r«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni ob ponovitvi bolezni.

2.1. Primarni tumor (T)

TX	Tumorske celice v sputumu ali celice ob krtačenju pri bronhoskopiji, slikovnodiagnosticsko ali bronhoskopsko tumorja ni mogoče določiti	
T0	Tumorja slikovnodiagnosticsko ne najdemo	
Tis	Karcinom »in situ«	
T1	≤ 30 mm v največjem premeru brez znakov vraščanja v glavni bronh	
	T1a (mi)	Minimalno invazivni rak
	T1a (ss)	S trahealno/bronhialno steno zamejen, površinsko rastoč rak v centralnih dihalnih poteh, katerekoli velikosti
	T1a	≤ 10 mm
	T1b	> 10 mm in ≤ 20 mm
T2	> 20 mm in ≤ 30 mm	
	> 30 mm ≤ 50 mm ali tumor, ki zajema glavni bronh (vendar brez prizadetosti karine) ali visceralno plevro oz. je prisotna atelektaza/obstruktivni pnevmonitis enega režnja ali celotnega krila, ki sega do hilusa	
	T2a	> 30 mm in ≤ 40 mm
T2b	> 40 mm in ≤ 50 mm	
T3	> 50 mm in ≤ 70 mm in tumorji ne glede na velikost, ki se vraščajo v steno prsnega koša, perikard, n. phrenicus ali s prisotnostjo satelitskega nodula v istem režnju	
T4	> 70 mm ali tumorji, ki se vraščajo v mediastinum, prepono, srce, velike žile, n. laryngeus recurrens, karino, trahejo, požiralnik, hrbtenico ali ločen tumor v drugem režnju ipsilateralno	

Opombe: Zajetost hilarnega maščevja je opredeljena kot T2a. Zajetost mediastinalnega maščevja je opredeljena kot T4. Zajetost parietalnega perikarda je opredeljena kot T3. Zajetost visceralnega perikarda je opredeljena kot T4.

Pancoast tumor: Kadar gre za zajetost korenin samo torakalnih živcev, je stadij opredeljen kot T3. Kadar gre za zajetost korenin C8 ali kranialno in/ali brahialnega plexusa in/ali podključničnega žilja in/ali vretenca in/ali spinalnega kanala, je stadij opredeljen kot T4.

Dva sočasna primarna tumorja: Pri dveh ločenih, sočasno prisotnih primarnih pljučnih malignomih različnega histološkega tipa oz. podtipa je treba določiti T-, N- in M-stadij za vsak tumor posebej.

Ob primarnem pljučnem tumorju prisoten nodul (intrapulmonalni zasevki): Ob sočasni prisotnosti primarnega pljučnega tumorja in od tumorja ločenega mehkoaktivnega nodula enakega histološkega tipa ali podtipa velja, da gre za stadij T3, če je nodul prisoten v istem režnju, stadij T4, če je nodul prisoten v drugem ipsilateralnem režnju, in za stadij M1a, če je nodul prisoten v kontralateralnem režnju. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Multiple lezije gostote mlečnega stekla oz. adenokarcinom z lepidično rastjo: Ob več sočasnih lezijah gostote mlečnega stekla (GGO, angl. Ground Glass Opacity) ali delno solidnih nodulov s histološkimi značilnostmi adenokarcinoma z lepidično rastjo stadij T opredelimo na podlagi lezije z najvišjim stadijem T. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Pnevmonični tip adenokarcinoma: Primarni pljučni malignom z lastnostmi difuzne pnevmonične rasti štejemo za solitarno tumorsko spremembo. Štejemo, da gre za stadij T3, če je tumor prisoten v enem režnju, stadij T4, če je tumor prisoten tudi v drugem ipsilateralnem režnju, in za stadij M1a, če je tumor prisoten tudi v kontralateralnem režnju. Opredelimo enoten stadij N in M.

2.2. Regionalne bezgavke (N)

Nx	Ocena regionalnih bezgavk ni mogoča
N1	Ipsilateralne peribronhialne in/ali hilarne bezgavke in intrapulmonalne bezgavke, vključno z neposrednim preraščanjem
N2	Ipsilateralne mediastinalne in/ali subkarinalne bezgavke
N3	Kontralateralne mediastinalne ali hilarne bezgavke; ipsilateralne/kontralateralne bezgavke v področju skalenov in/ali supraklavikularno

2.3. Oddaljeni zasevki (M)

M1	Oddaljeni zasevki
M1a	Tumorski nodul(i) v parenhimu pljuč kontralateralno ali perikardialni/plevralni depoziti ali maligni plevralni in/ali perikardialni izliv.
M1b	Solitarni zasevek zunaj prsnega koša, tudi solitarna oddaljena (neregionalna) patološka bezgavka.
M1c	Multipli zasevki zunaj prsnega koša v enem ali več organih.

2.4. Stadij bolezn

Stadij		
0		Tis, N0, M0
I	Ia	T1, N0, M0
	Ib	T2a, N0, M0
II	IIa	T2b, N0, M0
	IIb	T1/T2, N1, M0 ali T3, N0, M0
III	IIIa	T1/T2, N2, M0 ali T3/T4, N1, M0 ali T4, N0, M0
	IIIb	T1/T2, N3, M0 ali T3/T4, N2, M0
	IIIc	T3/T4, N3, M0
IV	IVa	katerikoli T, katerikoli N ob prisotnosti M1a/M1b
	IVb	katerikoli T, katerikoli N ob prisotnosti M1c

3. PATOLOŠKA OPREDELITEV

Natančna in zanesljiva histološka tipizacija je pomembna za odločitev o zdravljenju bolnika s pljučnim rakom. Osnovna naloga je razdelitev pljučnega raka v nedrobnocelični in drobnocelični tip, ki večinoma temelji na citoloških in malih bioptičnih vzorcih. V nedrobnocelično skupino pljučnega raka uvrščamo predvsem dva najpogostejša histološka tipa, adenokarcinom in ploščato-celični karcinom, ter druge redkejše karcinome, ki jih praviloma lahko diagnosticiramo le v kirurških vzorcih (velikocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom, drugi). Drobnocelični karcinom spada med neuroendokrine tumorje, kamor so uvrščeni še tipični in atipični karcinoid ter velikocelični neuroendokrini karcinom. Histološka tipizacija sledi najnovejši klasifikaciji pljučnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).⁶³

Laboratorij, ki izvaja patološko diagnostiko pljučnega raka, mora imeti dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje. Patolog, ki se ukvarja z diagnostiko pljučnih tumorjev v biopsijah in kirurških vzorcih, mora biti posebej usmerjen v področje pljučne patologije. Po možnosti mora obvladati tudi pljučno citopatologijo oziroma v istem laboratoriju tesno sodelovati s citopatologi, ki so usposobljeni za področje pljučne citopatologije. Pri vzporednih ali parnih citoloških in biopsijskih vzorcih je treba te pregledati skupaj, da bi dosegli najbolj specifično in skladno diagnozo ter izbrali optimalno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Čas do dokončnega izvida mora slediti objavljenim priporočilom Razširjenega strokovnega kolegija (RSK) za patologijo in sodno medicino Slovenskega zdravniškega društva (SZD) in mednarodnim priporočilom, ko izvid vključuje rezultate testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.⁶⁴

3.1. Citopatologija

Na področju respiratorne citopatologije je veliko različnih vzorcev, ki so odvzeti sočasno z bioptičnimi vzorci med istim posegom (bronhoskopija) ali pa so odvzeti kadarkoli med diagnostično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Gre za vzorce eksfoliativne citopatologije (brisi biopsij, krtačenja, bronhialni ali bronhoalveolarni izpirki, plevralni izlivi) ali vzorce tankoi-gelne aspiracijske biopsije (punkcije tipnih sprememb: povečane bezgavke, podkožne spremembe; vodene pertorakalne punkcije; endoskopske perbronhialne punkcije). Del vzorca, pridobljene-ga s tankoi-gelno aspiracijsko biopsijo, shranimo v tekočini za ohranjanje celic (izperemo vsebino igle in brizge), iz tega pa lahko

pripravimo citospine za dodatne preiskave in izdelamo citoblok. Za izdelavo citobloka je še posebej primeren vzorec plevralnega izliva.

Pri vseh citoloških vzorcih je pomembna takojšnja fiksacija. Razmaze sušimo na zraku ali takoj mokro fiksiramo, za kar običajno uporabljamo na etanolu temelječ fiksativ. Tekočinske vzorce je treba po odvzemu čim prej dostaviti v laboratorij (plevralne izlive najpozneje v 24 urah, do transporta jih hranimo v hladilniku); še posebej to velja za vzorce, pri katerih je bila za izpiranje uporabljena fiziološka raztopina (lavati najpozneje v dveh urah). Citološki vzorci so primerni za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.

Makroskopski opis

Po sprejemu vzorcev v laboratorij opišemo število razmazov/stekelc, posebnosti, pri tekočinskih vzorcih izmerimo prejeti volumen. Pri plevralnih izlivih in bronhoalveolarnem izpirku določimo koncentracijo celic.

Obdelava vzorcev

Vzorce obdelamo glede na način fiksacije. Na zraku posušene razmaze barvamo z Giemso ali May-Grünwald Giemso, mokro fiksirane obarvamo z metodo Papanicolaou. Iz tekočinskih vzorcev naredimo citospine ali razmaze celičnega sedimenta klasičnega centrifugiranja. Če je v tekočinskem vzorcu dovolj tumorskih celic, iz ostanka celičnega sedimenta naredimo celični blok (citoblok), ki ga nadalje procesiramo kot tkivo (fiksacija v nevtralnem pufriranem formalinu, vklop v parafin). Tako citološki vzorec trajno arhiviramo in vključimo v biobanko. Dodatne metode, kot so imunocitkemija, dodatna barvanja, molekularna testiranja, opravimo po potrebi na citospinih ali citobloku. Za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka so najprimernejši tekočinski vzorci in vzorci tankoi-gelnih aspiracijskih biopsij, shranjeni v tekočini za ohranjanje celic; omenjeni vzorci so uporabni za molekularno testiranje do pet dni po odvzemu, če so shranjeni pri temperaturi 4 °C.

Hitri citološki pregled

Pri invazivnih diagnostičnih posegih je pomembna takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala za citološki pregled. Za ta namen uporabimo kratko fiksacijo citološkega vzorca, odvzetega med posegom (običajno v etanolu visoke koncentracije), in hitro barvanje (npr. toluidinsko modrilo). Usposobljen strokovnjak (patolog) preparat pregleda in sporoči ustreznost vzorca, preliminarno diagnozo in da navodila za morebitno dodatno vzorčenje, potrebno za druge laboratorijske preiskave (npr. pretočno citometrijo). Celoten postopek s pripravo citološkega preparata, pregledom in s sporočanjem naj bi bil končan v manj kot petih minutah.

3.2. Male biopsije (odščipi, debeloigelne biopsije)

Male biopsije vključujejo bronhoskopske vzorce (endobronhialne in transbronhialne biopsije), CT- ali UZ-vodene pertorakalne igelne biopsije ter kirurške biopsije. Bioptične vzorce takoj po odvzemu fiksiramo v ustrezni količini nevtralnega pufriranega formalina (volumen vzorca : volumen fiksativa = 1 : 10), da preprečimo izsušitev in skrajšamo čas hladne ishemije na minimum.

Makroskopski opis

V laboratorij prejete bioptične vzorce pregledamo, jih preštejemo, zapišemo posebnosti in opišemo ali fotografiramo. Izogibamo se odvečni manipulaciji vzorcev.

Obdelava vzorcev

Priporočeni čas fiksacije bioptičnih vzorcev je 6–48 ur, čemur sledi laboratorijsko procesiranje. Vse bioptične drobce v enem vsebniku vklopimo v en parafinski blok. Ob različno velikih vzorcih (kriobiopsije, kavterske biopsije) večje vzorce vklopimo posebej.

Za rutinski pregled zadostuje do 10 zaporednih rezin, ki so obarvane s hematoksilinom in eozinom (HE). Za to porabimo največ do eno tretjino globine bioptičnega vzorca. Za dokaz mucinske produkcije lahko dodamo eno rezino, ki jo obarvamo za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Sočasno režemo dodatne neobarvane rezine. Ob nejasni diferenciaciji karcinoma (nedrobnocelični karcinom) uporabimo minimalni nabor protiteles za imunohistokemijo, za kar porabimo do dve rezini. Priporočena je uporaba protiteles TTF1 (adenokarcinom) in p40 (ploščatocelični karcinom). Ob dvojni imunohistokemiji dodamo še dve protitelesi (za adenokarcinom napsin A in za ploščatocelični karcinom CK5/6). Če gre za vprašanje sekundarnega tumorja v pljučih, poskušamo na osnovi morfologije in klinične informacije izbrati omejen in usmerjen nabor protiteles za imunohistokemijo. Za dokaz drobnoceličnega karcinoma po potrebi izvedemo imunohistokemijo (CD56 in TTF1). Namen omejene uporabe imunohistokemije je čuvanje vzorca za poznejše testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. V citoloških vzorcih in malih biopsijah naj bi bile diagnoze nedrobnoceličnega karcinoma brez drugih oznak (to je brez natančnejše opredelitve) v več kot 5 % primerov.⁶⁵

3.3. Kirurški vzorci

Kirurški vzorci predstavljajo različne obsege reseciranih pljuč zaradi odstranitve pljučnega tumorja. Gre za robne resekcije, segmentektomije, lobektomije, bilobektomije in pulmektomije. Dodatno so lahko resecirane ter v pregled poslane tudi druge strukture (npr. prsna stena, perikard) in mediastinalne bezgavke. Glavni namen pregledovanja kirurških vzorcev reseciranih pljučnih tumorjev je poleg natančne histološke tipizacije določitev patološkega stadija TNM, ki vključuje velikost tumorja, obseg invazije, prizadetost resekcijskih ploskev s tumorjem in tumorsko zaseženost odstranjenih bezgavk.

Makroskopski opis

Priporočeno je, da resecirane vzorce pljuč sprejemamo sveže, nefiksirane, čim prej po posegu, ustrezno transportirane iz kirurške dvorane v laboratorij (v zaprtih vsebnikih ali vakuumsko zaprtih vrečah). Pri makroskopskem opisu resecirane pljučnega tumorja so pomembni odnosi tumorja do anatomskih struktur: visceralne plevre, dihalnih poti, resekcijskih ploskev bronha, žil in eventualno prsne stene. To najlažje ocenimo v fiksiranih vzorcih. Idealni način fiksacije je vbrizganje formalina v dihalne poti (s pomočjo brizge, rezervoarja formalina in cevi, vložene v bronh, ali direktnega vbrizganja formalina v pljučni parenhim). Lahko uporabimo tudi običajni način s potopitvijo reseciranih pljuč v zadostno količino formalina. Fiksirani vzorec pregledujemo po enodnevni fiksaciji. Pri pregledu vzorec orientiramo (levo – desno, zgornji – spodnji – srednji režanj, segment), določimo tip resekcije (pulmektomija – lobektomija – segmentektomija – klinasta/robna resekcija) in dopolnilno resecirane strukture (del drugega režnja, prsna stena, perikard, žile). Če pri makroskopskem opisu razmere niso jasne, je potreben posvet s kirurgom in z radiologom. Opišemo strukture, spete s kovinskimi sponkami. Pri tumorjih, ki segajo v neposredno bližino resekcijske ploskve ali makroskopsko lahko zajemajo visceralno plevro, površino

nad tumorjem označimo s tušem. Tumor otipamo in se glede na lego odločimo za najprimernejši način rezanja pljuč (vzdolž dihalnih poti, prečni, frontalni ali sagitalni rezi), s katerim najlažje ocenimo odnose do anatomskih struktur. Poleg tumorja opišemo vrsto in obseg sprememb pljučnega tkiva neposredno ob tumorju in za njim. Pozorni smo na satelitne tumorske noduse in tumorske spremembe v drugih odstranjenih režnjih. Pregledamo tkivo pljuč, oddaljeno stran od tumorja, in ocenimo, ali je normalno oziroma spremenjeno. Zapišemo eventualno prisotne netumorske spremembe (npr. emfizem, fibroza, brazgotine ...).

Bezgavke (nadključnične, mediastinalne, intrapulmonalne) so običajno poslone v ločenih vsebnikih, označenih po dogovorjenih bezgavčnih ložah/regijah.

Vzorčenje

Za namen tumorske banke lahko vzorčimo nefiksirano tkivo, pri čemer ta postopek ne sme vplivati na elemente makroskopskega opisa in poznejši izvid.

Pred rezanjem resecirane vzorca pljuč vzorčimo resekcijsko ploskev bronha in žil. Podobno velja za parenhimsko resekcijsko ploskev pri klinastih (robnih) resekcijah in segmentektomijah ter reseciranju nepopolnih fisur med režnji. Če so omenjene strukture kavterizirane in/ali spete s kovinskimi sponkami, vzorčenje prilagodimo in to navedemo.

Tumorje do premera 3 cm vzorčimo v celoti. Za večje tumorje velja pravilo: najmanj en vzorec na 1 cm največjega premera tumorja. Vzorčenje mora vključiti odnos do visceralne plevre pri perifernih tumorjih. Vzorecimo tkivo pljuč neposredno ob tumorju in za njim ter vsaj tri vzorce makroskopsko normalnega tkiva pljuč, oddaljenega od tumorja. Vzorecimo satelitne tumorske spremembe in vse druge makroskopsko vidne ali tipne spremembe. Vzorecimo druge resekcijske ploskve in dodatno resecirane anatomske strukture (parenhimske, prsna stena, mediastinalna površina, plevra, perikard, žile). Vzorecimo tudi bezgavke ob resekcijski ploskvi bronha in izolirane bezgavke znotraj resecirane vzorca pljuč (intrapulmonalne bezgavke).

Bezgavke režemo na 2–3-milimetrske rezine po najdaljši osi in vzorecimo v celoti. Pri makroskopsko jasno tumorsko infiltrirani bezgavki zadostuje en vzorec.

Vzorčenje po neoadjuvantnem zdravljenju mora biti še posebej skrbno. Tumorsko ležišče, večje od 3 cm, je treba prečno rezati na 0,5 cm. Vzorca morajo vsebovati 1 cm okolnega pljučnega parenhima.⁶⁶

Obdelava vzorcev

Optimalni čas fiksacije reseciranih vzorcev je 6–48 ur. Za dokaz mucinske produkcije lahko uporabimo eno izmed barvanj za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Za oceno odnosa tumorja do visceralne plevre je lahko koristno barvanje za prikaz elastičnih vlaken (Weigert). Nevroendokrino diferenciacijo tumorja dokažemo z imunohistokemijo (CD56, sinaptofizin, kromogranin, INSM1). Za histološko tipizacijo tumorjev, pri katerih ni jasnih morfoloških znakov diferenciacije, uporabimo imunohistokemijo skladno s priporočili klasifikacije SZO 2021.⁶³

3.4. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka

Ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomsko komponento ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve in zadostne količine viabilnega tumorja v vzorcu izvedemo refleksno testiranje prediktivnih biomarkerjev

pljučnega raka. Metoda sekvenciranja naslednje generacije je optimalna metoda izbora za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev.⁶⁷

Ob diagnozi ploščatoceličnega karcinoma in zgoraj navedenih karcinomov izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1.

Refleksno testiranje pomeni, da patolog takoj po postavitvi diagnoze naroči testiranje. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka poteka enostopenjsko z metodo sekvenciranja naslednje generacije z vzporedno imunohistokemično določitvijo statusa PD-L1. Za izvedbo testiranja mora patolog oceniti delež tumorskega tkiva v vzorcu, ki ga izrazi v odstotku. Za imunohistokemično določitev statusa PD-L1 je treba oceniti število viabilnih tumorskih celic v vzorcu. Večina vodilnih mutacij je med seboj izključujoča. Testiranje prediktivnih biomarkerjev lahko izvedemo tudi z drugimi molekularnimi metodami, kar je pomembno pri nezadostni količini tumorskega tkiva v vzorcu za primarno metodo testiranja. Minimalna količina ohranjenega tumorskega tkiva v vzorcu za izvedbo testiranja je odvisna od uporabljene metode in prediktivnega biomarkerja:

- za komercialne validirane teste, ki temeljijo na metodi verižne reakcije s polimerazo, mora biti v vzorcu vsaj 10 % tumorja;
- za testiranje z metodo sekvenciranja naslednje generacije je minimalna količina 20 %;
- za testiranje z metodo *in situ* hibridizacije mora biti v vzorcu vsaj 50 ohranjenih jeder tumorskih celic, ki se med seboj ne prekrivajo;
- za določitev statusa PD-L1 mora biti v vzorcu najmanj 100 viabilnih tumorskih celic.

Parafinski tkivni blok ali citološki vzorec s kopijo izvoda pošljemo v laboratorij, ki opravi celotno testiranje vseh prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Pošiljanje vzorcev za testiranje prediktivnih biomarkerjev mora slediti priporočilom RSK za patologijo in sodno medicino SZD. Testiranje prediktivnih biomarkerjev z izdajo rezultatov mora biti izvedeno v 10 delovnih dneh po prejemu vzorca. Po končanem testiranju parafinski tkivni blok skupaj z rezultatom opravljenega testiranja vrnejo naročniku preiskave.

Testiranje se lahko izvede tudi za druge tipe pljučnega karcinoma po naročilu klinika, običajno po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem timskem sestanku.

Testiranje biomarkerjev pljučnega raka se lahko izvede tudi v vzorcih periferne krvi, govorimo o tekočinski biopsiji. Vzorec periferne krvi se zbere v posebni epruveti, ki omogoča hranjenje nukleinskih kislin. Priporočeno je uporabiti validirano metodo plazemskega testiranja, optimalno z isto, kot jo uporabljamo za testiranje v tkivnih ali celičnih vzorcih. S tekočinsko biopsijo izvedemo testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka primarno ob postavitvi diagnoze, ko zaradi neustrezne količine tumorskega vzorca ni možna izvedba testiranja v vzorcu tumorja. S testiranjem prediktivnih biomarkerjev v vzorcu tekočinske biopsije lahko spremljamo uspešnost tarčnega zdravljenja in predvsem odkrivamo pojav novih, rezistenčnih mutacij, ko pride do napredovanja bolezni ob tarčnem zdravljenju.⁶⁸

Če vzorec ni primeren za testiranje prediktivnih biomarkerjev, je to treba navesti v izvidu. Testiranje prediktivnih biomarkerjev mora biti izvedeno skladno z mednarodnimi priporočili.

Smiselno je uvesti multidisciplinarne timske sestanke za pogovor o rezultatih večpanelnega testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka z metodo sekvenciranja naslednje generacije, kjer se razpravlja o optimalnih možnostih za redke molekularne spremembe.

3.5. Citološki in histološki protokol izvoda

Citološki vzorci in male biopsije

1. Navedemo mesto odvzema in vrsto posega (način primarne- ga vzorčenja).
2. Histološka tipizacija sledi novi terminologiji, prilagojeni za male biopsije in citološke vzorce klasifikacije SZO 2021.⁶³ Samo v teh vzorcih uporabljamo diagnostični termin nedrobnocelični karcinom brez natančnejše opredelitve (karcinom, ki nima jasno izraženih morfoloških in imunofenotipskih znakov žlezne ali ploščatocelične diferenciacije). V primerih, ko na osnovi rutinske morfološke ocene ni jasno izraženih znakov žlezne ali ploščatocelične diferenciacije, vendar imunohistokemično potrdimo žlezni (TTF1+) ali ploščatocelični (p40+) imunofenotip, karcinom diagnosticiramo kot nedrobnocelični karcinom, verjetno adenokarcinom ali ploščatocelični karcinom.
3. Navedene morajo biti opravljene dodatne metode (npr. imunohistokemija) z rezultati.
4. Če je izvedeno testiranje prediktivnih biomarkerjev, rezultate navedemo in interpretiramo.

Kirurški vzorci

Za izvid kirurških vzorcev je priporočeno slediti sprejetemu mednarodnemu protokolu za strukturiran izvid.⁶⁹

1. Opredelimo lego tumorja.
2. Navedemo oddaljenost tumorja od najbližje resekcijske ploskve. Pri perifernih tumorjih in večjih centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost od visceralne plevre. Pri klinasti/robni resekciji in segmentektomiji navedemo oddaljenost tumorja od parenhimske resekcijske ploskve.
3. Če tumor zajema več kot en reženj, to navedemo.
4. Velikost tumorja je njegov največji premer, ki ga izmerimo v mm. Velikost tumorja določimo v fiksiranem vzorcu. Pri mikroskopskem pregledu upoštevamo velikost invazivnega dela tumorja, če gre za invazivni nemucinozni adenokarcinom. V tem primeru navedemo obe velikosti (celotni tumor, invazivni del tumorja). Pri tem nam je lahko v pomoč primerjava z velikostjo tumorja, izmerjenega s slikovnodia- gnostičnimi metodami (npr. CT).
5. Navedemo morebitno intraalveolarno širjenje tumorja.
6. Atelektaza in/ali obstruktivski pnevmonitis sta pogosti spremembi distalno v pljučih pri centralnih tumorjih. Obseg omenjenih sprememb zabeležimo.
7. Histološka tipizacija sledi klasifikaciji SZO 2021 pljučnih tumorjev.⁶³ Za diagnozo ploščatoceličnega karcinoma je obvezna prisotnost keratina, poroženevanja in/ali medceličnih stikov. Pri adenokarcinomu mora biti prepričljivo izražena žlezna morfološka diferenciacija, kar pomeni ustrezen vzorec rasti (lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni, kribriformni, solidni z mucinsko produkcijo: > 5 celic z intracitoplazemskimi vakuolami v dveh zaporednih poljih visoke povečave). Pri adenokarcinomi obvezno

navedemo vse morfološke vzorce rasti v 5-odstotnih deležih. Vzorci rasti so osnova za določitev tumorskega gradusa pri invazivnem nemucinoznem adenokarcinomu, drugih karcinomov ne gradiramo. Pozorni smo na prisotnost in obseg invazije pri lepidičnem vzorcu rasti. Za diagnozo nevroendokrinih tumorjev potrebujemo imunohistokemični dokaz nevroendokrinih fenotipa.

8. Odnos do visceralne plevre je prognostično pomemben. S tumorjem preraščena visceralna plevra ali zajeta parietalna plevra pomenita višji T.
9. Lokalna invazija v sosednje anatomske strukture mora biti navedena (parietalna plevra, prsna stena, velike žile, perikard, srčni preddvor, prepona, mediastinalno maščevje).
10. Satelitni tumorski noduli (T3) so tumorski depoziti v istem režnju kot primarni tumor in so od njega oddaljeni več kot 5 mm. Tumorski depoziti z enako morfologijo, imunofenotipom in molekularnim profilom v drugem režnju na isti strani (T4) ali v drugem pljučnem krilu (M1a) štejejo za zasevke. Pri sinhronih tumorjih določimo stadij TNM za vsakega posebej.
11. Pri neoadjuvantnem zdravljenju je v reseciranem vzorcu tumorja treba določiti delež ohranjenega vitalnega tumorja v ležišču tumorja. Temu ustrezno mora biti prilagojeno vzorčenje tumorja. Stadij TNM na koncu izvida izrazimo z yp. Pri popolnem odgovoru (ni ohranjenega vitalnega tumorja v resektatu) je stadij ypT0.
12. Širjenje tumorja v bezgavke določa stadij N. Bolj kot število s tumorjem zaseženih bezgavk je pomembna navedba zasežene bezgavčne lože/regije. S tumorjem neposredno zajeta bezgavka (običajno intrapulmonalna) šteje kot pozitivna. Če z nemorfološkimi metodami (običajno imunohistokemično) dokažemo izolirane tumorske celice ali skupke tumorskih celic velikosti < 0,2 mm, je stadij N0. Pomembno je navesti širjenje tumorja prek bezgavčne ovojnice.
13. Resekcijske ploskve vključujejo bronh in žilo, pogosto pljučni parenhim, ter pri dodatnih resekcijah še prsno steno in mediastinum.
14. Če v vzorcu resecirane tumorja izvedemo testiranja prediktivnih biomarkerjev, rezultat navedemo v izvidu in ga interpretiramo.
15. Upoštevamo SNOMED kodiranje in veljavno TNM-klasifikacijo.

LITERATURA DIAGNOSTIKE

1. Vinas F, Ben Hassen I, et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J*. 2016; 10: 267–271.
2. Triller N, Bereš V, Rozman A. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer: Can the period between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment be shortened? *Zdravniški vestnik* 2010; 79: 618–622.
3. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16: 412–441.
4. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e1S–e29S.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395–409.
6. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e121S–e141S.
7. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. *Can Fam Physician*. 2014; 60: e395–404.
8. Sheard S, Moser J, Sayer C, et al. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. *Radiographics*. 2018; 38: 704–717.
9. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1993; 187: 33–38.
10. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1991; 178: 705–713.
11. Purandare NC, Kulkarni AV, Kulkarni SS, et al. 18F-FDG PET/CT-directed biopsy: does it offer incremental benefit? *Nucl Med Commun*. 2013; 34: 203–210.
12. Bilsky MH, Vitaz TW, Boland PJ, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors with spinal and brachial plexus involvement. *J Neurosurg*. 2002; 97: 301–309.
13. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical management of superior sulcus tumors. *Oncologist*. 1999; 4: 398–407.
14. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics*. 2014; 34: 1680–1691.
15. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 1096–1101.
16. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999; 213: 530–536.
17. Štupnik T. Kirurško zdravljenje pljučnega raka. Prva šola pljučnega raka. Prispevek na konferenci; 68–76. Onkološki inštitut Ljubljana; Ljubljana 2015.
18. Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 1762–1767.
19. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. 2010; 138: 790–794.
20. Ong P, Grosu H, Eapen GA, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 415–419.

21. Steinfort DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2488.
22. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e211S-e250S.
23. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 132: E37-47.
24. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011; 259: 117-126.
25. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of (18)FDG-PET-CT, (18)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012; 81:1007-1015.
26. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25: 1244-1247.
27. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e142S-e165S.
28. Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, et al. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. *Respiration*. 2013; 86: 52-58.
29. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012; 39: 685-690.
30. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013; 369: 910-919.
31. Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, et al. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. *BMC Cancer*. 2013; 13: 130.
32. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012; 142: 385-393.
33. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 36-41.
34. Steinfort DP, Bonney A, See K, et al. Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J*. 2016; 47: 607-614.
35. Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017; 22: 443-453.
36. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. *BMC Pulm Med*. 2017; 17: 59.
37. Triller N, Dimitrijevic J, Rozman A. A comparative study on endobronchial ultrasound-guided and fluoroscopic-guided transbronchial lung biopsy of peripheral pulmonary lesions. *Respir Med*. 2011; 105 Suppl 1: S74-77.
38. Asano F, Ishida T, Shinagawa N, et al. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *BMC Pulm Med*. 2017; 17: 184.
39. Maekura T, Sugimoto C, Tamiya A, et al. Combination of virtual bronchoscopic navigation, endobronchial ultrasound, and rapid on-site evaluation for diagnosing small peripheral pulmonary lesions: a prospective phase II study. *J Thorac Dis*. 2017; 9: 1930-1936.
40. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the Acquire Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 68-77.
41. Wang C, Li X, Zhou Z, et al. Endobronchial ultrasonography with guide sheath versus computed tomography guided transthoracic needle biopsy for peripheral pulmonary lesions: a propensity score matched analysis. *J Thorac Dis*. 2016; 8: 2758-2764.
42. Han Y, Kim HJ, Kong KA, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13: e0191590.
43. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011; 155 (3): 137-144.
44. Werner et al, The value of US guided biopsy of PET positive supraclavicular LN. *BMC medical imaging* 2017; 17: 41.
45. Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, et al. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: a randomized pilot study. *Respirology*. 2013 May; 18(4): 704-10.
46. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al.; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl. 02) ii54-ii60.
47. Colt HG. Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. *Chest* 1995; 108 (02) 324-329.
48. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e166S-e190S.

49. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV(1) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest*. 2011; 139: 1430–1438.
50. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, et al. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45: 660–664.
51. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 1397–1410.
52. Le Roux PY, Leong TL, Barnett SA, et al. Gallium-68 perfusion positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary function in lung cancer patients undergoing surgery. *Cancer Imaging*. 2016; 16: 24.
53. Taylor MD, LaPar DJ, Isbell JM, et al. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 738–744; Discussion 744–746.
54. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep*. 2016; 4: 37.
55. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34: 17–41.
56. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29: 567–570.
57. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest*. 2009; 135: 1260–1267.
58. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest*. 1997; 111: 1542–1547.
59. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 80: 535–543.
60. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, et al. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104: 389–394.
61. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 199–20.
62. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100: 1043–1049.
63. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5.
64. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar; 142(3): 321–346.
65. Yatabe Y, Dacic S, Boreczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar; 14(3): 377–407.
66. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol*. 2020 May; 15(5): 709–740.
67. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.
68. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Consensus Statement from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct; 16(10): 1647–1662.
69. Butnor KJ, Calabrese F, Chou T-Y, et al. (2022). Lung Cancer Histopathology Reporting Guide 4rd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-925687-04-0.

III. ZDRAVLJENJE

1. NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

1.1. Lokalno omejena bolezen (stadija I in II)

Obravnavo bolnikov z lokalno omejenim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) prikazuje Algoritem 3.

1.1.1. Operativno zdravljenje

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč.¹ Čeprav je osnovni cilj operacije ozdravitev bolnika, moramo bolniku ohraniti čim več neprizadetega parenhima pljuč. S tem zmanjšamo možnost pooperativnih zapletov, omogočimo boljšo kakovost življenja po operaciji, dolgo-ročno pa pustimo več možnosti za zdravljenje morebitnih novih NDPR, ki se pri teh bolnikih pojavljajo z incidenco 2–4 % letno.²

- Standardna operacija je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija) z odstranitvijo bezgavk v medpljučju.
- Pri tumorjih s premerom ≤ 2 cm (stadija T1aN0 in T1bN0) lahko dosežemo enako dobro ali celo boljše preživetje, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo le prizadeti segment pljuč – anatomska segmentna resekcija pljuč.³ Pri tem moramo zagotoviti varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Anatomska segmentna resekcija pljuč je tudi metoda izbora pri GGO-lezijah, minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih in situ.⁴
- Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pnevmonektomija ima nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč. Bolniki po pnevmonektomiji čutijo dolgoročne posledice, zato je priporočljiva le v izjemnih primerih. Pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni lahko skoraj vedno ohranimo sosednji – neprizadeti reženj, in sicer z rokavasto resekcijo lobarnega bronhija in/ali arterije ali pa z bronhoplastiko in/ali angioplastiko pljučne arterije, ki se je izkazala za enako onkološko učinkovito kot pnevmonektomija.
- Kakršnekoli neanatomske – t. i. klinaste resekcije pri NDPR niso ustrezne, saj z onkološkega stališča niso dovolj radikalne in pomenijo trikrat večje tveganje za lokalno ponovitev bolezni in za 30 % povečajo umrljivost operirancev po petih letih.⁵

Cilj kirurškega zdravljenja je vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti. Kadar obstaja najmanjši sum, da je s tumorjem zajet resekcijski rob, je nujna intraoperativna histološka preiskava (t. i. zmrzli rez) in dodatna resekcija ob pozitivnem robu. Za oddaljenost tumorja od resekcijskega roba bronha ni jasnih priporočil. V preteklosti so priporočali > 19 -milimetrsko oddaljenost tumorja od bronhialnega resekcijskega roba, pozneje pa so odkrili, da ni bistvene razlike, če so mejo postavili na > 15 mm ali na > 10 mm.⁶

Pri lokalno omejeni bolezni lahko dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, z videotorakoskopsko (VATS, angl. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*) ali robotsko operacijo (RATS, angl. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*), saj povzročijo manjšo pooperativno bolečino, manj perioperativnih zapletov, skrajšajo čas hospitalizacije in rehabilitacije.^{7,8} V centrih, v katerih nimajo dovolj izkušenj z minimalno invazivno kirurgijo pljučnega raka, lahko zelo podobne rezultate dosežejo tudi skozi 5–10 cm dolgo anterolateralno torakotomijo z ohranitvijo mišic m. pectoralis in m. latissimus dorsi, vendar pa izbira kirurške tehnike ne sme imeti nikakršnega vpliva na obseg

resekcije, onkološko radikalnost ali na trajanje posega.

Pomemben del operacije pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju, ki omogoči natančno določitev stadija bolezni in vpliva na izbiro dodatnega zdravljenja po operaciji.

Pri lokalno omejeni bolezni sta enako učinkoviti metodi odstranitve bezgavk:

- disekcija – popolna izpraznitev bezgavčne regije;
- sistematično vzorčenje – odstranitev vsaj ene bezgavke iz bezgavčne regije.

Pri tem moramo odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih regij, izmed katerih morajo biti vsaj tri mediastinalne, vključno s subkarinalno regijo.⁹ Randomizirane kontrolne raziskave, ki so ocenjevale terapevtsko vlogo disekcije bezgavk v medpljučju, niso odkrile prednosti pri petletnem preživetju bolnikov v primerjavi s sistematičnim vzorčenjem.¹⁰

1.1.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje

Kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje smrti pri bolnikih z operabilnim NDPR po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju za okoli 5 %. To so potrdile prospektivne randomizirane klinične raziskave in tudi dve zaporedni metaanalizi.¹¹

Izsledki randomiziranih kliničnih raziskav 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), splošno stanje zmogljivosti po lestvici WHO (PS po WHO) do 2 in patohistološki tip NDPR.

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 randomizirane klinične raziskave je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in z docetakselom, s cisplatinom in z gemcitabinom ter s cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in z vinorelbinom.¹²

Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDPR, in sicer za okoli 5 %.¹¹

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.

Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih s pljučnim rakom (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije.¹³ Zato je treba tveganja in dobrobiti (neo)adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati. Posredna primerjava učinkovitosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije ni pokazala pomembnih razlik v celokupnem preživetju.^{14,15}

Pri neradikalni operaciji upoštevamo priporočila za zdravljenje lokalno napredovale bolezni.

Tarčna terapija

Adjuvantno zdravljenje z osimertinibom je pri bolnikih z NDPR s potrjenimi aktivirajočimi mutacijami EGFR, del19 in L858R, po radikalni operaciji z adjuvantno kemoterapijo ali brez nje, patološkega stadija IB-IIIa, značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt za 80 %. Absolutna dobit dopolnilnega zdravljenja z osimertinibom v dveletnem preživetju brez bolezni znaša 37 % (Evropsko združenje za internistično onkologijo – lestvica klinične učinkovitosti sistemskega zdravljenja – ESMO-MCBS A).¹⁶

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)

Klinična raziskava faze 3 je pokazala, da pri bolnikih z NDPR, kliničnega stadija IB-IIIa, neoadjuvantno zdravljenje kombinacije ZINT (nivolumab) s kemoterapijo na osnovi platine poveča delež patoloških pomembnih odgovorov (*angl.* - *major*; manj kot 10 % vitalnega tkiva) v primerjavi s kemoterapijo. Podatkov, ali se to pretvori tudi v dobit preživetja, še ni.^{17,18}

Adjuvantno zdravljenje z ZINT atezolizumabom po radikalni resekciji in adjuvantni kemoterapiji NDPR, patološkega stadija IB-IIIa in s prisotno izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah, je v klinični raziskavi faze 3 za 34 % značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem.¹⁹ V skupini bolnikov po radikalni resekciji in adjuvantni kemoterapiji NDPR, z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II-IIIa), brez prisotnosti aktivirajočih mutacij EGFR ali preureditve ALK, z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 % na tumorskih celicah, je atezolizumab za 57 % značilno zmanjšal tveganja za ponovitev bolezni ali smrt v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem.¹⁹

Povzetek priporočil

- Pred odločitvijo o adjuvantni kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati dobit in mogoča tveganja dopolnilne kemoterapije.
- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina se priporoča pri bolnikih z NDPR patološkega stadija II in IIIa po 8. klasifikaciji TNM.
- Priporočajo se štirje ciklusi kemoterapije s cisplatinom v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom, docetakselom ali pemetreksedom (slednji le pri neploščatoceličnem raku).
- Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju ni razlike med adjuvantno oz. neoadjuvantno kemoterapijo.
- Adjuvantno zdravljenje z atezolizumabom se priporoča bolnikom po radikalni resekciji NDPR in adjuvantni kemoterapiji, z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II-IIIa), katerih tumorji izražajo PD-L1 ≥ 50 % in nimajo izraženih aktivirajočih mutacij EGFR ali preureditev ALK.
- Adjuvantno zdravljenje z osimertinibom se priporoča bolnikom po radikalni resekciji NDPR, s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami EGFR (delecija v eksonu 19 ali substitucija L858R v eksonu 21), patološkega stadija IB-IIIa.

1.1.3. Pooperativno obsevanje

Pri bolnikih v stadijih I in II pooperativno obsevanje (*PORT*, *angl.* *Postoperative Radiotherapy*) ni indicirano. V literaturi je opisana možnost lokalnih ponovitev v 5–20 %.²⁰ Pri bolnikih,

pri katerih pri operaciji niso našli bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom (pN0) ali so bile zajete le hilarne in/ali intrapulmonalne bezgavke (N1), PORT ni indicirano, saj se je v raziskavah in metaanalizi pokazalo, da obsevanje pri teh bolnikih vodi v krajše preživetje.^{21,22} Ob nepopolni resekciji (R1 – mikroskopski ostanek ali R2 – makroskopski ostanek), ko reoperacija ni mogoča, pa je PORT indicirano.²³

1.1.4. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč

Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (*SBRT*, *angl.* *Stereotactic Body Radiation Therapy*) uporabljamo v zgodnjem stadiju NDPR pri tumorjih velikosti do 5 cm, izjemoma tudi pri večjih, brez prizadetih bezgavk (N0), kadar operacija ni mogoča zaradi medicinskih kontraindikacij ali odklonitve bolnika. Podatki randomizirane raziskave faze 3 kažejo značilno izboljšano lokalno kontrolo bolezni pri bolnikih v stadiju I, zdravljenih s SBRT, v primerjavi s konvencionalno frakcioniranim radikalnim obsevanjem.²⁴ Po nekaterih podatkih s SBRT-tehniko obsevanja dosežemo tudi primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo.²⁵⁻³¹ Kombinirana analiza dveh randomiziranih raziskav (ki nista zaključili vključevanja), ki sta primerjali SBRT in lobektomijo pri operabilnih bolnikih, je pokazala manjšo toksičnost in daljše preživetje v skupini zdravljenih s SBRT v primerjavi z lobektomijo.³² Analiza ni podala dovolj trdnih dokazov, da bi obsevanje s SBRT-tehniko nadomestilo standardno zdravljenje z lobektomijo.

SBRT je indicirano tudi pri citološko ali histološko nepotrjenem tumorju v pljučih, če diagnostični postopek življenjsko ogroža bolnika in je na ¹⁸F-FDG PET CT opisano patološko kopičenje v tumorju ali pa potrdimo rast tumorja na osnovi vsaj dveh zaporednih CT-preiskav.³³

Načrtovanje obsevanja s SBRT-tehniko

Za načrtovanje SBRT-obsevanja uporabljamo štiridimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT) in posebne tehnike imobilizacije. Med izvajanjem obsevanja lego tumorja preverjamo neposredno pred obsevanjem in po njem.

Odmerek obsevanja predpišemo tako, da upoštevamo tveganja za toksičnost na zdrava tkiva in v vsakem posameznem primeru uporabimo najprimernejšo frakcionacijo. Odmerek in frakcionacija morata biti takšna, da je biološko ekvivalentni odmerek (BED) večji od 100 Gy. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so pokazali, da so tako obsevani bolniki imeli lokalno kontrolo bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le v 36 %.²⁷

Uporabljamo naslednje frakcionacije: 25–34 Gy v eni frakciji, 15–18 Gy x 3 frakcije, 12 Gy x 4 frakcije, 11 Gy x 5 frakcij, 10 Gy x 5 frakcij ali 7,5 Gy x 8 frakcij.^{25-31,34,35}

Kadar obsevanje s SBRT-tehniko ni izvedljivo, pride v poštev konvencionalno frakcionirano obsevanje (30–33 frakcij po 2 Gy) ali pa hipofrakcionirano obsevanje (možne različne frakcionacije, npr. 15 x 4 Gy, 20–24 x 2,75 Gy itd.).³⁶

1.2. Lokalno napredovala bolezen (stadij III)

Obravnavo bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim NDPR prikazuje Algoritem 4.

1.2.1. Operativno zdravljenje

Bolnike z lokalno napredovalim NDPR zdravimo z multimodalnim zdravljenjem – kirurški poseg v kombinaciji z neoadjuvan-

tno ali adjuvantno kemoterapijo in obsevanjem, ki ga načrtuje multidisciplinarni konzilij, pri čemer je cilj kirurškega zdravljenja vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti ne glede na stadij bolezni.³⁷

Odločitev o obsegu operacije naj bo pri večini bolnikov sprejeta že med predoperativnim načrtovanjem; v nekaterih primerih lahko kirurg napravi tudi eksploracijo prsnega koša, tj. torakoskopsko ali skozi torakotomijo, ter se šele takrat odloči, ali je tumor odstranljiv, in nadaljuje resekcijo.

Za pnevmonektomijo pri tumorjih stadija N2 so rezultati kliničnih raziskav nasprotujoči; nekateri podatki kažejo na povečano pooperativno smrtnost, druge raziskave pa tega niso potrdile.³⁸⁻⁴⁰

Predoperativno opredeljeni dejavniki, ki prispevajo k upravičenosti kirurškega zdravljenja lokalno napredovalih tumorjev:⁴¹

- infiltriranost največ ene mediastinalne bezgavčne regije N2 (*angl. single station*), neinfiltriranost bezgavčne regije N1 (*angl. skip N2*) in odsotnost preraščanja bezgavčne kapsule – bezgavke neinfiltrativnega tipa (*angl. nonbulky, noninfiltrative*);
- regres infiltriranosti mediastinalnih bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju;
- zmanjšanje tumorja pljuč po neoadjuvantnem zdravljenju.

Nepričakovana ali naključno odkrita infiltracija mediastinalnih bezgavk pomeni prisotnost maligne bolezni v bezgavkah regije N2, ki je bila naključno odkrita intraoperativno z zmrzlim rezom ali ob dokončnem patohistološkem pregledu. Najpomembnejši dejavnik, ki je tudi ključen za odločitev o nadaljevanju operativnega posega, je operaterjeva ocena o možnosti radikalne resekcije na ravni primarnega tumorja pa tudi na ravni mediastinalnih bezgavk. Če radikalna resekcija ni izvedljiva, priporočajo prekinitev operacije, saj je predvideno petletno preživetje nižje od 5%.⁴¹⁻⁴³

Vraščanje tumorja v sosednje organe in strukture zahteva izvedbo zahtevnejših kirurških posegov.⁴⁴ Pri tem je odločitev o izvedljivosti predvsem odvisna od kirurga. Med absolutne kontraindikacije za operativno zdravljenje štejemo oddaljene zasevke, karcinozo plevre, infiltriranost požiralnika, levega atrija, traheje, brahialnega živčnega pleteža nad živčno korenino prvega prsnega vretenca (Th1) in bolezen N3.^{45, 46} Relativne kontraindikacije pa so infiltriranost perikarda, vretenc, zajetost velikih žil, zgornje votle vene – resekcija je v teh primerih izvedljiva, vendar je potreben zapleten kirurški poseg, ki pogosto zahteva sodelovanje kirurgov različnih strok.^{47, 48}

1.2.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje lokalno napredovale bolezni

Veljajo priporočila kot za dopolnilno zdravljenje lokalno omejene bolezni (stadija I, II), glejte poglavje 1.1.2.

1.2.3. Radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje ima pri večini bolnikov v lokalno napredovalem stadiju pljučnega raka ključno vlogo pri zdravljenju. Za radikalno obsevanje se lahko odločimo tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo (stadij IV).

Minimalni standard za radikalno obsevanje pljuč predstavljata uporaba CT-simulatorja in tridimenzionalna (3D) konformna tehnika obsevanja. Pri večini bolnikov pa uporabljamo naprednejše tehnike, kot so intenzivno modulirano obsevanje (*IMRT*,

angl. Intensity-Modulated Radiotherapy), volumetrična modulirana ločna terapija (*VMAT, angl. Volumetric Arc Therapy*), slikovno vodeno obsevanje (*IGRT, angl. Image-Guided Radiation therapy*), 4D CT-simulacija in priprava na ¹⁸F-FDG PET CT-simulatorju, ki omogočajo natančnejše obsevanje in manjšo toksičnost na okolna zdrava tkiva.^{49, 50} Nekateri retrospektivni primerjave so pokazale tudi boljše preživetje bolnikov, ki so bili obsevani z uporabo simulatorja 4D CT in tehniko IMRT.⁴⁷

1.2.3.1. Pooperativno obsevanje

Namen PORT je zmanjšati možnost lokalne ponovitve bolezni z uničenjem potencialnih tumorskih celic v kirurškem polju, robovih in regionalnih bezgavkah.

Bolniki s popolno resekcijo (R0)

Pri bolnikih s popolno resekcijo v stadiju IIIA PORT ni indicirano.

Randomizirana raziskava faze III, ki je primerjala bolnike s popolno resekciranimi tumorji (N2, R0) z ali brez PORT, je pokazala, da PORT omogoča za skoraj 50 % manj mediastinalnih ponovitev, vendar se triletno preživetje brez ponovitve bolezni statistično ni razlikovalo med obsevanimi in neobsevanimi bolniki (47 % proti 44 %).⁵¹ Med bolniki, ki so imeli PORT, so poročali o več kardiopulmonalnih smrtih (16 %) kot pri bolnikih brez PORT (2 %) in tudi o več poznih kardiopulmonalnih toksičnostih. Večina bolnikov v raziskavi (89 %) je bila obsevana s 3D-konformno tehniko in le 11 % z modernejšo tehniko IMRT, kar bi lahko prispevalo k višji toksičnosti.

Bolniki z mikro- ali makroskopskim ostankom tumorja po operaciji (R1, R2)

PORT brez kemoterapije ali z njo je indicirano pri vseh bolnikih z R1, R2 resekcijo v vseh stadijih operabilne bolezni, če reoperacija ni možna.^{21, 23}

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (ypN2 in/ali R1/R2 resekcija) je metaanaliza 2016 pokazala, da PORT zmanjša tveganje s 33 % na 20 % v petih letih.⁵²

Bolniki z visokim tveganjem za lokoregionalno ponovitev bolezni v literaturi niso enotno opredeljeni. Navedenih je več dejavnikov, ki povečujejo tveganje: primarni tumorji, večji kot 7 cm, tumorji s ploščatocelično histologijo, klinasta resekcija ali segmentektomija, zajetje visceralne plevre, več kot 20 % pozitivnih bezgavk ali več kot štiri pozitivne bezgavke, ekstrakapsularna invazija, negotov status resekcije (brez tumorja v resekcijskih robovih, vendar nepopolno vzorčenje bezgavk, najvišja odstranjena bezgavka zajeta s tumorskim tkivom, karcinom in situ v robu bronha, pozitivna plevralna lavaža).²²

Priporočena kemoterapija je kombinacija cisplatina in etopozida, cisplatina in vinorelbina ali karboplatina in paklitaksela. Pri neploščatoceličnih rakih je mogoča tudi kombinacija platine in pemetrekseda.²³ Obsevanje je lahko sekvenčno ali konkomitantno, odločitev temelji na splošnem stanju bolnika in spremljajočih boleznih. Priporočene doze znašajo med 54 in 66 Gy po 1,8–2 Gy na frakcijo. Pred načrtovanjem obsevanja se zaradi strožjih restrikcij na zdrava tkiva priporoča testiranje pljučne funkcije.

1.2.3.2. Predoperativna kemoradioterapija

Pancoastovi tumorji

Za operabilne tumorje zgornje aperture/apexov pljuč, ki vraščajajo v prsno steno (Pancoastovi tumorji), je optimalno

zdravljenje operacija s predoperativno kemoradioterapijo. Priporočilo temelji na rezultatih več prospektivnih raziskav, kjer so s trimodalnim zdravljenjem, ki je vključevalo predoperativno kemoradioterapijo in sodobne kirurške pristope, dosegli visoke deleže radikalnih resekcij (68 do 94 %) ter petletno preživetje okoli 45–55%.^{53–55} Z bimodalnim zdravljenjem (operacija s pred- ali pooperativnim obsevanjem) so dosegali nekoliko nižje deleže radikalnih resekcij (okoli 60 %) in precej nižje preživetje (petletno 26–35%).⁴⁸

Operabilni bolniki v stadiju IIIA N2

Za bolnike v stadiju IIIA, ki imajo operabilno bolezen in omejeno prizadetost mediastinalnih bezgavk (ena regija, majhne bezgavke), prihaja v poštev operativno zdravljenje s predoperativno ali dopolnilno kemoterapijo, radikalna kemoradioterapija ali trimodalno zdravljenje, ki vključuje predoperativno kemoradioterapijo in kirurgijo (do obsega lobektomije). V randomizirani prospektivni raziskavi, ki je primerjala trimodalni pristop z radikalno kemoradioterapijo pri takšnih bolnikih, so v roki s trimodalnim zdravljenjem ugotavljali daljši čas do progressa bolezni ter boljše celokupno preživetje v podskupini, ki je imela lobektomijo.³⁸ Raziskave, ki so primerjale predoperativno kemoterapijo in predoperativno kemoradioterapijo pri teh bolnikih, niso pokazale razlik v preživetju, so pa pokazale statistično značilno večje zmanjšanje tumorja in mediastinalnih bezgavk ter več kompletnih odgovorov v mediastinumu.⁵⁶ Poleg tega je bilo v skupini s kemoradioterapijo več R0 resekcij. Odločitev za trimodalno zdravljenje mora biti tako sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, kajti glede na objavljene podatke za zdaj ni popolnoma jasno, kateri bolniki imajo od tovrstnega pristopa največjo dobrobit.

1.2.3.3. Definitivna radioterapija

Za neoperabilne bolnike v stadiju II z zajetimi hilusnimi bezgavkami (IIB) in bolnike v stadiju III je standardno zdravljenje radikalna kemoradioterapija, ki omogoča daljše preživetje v primerjavi z radikalnim obsevanjem brez kemoterapije (dobrobit v dve- in petletnem preživetju 4 % in 2 %).⁵⁷

Odločitev za zdravljenje s kemoradioterapijo mora biti sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, stadij bolezni pa potrjen s preiskavo ¹⁸F-FDG PET CT.

Standardno zdravljenje za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnih spremljajočih bolezni je sočasna kemoradioterapija. Zaporedna kemoradioterapija je primerno zdravljenje za bolnike, ki ne morejo tolerirati sočasne kemoradioterapije. Za obsevanje brez kemoterapije pa se odločimo pri bolnikih, ki zaradi starosti, slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni niso kandidati za kemoterapijo. Randomizirane prospektivne primerjave zaporednih in sočasnih režimov kemoterapije kažejo dobrobit v preživetju pri sočasnih režimih dajanja kemoterapije (5,7 % in 4,5 % v tri- in petletnem preživetju), kar je posledica boljše lokoregionalne kontrole bolezni (6 % po 3 in 5 letih) ob enakih stopnjah napredovanja z oddaljenimi zasevki. Ob tem je toksičnost na požiralnik pri sočasnih režimih višja (18 % gradus 3–4 radioezofagitis), pri zaporednih pa nižja (4 %). Pri toksičnosti na pljuča pa raziskave niso zaznale statistično pomembnih razlik.^{58,59}

Dodajanje uvodnih oz. konsolidacijskih ciklov kemoterapije pri režimih sočasne kemoradioterapije v randomiziranih prospektivnih raziskavah ni podaljšalo preživetja. Pričakovano višja pa je bila toksičnost tovrstnih režimov.^{60,61} Kljub temu je pristop z uvodno kemoterapijo pred sočasno kemoradioterapijo marsikje

v klinični uporabi iz logističnih razlogov. Tudi podatki slovenske prospektivne raziskave, kjer je bil ta pristop uporabljen na 106 bolnikih, kažejo dobre rezultate glede preživetja ob sprejemljivih stopnjah neželenih učinkov.^{62,63}

Bolniki, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo (zaporedno ali sočasno) in nimajo progressa bolezni ter imajo izražen PD-L1 ≥ 1 %, zdravljenje nadaljujejo z ZINT, z zdravilom durvalumab, skupno eno leto ali do progressa bolezni oz. resnih neželenih učinkov. Prospektivna klinična raziskava faze 3 je pokazala, da so imeli bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli durvalumab, 11,3 meseca daljše preživetje brez progressa bolezni in za 13,3 % boljše štiriletno preživetje kot bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli placebo.^{64–66}

Doze in režimi obsevanja

Običajno predpisana doza obsevanja pri režimih sočasne kemoradioterapije znaša 60–66 Gy v 30 do 33 frakcijah. Z dozami pod 60 Gy dosežemo slabšo lokalno kontrolo bolezni.⁶⁷

Uporaba višjih doz se v shemah kemoradioterapije za zdaj ne priporoča zunaj kliničnih raziskav, kajti nedavno opravljena randomizirana raziskava, kjer so opravili primerjavo obsevalnih doz 60 Gy in 74 Gy, je pokazala slabše preživetje v roki z višjo obsevalno dozo.⁶⁸

Pri režimih z uvodno kemoterapijo brez sočasne kemoterapije in pri obsevanjih brez kemoterapije je priporočena uporaba hipofrakcioniranih režimov obsevanja, ki nudijo krajše celokupno trajanje zdravljenja in po podatkih raziskav podobno preživetje kot konvencionalni režimi, vendar nekoliko več neželenih učinkov.⁶⁹

Pri predoperativnih obsevanjih uporabljamo konvencionalno frakcionacijo po 1,8–2 Gy na frakcijo in običajno nekoliko nižje celokupne odmerke 45–54 Gy. Operacija mora slediti v 4–6 tednih.

Vrisovanje obsevalnih volumnov

V obsevalno polje vključimo primarni tumor in prizadete regionalne bezgavke, kot so opredeljeni ob izhodiščnih diagnostičnih preiskavah.

Elektivno vključevanje mediastinalnih bezgavk oz. bezgavčnih lož v obsevalno polje po podatkih doslej opravljenih raziskav nima vpliva na lokoregionalno kontrolo bolezni in na preživetje.^{56,70,71}

Sistemska terapija

Kemoterapevtske sheme:

1. Uvodna kemoterapija (1–3 krogi):

- gemcitabin/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- vinorelbin/cisplatin.

2. Sočasna kemoterapija med obsevanjem:

- etopozid/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- paklitaksel/karboplatin;
- vinorelbin/cisplatin.

Opravljenih je bilo le malo prospektivnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost različnih kemoterapevtskih shem, uporabljenih sočasno oz. zaporedno z radioterapijo. Nekatere manjše raziskave nakazujejo boljše preživetje ob sočasni uporabi etopozida/cisplatin (E/C) v primerjavi s paklitakselom/karboplatinom (P/K) ob višjem deležu radioezofagitisa gradus 3 in manjšem deležu simptomatskega pneumonitisa pri E/C.⁷² Nedavno opravljena sistemska primerjava izhodov 79 raziskav s sočasno E/C z raziskavami s P/K pa ni pokazala statistično značilnih razlik v deležu odgovorov, preživetju, v deležu radioezofagitisa gradus ≥ 3 ter simptomatskega pneumonitisa, več pa je bilo hematološke toksičnosti pri E/C.⁷³ Podobno v randomizirani prospektivni raziskavi faze 3, v kateri so primerjali sočasni shemi pemetreksed/cisplatin in E/C, niso odkrili razlik v preživetju.⁷⁴ Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.

1.2.3.4. Zdravljenje bolnikov z lokalno ponovitvijo bolezní po radikalnem obsevanju

Odločitev o zdravljenju postavi multidisciplinarni konzilij. Zdravljenje je odvisno od splošnega stanja bolnika, velikosti in lokacije recidiva/tumorja, časovnega intervala od primarnega zdravljenja in od že prejete celokupne obsevalne doze obsevanega področja in zdravih tkiv.

Radikalno ponovno obsevanje (reiradiacija) s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem

Radikalna reiradiacija je reševalno zdravljenje za bolnike z lokalnim recidivom ali novim primarnim tumorjem, ki niso primarni za operacijo. Doseže podobno lokalno kontrolo kot primarno obsevanje (po 2 letih 30–40 %) z višjo toksičnostjo.⁷⁵ Sočasna ali zaporedna kemoterapija podaljša preživetje brez oddaljenih zasevkov.⁷⁶

Pogoji za radikalno reiradiacijo:^{75,77}

- PS po WHO ≤ 2 ;
- lokalna ali regionalna ponovitev ≥ 6 mesecev po primarnem zdravljenju;
- nov primarni tumor v področju že zdravljenega pljučnega tumorja;
- opravljene zamejitvene preiskave: CT prsnega koša, PET CT in MR ali CT CZS;
- citološka potrditev recidiva, če je to mogoče.

*Kontraindikacije za radikalno reiradiacijo:*⁷⁷

- PS po WHO 3–4;
- centralna lega;
- intersticijska bolezen pljuč.

*Predpisana doza:*⁷⁵

- TD > 50 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za NDPR; najpogosteje 54–66 Gy;
- TD > 40 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za drobnocelični pljučni rak.
- Glede na odločitev konzilija in presojo radioterapevtskega kolegija je mogoče sočasno ali zaporedno sistemske zdravljenje.⁷⁵

Radikalno ponovno obsevanje s SBRT-tehniko

Ponovno obsevanje lokalnega recidiva s SBRT-tehniko omogoča doseganje visoke lokalne kontrole (70–86 % po enem letu), s pomembno toksičnostjo, zato je primerna za ožji izbor bolnikov.⁷⁵

- PS po WHO 0–1;
- periferni lokalni recidiv;
- nov primarni periferni tumor.

SBRT reiradiacija je kontraindicirana pri centralnih pljučnih tumorjih in ob nedoseženih omejitvah na kritične organe. Predpisano dozo in frakcionacijo določi radioterapevtski kolegij za zdravljenje pljučnih tumorjev. Obsevanje poteka po protokolu za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev.

Paliativno ponovno obsevanje prsnega koša

Ponovno paliativno obsevanje je indicirano za kontrolo simptomov bolezní in izboljšanje kakovosti življenja.⁷⁵ Najpogosteje je indicirano pri hemoptizi, sindromu zgornje vene kave, kašlju in dispneji. Odločamo se individualno, prihaja pa v poštev takrat, ko ocenimo, da z obsevanjem lahko zmanjšamo vzrok težavam. Omogoča izboljšanje simptomov v 70 %.⁷⁵

Uporabljamo običajne paliativne frakcionacije, s prilagoditvijo (znižanjem) glede na že prejeto dozo kritičnih organov: 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy (1x tedensko), 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.⁷⁵

Ponovno obsevanje po predhodni SBRT pljuč

Primarno reševalno zdravljenje lokoregionalnega progressa po SBRT predstavlja kirurgija. Ob inoperabilnosti zaradi bolezní ali bolnika pa je indicirano radikalno obsevanje s klasično frakcionacijo s kemoterapijo ali brez nje ali ponovno SBRT.⁷⁸

Sistemske zdravljenje lokalnega recidiva

Pri lokalno napredovalem rekurentnem raku pljuč z izraženostjo PD-L1 > 50 % ali prisotnostjo mutacij (EGFR, ALK) ima lahko sistemske zdravljenje (ZINT, tarčna terapija) prednost pred visokotoksično reiradiacijo.⁷⁷ Sistemske zdravljenje je indicirano pri regionalnem recidivu v mediastinalnih bezgavkah po radikalnem obsevanju.⁷⁹

1.3. Razsejana bolezen (stadij IV)

Pri zdravljenju razsejane bolezní ima ključno vlogo sistemske zdravljenje (kemoterapija, tarčna terapija, ZINT). Pri izbiri sistemskega zdravljenja upoštevamo patohistološke in molekularne značilnosti tumorja, stanje zmogljivosti in starost bolnika ter njegove spremljajoče bolezní ter stanja in želje. Bolnik mora biti pred začetkom prvega zdravljenja predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki predlaga morebitne dodatne diagnostične preiskave in načrt zdravljenja.^{80,81} Pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 je pred uvedbo sistemskega zdravljenja z ZINT treba počakati na izvid molekularnih označevalcev, saj imamo dovolj dokazov, da je tarčna terapija pri bolnikih s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci bistveno bolj učinkovita oz. ti bolniki praviloma zelo slabo odgovorijo na ZINT.⁸² Sistemske zdravljenje lahko zaradi boljšega obvladovanja simptomov bolezní kombiniramo s paliativnim obsevanjem primarnega tumorja ali zasevkov, pri oligometastatski bolezní pa za podaljšanje preživetja tudi z bolj radikalnimi načini obsevanja ali s kirurgijo. Srednje preživetje bolnikov z razsejanim NDPR je

z uporabo ZINT doseglo dve leti, pri bolnikih s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci, ki so zdravljeni s tarčnimi zdravili, pa so srednja preživetja še daljša.

1.3.1. Oligometastatska bolezen

Definicija

Izraz oligometastatska bolezen se nanaša na omejeno število zasevkov, čeprav še ni poenotenega mnenja o tem, kaj pomeni omejeno. Evropska skupina strokovnjakov za zdravljenje raka pljuč je izdala predlog, v katerem je oligometastatska bolezen opredeljena kot razsejan NDPR z največ petimi zasevki v največ treh organih (brez difuzne karcinoze plevre, perikarda, mening, peritoneja ali infiltracije kostnega mozga) in je sočasno tehnično izvedljivo radikalno lokalno zdravljenje vseh bolezenskih mest.⁸³ Z napredkom slikovne diagnostike se je incidenca oligometastatske bolezni povišala. Ob diagnozi raka pljuč ima sinhroni solitarni zasevek petina bolnikov. Najpogostejša mesta solitarne g zasevka so skelet, možgani, nadledvičnica in jetra.⁸⁴

Oligometastaze so lahko bodisi sinhrono, če so diagnosticirane sočasno s primarnim tumorjem, ali metahrono, če se pojavijo po radikalnem zdravljenju primarnega tumorja. O oligoprogresu pa govorimo v primeru, ko ob sistemskem zdravljenju beležimo progres omejenega števila zasevkov, ostale lezije pa ostajajo stabilne. Oligoprogres je odraz heterogenosti tumorja ali razvoja izolirane rezistence na zdravljenje, zato sta narava in tudi prognoza takšne bolezni drugačni od oligometastatske bolezni.⁸⁵

Izbor bolnikov za radikalni pristop zdravljenja

Iz retrospektivnih analiz je znano, da imajo bolniki z oligometastatsko boleznijo boljšo prognozo in da lahko s sistemskim zdravljenjem in dodatnimi lokalnimi radikalnimi pristopi (npr. kirurgija, radikalna radioterapija – predvsem SBRT) na primarnem tumorju in vseh metastatskih mestih pri nekaterih dosežemo dolgotrajni nadzor bolezni in daljše preživetje.^{86,87}

Ni še povsem jasno, kateri bolniki z oligometastatsko boleznijo bodo imeli korist od bolj radikalnega pristopa zdravljenja. Retrospektivni podatki kažejo, da imajo boljšo prognozo bolniki z metahrono boleznijo, manjšim številom metastaz in nižjim stadijem N bolezni ter bolniki s PS po WHO ≤ 2 in adenokarcinomom.^{87,88}

Sistemsko zdravljenje

Pri izboru sistemskega zdravljenja oligometastatske bolezni lahko sledimo smernicam zdravljenja razsejane bolezni. Kako časovno uskladiti sistemsko zdravljenje z lokalnimi tehnikami zdravljenja, ni povsem jasno. Pri bolnikih z zasevki v ČŽS se zdravljenje običajno začne lokalno, z operacijo ali obsevanjem zasevkov v ČŽS. Izjema so bolniki z rakom pljuč z izraženimi prediktivnimi molekularnimi označevalci, ki imajo ob diagnozi asimptomatske zasevke v ČŽS, ko zdravljenje zaradi pričakovanega dobrega odgovora v ČŽS začnemo sistemsko. S sistemsko terapijo začnemo zdravljenje tudi pri večini ostalih bolnikov z oligometastatsko boleznijo.^{80,81} S tem si omogočimo vpogled v naravo bolezni in zato boljšo selekcijo bolnikov za radikalnejše zdravljenje.⁸⁵ Bolniki, pri katerih s sistemsko terapijo dosežemo dober nadzor bolezni, so kandidati za dodatno lokalno zdravljenje.⁸⁵ Do zdaj sta bili objavljeni dve prospektivni randomizirani raziskavi faze 2 pri bolnikih z oligometastatskim NDPR, ki sta primerjali lokalno ablativno zdravljenje vseh preostalih mest bolezni po sistemski terapiji prvega reda z opazovanjem oz. nadaljevanjem z vzdrževalnim sistemskim zdravljenjem.^{89,90} Obe

študiji sta bili predčasno zaključeni zaradi pomembne razlike v PFS. V eni od študij so dokazali tudi podaljšano celokupno srednje preživetje z 19 na 41 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli lokalno ablativno zdravljenje.⁸⁹

O kombiniranju ZINT z lokalnimi tehnikami zdravljenja potekajo klinične raziskave.⁹¹ Iz predkliničnih raziskav je znano, da radioterapija spodbudi protitumorski imunski odziv, kar lahko povzroči odgovor bolezni tudi izven obsevanega polja (*angl. abscopal effect*).⁹² Opravljena je bila prospektivna raziskava faze 2, ki je preučevala učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih z oligometastatskim rakom pljuč (do 4 zasevki). Zdravljenje so začeli z radikalno lokalno terapijo primarnega tumorja in vseh metastatskih mest, nato pa je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje s pembrolizumabom. Čas do napredovanja bolezni je znašal 19 mesecev, dveletno preživetje pa 77%.⁹³

Lokalno radikalno zdravljenje primarnega tumorja in zasevkov

Glej poglavji: Zdravljenje lokalno omejene bolezni in Zdravljenje lokalno napredovale bolezni.

Dokler ne bomo imeli rezultatov prospektivnih randomiziranih raziskav, se o zdravljenju bolnikov z oligometastatsko boleznijo odločamo individualno, zato je obravnava teh bolnikov na multidisciplinarnem konziliju še toliko bolj pomembna.

Povzetek priporočil:

- Pri oligometastatski bolezni zdravljenje običajno začnemo sistemsko, nato pa pri bolnikih, ki odgovorijo na sistemsko zdravljenje, dodamo radikalno lokalno terapijo primarnega tumorja in metastatskih mest. Izjema so bolniki z zasevki v ČŽS, ko zdravljenje začnemo lokalno z obsevanjem ali operacijo možganskih zasevkov. Pri bolnikih, ki so primerni za tarčno zdravljenje, pa zdravljenje kljub zasevkom v ČŽS začnemo sistemsko, če so ti asimptomatski.
- Pri oligometastatskih bolnikih z inoperabilnim pljučnim tumorjem, pri katerih je pričakovana korist zdravljenja z ZINT nizka, lahko začnemo zdravljenje z radikalno radio-kemoterapijo, ki ji priključimo lokalno ablativno zdravljenje vseh metastatskih mest.
- Zdravljenje bolnikov z oligometastatsko boleznijo je individualno.

1.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev prikazuje Algoritem 5.

1.3.2.1. Prvi red zdravljenja

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 $\geq 50\%$

Trije ZINT (pembrolizumab, atezolizumab in cemiplimab) so v prvem redu zdravljenja bolnikov z razsejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev ter s PD-L1 $\geq 50\%$, dokazano učinkovitejši od standardne kemoterapije na osnovi platine. Metaanaliza kliničnih raziskav faze 3, ki so v prvem redu zdravljenja teh bolnikov preučevale učinkovitost ZINT v monoterapiji glede na standardno kemoterapijo na osnovi platine, je pokazala 31-odstotno znižanje

tveganja za smrt v prid ZINT. Večja dobrobit se nakazuje pri bolnikih s ploščatocelično histologijo, moških ter kadilcih oz. nekdanjih kadilcih.⁹⁴ Raziskav, ki bi neposredno primerjale učinkovitost ZINT med seboj, nimamo.

Klinična raziskava faze 3, ki je potrdila učinkovitost pembrolizumaba, je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja, z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na histološki podtip, s PD-L1 \geq 50 % in PS po WHO 0-1. Tveganje za smrt je bilo v skupini, zdravljeni s pembrolizumabom, za 40 % nižje kot v skupini, zdravljeni s standardno kemoterapijo na osnovi platine.⁹⁵ Za pembrolizumab sta dokazano boljša tudi varnostni profil ter kakovost življenja zdravljenih bolnikov (ESMO-MCBS 5).⁹⁶

Povsem enako je bila zasnovana klinična raziskava faze 3, ki pa je učinkovitost pembrolizumaba preučevala pri bolnikih s PD-L1 \geq 1 %. Tveganje za smrt je bilo ob zdravljenju s pembrolizumabom za 18 % nižje v primerjavi s standardno kemoterapijo na osnovi platine, a je analiza podskupin pokazala, da je učinkovitost pembrolizumaba značilno boljša od kemoterapije le v skupini bolnikov s PD-L1 \geq 50 %.⁹⁷

Učinkovitost atezolizumaba je bila dokazana v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja, z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 \geq 50 % na tumorskih celicah ali PD-L1 \geq 10 % na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor in PS po WHO 0-1. Tveganje za smrt je bilo pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, za 41 % nižje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s standardno kemoterapijo na osnovi platine, boljši je bil tudi varnostni profil zdravljenih. Srednje preživetje je bilo daljše pri bolnikih s PD-L1 \geq 50 %, ki so bili zdravljeni z atezolizumabom v primerjavi s kemoterapijo, ne glede na imuno-histokemično metodo določanja PD-L1 (ESMO-MCBS 5).⁹⁸

Cemiplimab je bil preizkušan v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 \geq 50 % in PS po WHO 0-1. Nekadilci so bili iz te raziskave izključeni. Tveganje za smrt je bilo s cemiplimabom v primerjavi s standardno kemoterapijo na osnovi platine nižje za 43 % (ESMO-MCBS 4).⁹⁹ Gre za najmlajšo tovrstno raziskavo, več podatkov še pričakujemo.

Tudi nivolumab je bil preizkušan v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 \geq 1 % in PS po WHO 0-1. Nivolumab v primerjavi s standardno kemoterapijo ni podaljšal preživetja teh bolnikov. Tudi podanaliza preživetja bolnikov s PD-L1 \geq 50 % ni pokazala dobrobiti nivolumaba.¹⁰⁰

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na status PD-L1

Pri bolnikih z razsejanim NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in s statusom PD-L1 $<$ 50 % se je kot standardno zdravljenje uveljavila kombinacija kemoterapije in ZINT. Randomizirane klinične raziskave faze 3 so vključevale bolnike v zelo dobrem stanju splošne zmogljivosti (PS po WHO 0-1), ki še niso prejeli sistemske terapije za razsejano bolezen, v primerjalni roki pa so bili bolniki zdravljeni s standardno kemoterapijo.

Klinična raziskava faze 3 je potrdila dobrobit pembrolizumaba

v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine s pemetreksedom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR, ne glede na izraženost PD-L1 proti kemoterapiji na osnovi platine s pemetreksedom. Izsledki raziskave so pokazali značilno podaljšanje srednjega preživetja v roki s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo in zmanjšanje tveganja za smrt za 51 % (ESMO-MCBS 4).¹⁰¹

Podobna kombinacija zdravljenja, kemoterapija na osnovi platine s pemetreksedom z atezolizumabom ali brez njega, pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR, je pokazala značilno podaljšanje srednjega časa preživetja brez napredovanja bolezni. Dobrobit v srednjem preživetju pa ni bila značilna.¹⁰²

Atezolizumab v kombinaciji s kemoterapijo s karboplatinom in nab-paklitakselom pa je značilno podaljšal preživetje in zmanjšal tveganje za smrt za 21 % pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR v primerjavi s kemoterapijo (ESMO-MCBS 3).¹⁰³

Klinična raziskava faze 3 je potrdila učinkovitost atezolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi karboplatina in paklitaksela z antiangiogenim zdravilom – bevacizumabom, pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR, ne glede na odstotek izraženosti PD-L1, glede na kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom. Srednje preživetje v roki z dodatkom atezolizumaba je bilo značilno podaljšano, tveganje za smrt pa zmanjšano za 22 % (ESMO-MCBS 3). Raziskava je vključevala tudi bolnike z NDPR s prisotnimi alteracijami EGFR in ALK po izčrpani standardni tarčni terapiji. Izsledki so pokazali klinično pomembno podaljšanje srednjega preživetja pri bolnikih s pogostimi mutacijami EGFR po izčrpanem tarčnem zdravljenju in zmanjšali tveganje za smrt za 40 % (ESMO-MCBS 3).^{104,105}

Pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim NDPR sta učinkovitost kombinacije kemoterapije z ZINT preverjali dve večji randomizirani raziskavi. Klinična raziskava je potrdila učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi karboplatina in paklitaksela ali nab-paklitaksela v primerjavi s samo kemoterapijo. Srednje preživetje je bilo v primerjavi s kemoterapijo značilno podaljšano, tveganje za smrt pa zmanjšano za 36 %. Dobrobit je bila izražena v vseh podskupinah, ne glede na izraženost PD-L1 (ESMO-MCBS 4).¹⁰⁶ Klinična raziskava faze 3 pa ni potrdila učinkovitosti kombinacije atezolizumaba in kemoterapije na osnovi karboplatina in paklitaksela ali nab-paklitaksela glede na kemoterapijo.¹⁰⁷

Klinična raziskava faze 3 je potrdila učinkovitost dveh ZINT, nivolumaba in ipilimumaba, pri nezdravljenih bolnikih z NDPR z zmanjšanjem tveganja za smrt za 24 % pri PD-L1 pozitivnih bolnikih in za 36 % pri PD-L1 negativnih (PD-L1 $<$ 1 %) bolnikih v primerjavi s kemoterapijo (ESMO-MCBS 2). V isti študiji niso potrdili dobrobiti nivolumaba in kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih z negativnim PD-L1 v primerjavi s kemoterapijo. Raziskovali so tudi vlogo mutacijskega bremena tumorja (TMB-tumor mutational burden) kot napovednega dejavnika odgovora na ZINT, zaenkrat brez jasnih zaključkov.^{108,109}

Učinkovitost durvalumaba s tremelimumabom ali brez njega v primerjavi s kemoterapijo je bila preverjana v klinični raziskavi faze 3 pri bolnikih z NDPR ne glede na histološki podtip. Izsledki raziskave so negativni. Dobrobit preživetja ni bila dokazana ne v roki s durvalumabom v primerjavi s kemoterapijo ne v roki s kombinacijo durvalumaba in tremelimumaba v primerjavi s kemoterapijo.¹¹⁰

Izsledki klinične raziskave faze 3 so potrdili učinkovitost kombinacije nivolumaba in ipilimumaba z dvema krogoma kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z NDPR. Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba s kemoterapijo

na osnovi platine je podaljšala srednje preživetje in zmanjšala tveganje za smrt za 31 %, ne glede na patohistološki podtip in izraženost PD-L1 (ESMO-MCBS 4).¹¹¹

Vse opisane kombinacije kemoterapije in ZINT so sicer primerne tudi za bolnike z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 %, vendar se pri njih izognemo uporabi kemoterapije, če je to mogoče in če imajo dober odgovor na zdravljenje z ZINT. Randomizirane klinične raziskave, ki bi pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 % primerjala učinkovitost kemoterapije in ZINT proti ZINT, nimamo. Indirektna analiza rezultatov zdravljenja s pembrolizumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo ni pokazala razlike v srednjem preživetju, je pa bila ob kombiniranem zdravljenju dosežena boljše objektivna stopnja odgovora bolezn, a tudi pomembno večja toksičnost.¹¹²

Vsekakor je pri izbiri terapije treba misliti tudi na neželene učinke zdravljenja, saj delež teh z vsakim dodanim zdravilom raste. Najnižji delež neželenih učinkov je tako pri ZINT v monoterapiji, največ pa pri kombinaciji dveh ZINT s kemoterapijo.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev s kontraindikacijo za ZINT

Zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine značilno podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDPR v dobri splošni kondiciji (PS po WHO 0-2). To so potrdile tako individualne raziskave kot tudi dve zaporedni metaanalizi.^{113,114} V skupini bolnikov z NDPR je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, (nab)paklitaksel, vinorelbin).¹¹⁵ To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku pljuč, medtem ko je uporaba pemetrekseda pri ploščatoceličnem raku pljuč vodila celo v slabše preživetje.¹¹⁶

Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov, vključenih v 10 kliničnih raziskav, ni pokazala značilne razlike v srednjem preživetju med kemoterapijo na osnovi cisplatina v primerjavi s kemoterapijo na osnovi karboplatina. Dokazana pa je razlika v sojavah cisplatina in karboplatina.¹¹⁷

Prospektivna klinična raziskava in poznejša metaanaliza podatkov posameznih bolnikov nista pokazali dobrobiti v srednjem preživetju pri bolnikih, zdravljenih s šestimi krogi kemoterapije na osnovi platine, v primerjavi s štirimi krogi.^{118,119} V skupini, zdravljeni s šestimi krogi, je bilo dokazano značilno podaljšano preživetje brez napredovanja bolezn, a na račun večje toksičnosti.

Pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR je randomizirana klinična raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja srednjega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s štirimi krogi kemoterapije na osnovi platine s pemetreksedom nadaljevali vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (ESMO-MCBS 4).¹²⁰

Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah, ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah vodil v značilno izboljšanje srednjega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti (ESMO-MCBS 2).¹²¹⁻¹²⁴ Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z neploščatoceličnim NDPR in z zelo dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (PS po WHO 0-1). Razlog za vključitev le neploščatocelične histologije je v večjem tveganju krvavitve pri bolnikih s ploščatoceličnim NDPR, ki so pogosteje centralno ležeči in vraščajajo v velike žile.

1.3.2.2. Druga in nadaljnje linije zdravljenja bolnikov z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu zdravljenja z ZINT v monoterapiji, se priporoča zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine.⁹⁵

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po kemoterapiji na osnovi platine, zdravljenje s kemoterapijo drugega reda vodi v boljše preživetje. Kombinirane sheme kemoterapije z več kot enim citostatikom v drugem redu zdravljenja razsejanega NDPR po izsledkih metaanalize niso boljše od monokemoterapije.¹²⁵

Za enako učinkoviti sta se v randomizirani klinični raziskavi izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom.¹²⁶ Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri neploščatoceličnem raku.¹²⁷

Po napredovanju bolezn po kemoterapiji na osnovi platine je v drugem redu zdravljenja s kemoterapijo dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu v veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi pokazal značilno izboljšanje srednjega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč ob samo nekoliko večji toksičnosti (razlika v srednjem preživetju 2,3 meseca).¹²⁸ Glede na podatke manjših retrospektivnih raziskav je kombinacija taksana in antiangiogenega zdravila učinkovita tudi po progresu na ZINT s kemoterapijo/brez nje.¹²⁹⁻¹³¹

Bolniki, ki v prvem redu sistemskega zdravljenja niso bili deležni zdravljenja z ZINT (v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo), so kandidati za zdravljenje z ZINT v drugem redu. Za to indikacijo so odobrena tri zdravila: atezolizumab in nivolumab, ne glede na izraženost PD-L1, in pembrolizumab, pri izraženosti PD-L1 ≥ 1 %. Vsa tri zdravila so v primerjavi z docetakselom v drugem redu zdravljenja značilno podaljšala srednje preživetje. Med terapijami ni bistvenih razlik v varnosti in učinkovitosti (vsi ESMO-MCBS 5).¹³²⁻¹³⁵

Povzetek priporočil

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 ≥ 50 %

- Pembrolizumab, atezolizumab in cemiplimab predstavljajo standardni prvi red zdravljenja bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 ≥ 50 %.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na PD-L1 status

- Pri bolnikih z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev ne glede na PD-L1 je terapija izbora kombinacija ZINT in kemoterapije.
- Za bolnike z neploščatoceličnim NDPR brez znanih molekularnih označevalcev ne glede na PDL-1 so na voljo platina s pemetreksedom in pembrolizumabom, karboplatin s paklitakselom (ali nab-paklitakselom) z atezolizumabom z bevacizumabom ali brez njega ter nivolumab in ipilimumab s kemoterapijo.
- Za bolnike s ploščatoceličnim NDPR ne glede na PD-L1 so na voljo: karboplatin s paklitakselom (ali nab-paklitakselom) s pembrolizumabom ter nivolumab in ipilimumab s kemoterapijo.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev s kontraindikacijo za ZINT

- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na histologijo ali izraženost PD-L1, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ter s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje ZINT, se v prvem redu zdravljenja priporoča KT na osnovi platine. Bolnikom s ploščatoceličnim NDPR se priporoča katerakoli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR ima prednost kemoterapija v kombinaciji platine in pemetrekseda.
- Pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR iz prejšnje alineje se lahko v prvem redu zdravljenja h kemoterapiji na osnovi platine doda bevacizumab.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja bolnikov z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

- Po napredovanju boleznih po prvem redu zdravljenja z monoterapijo z ZINT se v drugem redu priporoča kemoterapija na bazi platine po zgoraj navedenih priporočilih.
- Bolniki, ki so bili v prvem redu zdravljeni s kombinacijo kemoterapije in ZINT, lahko v drugem redu zdravljenja prejmejo kemoterapijo v monoterapiji z docetakselom, ki se mu lahko, pri neploščatoceličnem NDPR, doda nintedanib.
- Po napredovanju boleznih po prvem redu zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in s kontraindikacijami za prejetje ZINT se v drugem redu zdravljenja priporoča monokemoterapija z docetakselom (ki se mu pri neploščatoceličnem

NDPR lahko doda nintedanib) ali pemetreksedom (le pri neploščatoceličnem NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli pemetrekseda).

- Za bolnike z NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli ZINT (in nimajo kontraindikacij), se po napredovanju boleznih na kemoterapijo na bazi platine v drugem redu zdravljenja priporoča zdravljenje z ZINT.

1.3.3. Sistemskega zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

Pogostost molekularnih označevalcev prikazuje Tabela 1, sistemskega zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci pa prikazujeta Algoritem 6a in 6b. Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR je treba v vzorcu tumorskega tkiva določiti prediktivne molekularne označevalce. Za bolnike z neploščatoceličnim rakom se priporoča status določiti refleksno, to je brez naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika. Za bolnike s ploščatoceličnim rakom se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustrezni klinični indikaciji, predvsem pri nekadilcih ali mlajših bolnikih.

1.3.3.1. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo EGFR

Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) 1. in 2. generacije (gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom) (vsi ESMO-MCBS 4) se je v prvem redu zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v

Tabela 1: Pogostost prediktivnih molekularnih označevalcev pri neploščatoceličnem NDPR¹³⁶.

Gen	Molekularni označevalci	Prevalenca
EGFR	Pogoste mutacije EGFR (Del19, L858R) Pridobljena mutacija T790M v eksonu 20 Redke mutacije EGFR (S768I, L861Q, G719X) Insercija v eksonu 20	15 % (50–60 % pri azijskih) 60 %* 10 %* 2 %*
ALK	Preureditve	5 %
MET	»Skipping« mutacija eksona 14 Točkaste amplifikacije (pridobljena rezistenca na EGFR TKI)	2–4,5 % 3 %
BRAF	Mutacija V600E	2 %
ROS1	Preureditve	1–2 %
NTRK	NTRK 1,2,3 preureditve	0,2–3 %
RET	Preureditve	1–2 %
KRAS	Mutacija G12C	12 %
ERBB2	Mutacije Amplifikacije	2–5 %
BRCA 1/2	Mutacije	1,2 %
PIK3CA	Mutacije	1,2–7 %
NRG1	Preureditve	1,7 %

*Pogostost prediktivnih molekularnih označevalcev pri neploščatoceličnem NDPR s prisotno mutacijo EGFR

sedmih velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitve srednjega časa do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev.¹³⁷

Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94 % bolnikov prejelo takoj po napredovanju bolezni na kemoterapijo zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS po WHO ali starost.¹³⁷

Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvem redu zdravljenja je v klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s samo erlotinibom pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljšega časa do napredovanja bolezni (16,9 proti 13,3 meseca), ob dodatni toksičnosti, vezani na dodatek bevacizumaba (ESMO-MCBS 3).¹³⁸

V dveh velikih prospektivnih raziskavah faze 3 sta se EGFR TKI 2. generacije, afatinib in dakomitinib, izkazala za učinkovitejša od gefitiniba.^{139,140} Oba sta vodila v značilno daljši čas do napredovanja bolezni s 27-odstotno zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni pri afatinibu ter za 41 % pri dakomitinibu. Le zdravljenje z dakomitinibom je vodilo v značilno daljše celokupno preživetje s podaljšanjem preživetja za 7 mesecev (34 proti 27 mesecev).¹⁴¹ Zdravljenje s tema dvema EGFR TKI pa je bilo povezano z več neželenimi učinki, zlasti kožnimi in gastrointestinalnimi.

Velika klinična raziskava faze 3 je v prvem redu zdravljenja pokazala značilno dobrobit EGFR TKI 3. generacije osimertiniba v primerjavi s standardnim zdravljenjem s 1. generacijo EGFR TKI z gefitinibom ali erlotinibom (ESMO-MCBS 4). Osimertinib je vodil v značilno višji odgovor zdravljenja, značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni (18,9 proti 10,2 meseca) in značilno daljše celokupno preživetje s podaljšanjem preživetja za skoraj 7 mesecev ob 20-odstotno zmanjšanjem tveganju za smrt.^{142,143} Osimertinib je bil povezan tudi z značilno višjim deležem odgovorov v CZS in podaljšanjem srednjega časa do napredovanja bolezni v CZS pri vseh vključenih bolnikih.

Ob zdravljenju z EGFR TKI sčasoma pride do napredovanja bolezni. Molekularni mehanizmi odpornosti proti EGFR TKI so kompleksni in heterogeni. Najpogostejši vzrok odpornosti proti EGFR TKI 1. ali 2. generacije (40–60 % bolnikov) je pojav rezistentne mutacije T790M, ki jo lahko dokažemo z rebiopsijo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka oz. v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK – cDNK).¹⁴⁴ Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z osimertinibom, ki je za to mutacijo specifičen EGFR TKI. V raziskavi faze 3 je zdravljenje z osimertinibom pri teh bolnikih vodilo v značilno daljši čas brez napredovanja bolezni. V primerjavi s kemoterapijo se je za okoli 70 % zmanjšalo tveganje napredovanja bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je ob osimertinibu znašal 10,1 meseca (ESMO-MCBS 4).¹⁴⁵ Tudi v tej raziskavi se je pokazala visoka učinkovitost osimertiniba v CZS.

V vse zgoraj našete raziskave so bili večinoma vključeni bolniki s prisotnima najpogostejšima aktivirajočima mutacijama EGFR, deležjo eksona 19 (Del19) in točkasto mutacijo L858R. Ti dve mutaciji predstavljata 80–90 % vseh mutacij EGFR. Pri bolnikih z redkimi aktivirajočimi mutacijami (S768I, L861Q, G719X) so EGFR TKI 1. generacije manj učinkoviti, bolje pa se odzovejo na zdravljenje z afatinibom ali osimertinibom.^{146,147}

Zdravljenje razsejanega raka pljuč z insercijo v eksonu 20 gena za EGFR

Bolezen je navadno odporna proti zdravljenju z EGFR TKI 1., 2. in 3. generacije. V zadnjih letih je bilo razvitih več zdravil z različnimi načini delovanja. Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo, umerjeno proti EGFR in MET. Klinična raziskava faze I je pokazala učinkovitost zdravljenja z amivantamabom pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine z odgovorom na zdravljenje v 40 % in s srednjim časom do napredovanja bolezni 8,3 meseca.¹⁴⁸ Prospektivna klinična raziskava faze I/2 je pokazala tudi učinkovitost zdravljenja z EGFR TKI mobocertinibom pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine z odgovorom na zdravljenje v 28 %, s srednjim časom do napredovanja bolezni 7,3 meseca in celokupnim preživetjem 2 leti (ESMO-MCBS 3).¹⁴⁹ Prospektivna klinična raziskava faze 2 s poziotinibom je pokazala klinično pomembno učinkovitost pri še nezdravljenih bolnikih z odgovorom na zdravljenje v 44 % in s srednjim časom do napredovanja bolezni 5,6 meseca.¹⁵⁰

1.3.3.2. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo ALK

Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit zdravljenja z ALK TKI krizotinibom ali z ALK TKI ceritinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDPR. Obe zdravili sta vodili v značilno boljši odgovor in daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo (oba ESMO-MCBS 4).^{151,152} Neželeni učinki obeh zdravil se razlikujejo, z nekoliko večjim deležem zlasti gastrointestinalne toksičnosti pri ceritinibu. Prospektivna raziskava faze I je pokazala primerljive koncentracije ceritiniba v krvi ob manjši gastrointestinalni toksičnosti pri znižanju odmerka s 750 mg na tešče na 450 mg 1-krat dnevno ob hrani, kar je zdaj tudi priporočen odmerek ceritiniba.¹⁵³

Več velikih prospektivnih raziskav faze 3 je pokazalo večjo učinkovitost ALK TKI 2. in 3. generacije (alektiniba (ESMO-MCBS 4), brigatiniba (ESMO-MCBS 3), ensartiniba in lorlatiniba (ESMO-MCBS 4)) v primerjavi s krizotinibom v prvem redu zdravljenja.¹⁵⁴⁻¹⁶¹ Zdravljenje z alektinibom, brigatinibom in ensartinibom je vodilo v značilno boljši odgovor in v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, tveganje za napredovanje bolezni so znižali za okoli 50 %, srednji čas do napredovanja bolezni je za vsa tri zdravila znašal okrog 25 mesecev. Dodatno je zdravljenje tako z alektinibom kot brigatinibom in ensartinibom v primerjavi s krizotinibom vodilo v višji delež odgovorov v CZS in v značilno daljši čas do napredovanja bolezni v CZS, tako pri bolnikih z že prisotnimi zasevki v CZS kot tudi brez njih. Lorlatinib kaže na še večjo učinkovitost. V klinični raziskavi faze 3 je v primerjavi s krizotinibom kar za 72 % zmanjšal tveganja za napredovanje bolezni ter kar za 93 % zmanjšal tveganje za napredovanje bolezni v CZS ter pokazal značilno boljši odgovor na zdravljenje v in izven CZS.

Tudi ob zdravljenju z ALK TKI bolezen sčasoma napreduje. Mehanizmi pojava odpornosti so različni. Večinoma so posledica pojava mutacij ALK v ALK preureditvah. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva za ALK TKI nove generacije.¹⁶²

Dve raziskavi faze 3 sta pokazali visoko učinkovitost ALK TKI tudi ob napredovanju bolezni po zdravljenju s krizotinibom. Tako ceritinib kot alektinib sta pokazala značilno višji delež odgovorov, kot tudi značilno daljši čas do napredovanja bolezni ob zdravljenju z ALK TKI v primerjavi s kemoterapijo (oba ESMO-MCBS 4).^{163,164} Odgovori so bili za do desetkrat višji, tveganje napredovanja bolezni pa je bilo v primerjavi s kemoterapijo manjše do 80 %.

Več raziskav faze 1 in 2 je pokazalo visoko učinkovitost ALK TKI naslednjih generacij, kot sta brigatinib in lorlatinib pri predhodno zdravljenih bolnikih s krizotinibom (oba ESMO-MCBS 3). Ta zdravila nove generacije tudi dobro prehajajo hematoencefalno bariero. Brigatinib je v raziskavi faze 2 pokazal 54 % odgovorov zunaj CŽS in 67 % odgovorov v CŽS pri bolnikih z napredovanjem bolezni po zdravljenju s krizotinibom, srednji čas do napredovanja bolezni je bil 12,9 meseca.¹⁶⁵ Podobno je lorlatinib pokazal dober odgovor na zdravljenje pri predhodno zdravljenih bolnikih, in sicer 73 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih samo s krizotinibom, 43 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih s ALK TKI, ki ni bil krizotinib, ter 40 % pri bolniki, ki so predhodno prejeli ≥ 2 liniji ALK TKI.¹⁶⁶

Vedno več podatkov kaže na to, da sta določitev mutacij ALK med zdravljenjem (v krvi ali v tkivu) in temu prilagojen izbor zaporednega zdravljenja s ALK TKI najboljši način za doseg dolгих preživetij bolnikov z ALK-pozitivnim NDPR.

1.3.3.3. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo KRAS G12C

Sotorasib je prvi KRAS G12C inhibitor z dokazano klinično učinkovitostjo v zdravljenju razsejanega NDPR s prisotno mutacijo KRAS G12C. Prospektivna klinična raziskava faze 2 je pri predhodno zdravljenih bolnikih (s kemoterapijo in/ali ZINT) pokazala odgovor na zdravljenje s sotorasibom v 37 %, srednji čas do napredovanja bolezni je bil 6,8 meseca in celokupno preživetje 12,5 meseca.¹⁶⁷ Tudi drugi KRAS G12C inhibitor adagrasib kaže na visoko klinično učinkovitost v klinični raziskavi faze 1/2, s 45-odstotnim deležem odgovorov na zdravljenje pri bolnikih, ki so bili predhodno že izčrpno zdravljeni (ESMO-MCBS 3).¹⁶⁸

1.3.3.4. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo ROS1

Prospektivne klinične raziskave faze 1/2 in kohortna evropska raziskava so pri sicer redkih bolnikih z NDPR s prisotno preureditvijo ROS1 potrdile zelo visoko učinkovitost krizotiniba.¹⁶⁹⁻¹⁷² Na zdravljenje je odgovorilo do 80 % bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni je znašal do 19 mesecev (ESMO-MCBS 3).

Zdravljenje s ceritinibom je v prospektivni raziskavi faze 2 vodilo v visok delež odgovora in srednji čas do napredovanja bolezni okoli 19 mesecev pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s TKI.¹⁷³ To zdravljenje pa ni bilo učinkovito pri majhnem številu bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom.

Tri raziskave faze 1/2 so preučevale učinkovitost entrektiniba v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s prisotno preureditvijo ROS1. Združeni podatki vseh treh raziskav so pokazali, da na zdravljenje odgovori 77 % bolnikov, intrakranialni odgovor pa je bil dosežen pri 55 % bolnikov z zasevki v CŽS. Srednji čas do napredovanja bolezni je znašal 19 mesecev. Entrektinib ima v primerjavi s krizotinibom boljše penetranco v CŽS, a tudi večjo toksičnost (ESMO-MCBS 3).¹⁷⁴

Lorlatinib in repotrektinib sta v predkliničnih raziskavah pokazala učinkovitost proti večini rezistenčnih mutacij ROS1. Tudi ob zdravljenju z ROS1 inhibitorji sčasoma bolezen napreduje. V raziskavi faze 1/2 je na zdravljenje z lorlatinibom odgovorilo 62 % TKI naivnih bolnikov in 35 % bolnikov, predhodno zdravljenih s krizotinibom, visok je bil tudi delež intrakranialnih odgovorov pri bolnikih z zasevki v CŽS, in sicer 64 % pri TKI naivnih in 50 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih s krizotinibom. Repotrektinib je v raziskavi faze 1/2 pokazal izjemno visok delež odgovorov pri TKI naivnih bolnikih, kar nad

90 %, spodbudni pa so bili tudi deleži odgovorov pri pretretiranih bolnikih.^{175, 176}

1.3.3.5. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo BRAF V600E

Prospektivna raziskava faze 2 pri bolnikih z razsejanim NDPR s sicer redko mutacijo BRAF V600E je potrdila učinkovitost in varnost kombinacije BRAF/MEK inhibitorjev dabrafeniba in trametiniba. Ta kombinacija je v prvem redu zdravljenja vodila v visok delež odgovorov – 64 %, srednji čas do napredovanja bolezni in srednje celokupno preživetje sta znašala 10,9 oziroma 24,6 meseca (ESMO-MCBS 2).¹⁷⁷ Trenutno je to edina prospektivna raziskava, ki kaže na učinkovitost kombinirane BRAF/MEK terapije pri bolnikih z NDPR z mutacijo BRAF V600E.

1.3.3.6. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo RET

Za zdravljenje NDPR s preureditvijo RET sta se izkazali za visoko učinkoviti dve tarčni terapiji: selperkatinib in pralsetinib. Selperkatinib je dokazano učinkovit pri nezdavljenih bolnikih z visokim, 85-odstotnim deležem objektivnih odgovorov. Prav tako je pri predhodno zdravljenih bolnikih pokazal visok 64-odstotni delež objektivnih odgovorov s srednjim preživetjem brez napredovanja bolezni 16,5 meseca (ESMO-MCBS 3). Selperkatinib ima tudi visoko intrakranialno učinkovitost, saj so se zmanjšali zasevki v CŽS pri 82 % bolnikov z merljivimi lezijami v CŽS ob začetku zdravljenja.^{178, 179} Podobno učinkovitost je pokazal tudi drugi selektivni inhibitor RET, pralsetinib, z visokim, 70-odstotnim deležem objektivnih odgovorov pri nezdavljenih bolnikih. Prav tako je pralsetinib pri že zdravljenih bolnikih pokazal 61-odstotni delež objektivnih odgovorov, s srednjim preživetjem brez napredovanja bolezni 17,1 meseca (ESMO-MCBS 3).¹⁸⁰

1.3.3.7. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotnimi preureditvami NTRK

Somatske preureditve genov NTRK (nevrotrofični tirozin-kinazni receptor) genov 1, 2 ali 3 se lahko pojavljajo pri različnih vrstah rakov. Zato so bile zasnovane prospektivne raziskave faze 1,2, v katerih so pri različnih vrstah solidnih rakov s prisotnimi preureditvami NTRK ocenjevali učinkovitost dveh do zdaj odobrenih NTRK inhibitorjev larotrektiniba in entrektiniba. Entrektinib je tako kot pri drugih vrstah rakov tudi pri NDPR izkazal visoko učinkovitost z odgovorom na zdravljenje v 70 % in s preživetjem brez napredovanja bolezni 14,9 meseca.¹⁸¹ Larotrektinib je pri NDPR pokazal še višji, 75-odstotni, delež odgovorov, s preživetjem brez napredovanja bolezni 28,3 meseca (oba ESMO-MCBS 3).¹⁸²

1.3.3.8. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno »skipping« mutacijo eksona 14 v genu za MET

Učinkovitost pri zdravljenju NDPR s prisotno »skipping« mutacijo eksona 14 v genu za MET so do zdaj izkazala štiri zdravila, in sicer krizotinib, kapmatinib, tepotinib in savolitinib. Krizotinib je v raziskavi faze 1 pokazal 32-odstotni delež odgovorov na zdravljenje s srednjim časom do napredovanja bolezni 7,3 meseca.¹⁸³

V raziskavi faze 2, kjer so ocenjevali učinkovitost kapmatiniba, je bil delež odgovorov na zdravljenje v prvi liniji 68 %, pri predhodno zdravljenih bolnikih pa 41 %. Čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje kohorte bolnikov, zdravljenih s kapmatinibom v prvi liniji, je bilo 12,4 in 20,8 meseca, predhodno

zdravljenih bolnikov pa 5,4 in 13,6 meseca (ESMO-MCBS 3).¹⁸⁴

Tepotinib je bil prav tako ocenjevan v raziskavi faze 2 in je pri še nezdravljenih bolnikih pokazal 45-odstotni delež objektivnih odgovorov, s časom do napredovanja bolezni 8,5 meseca in celokupnim preživetjem 17,6 meseca, medtem ko je bil delež odgovorov pri predhodno zdravljenih bolnikih 45 %, čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje pa 10,9 meseca in 19,7 meseca (ESMO-MCBS 3).¹⁸⁵

Savolitinib je v raziskavi faze 2 v prvem redu pokazal odgovor na zdravljenje v 46 %, pri predhodno zdravljenih pa v 41 %, čas do napredovanja bolezni pri obeh skupinah je bil 5,6 in 6,9 meseca.¹⁸⁶

1.3.3.9. Prediktivni molekularni označevalci s tarčno terapijo v razvoju

Z razvojem novih diagnostičnih orodij odkrivamo vedno nove prediktivne molekularne označevalce in nanje vezana tarčna zdravila. Pri neploščatoceličnem NDPR največ obetajo naslednji prediktivni molekularni označevalci: mutacije in amplifikacije ERBB2 oz. HER2, amplifikacije MET, mutacije BRCA 1,2, mutacije PIK3CA in preureditve NRG1, pri ploščatoceličnem podtipu pa mutacije PIK3CA in preureditve NRG1.¹⁸⁷

1.3.3.10. Obravnava oligoprograsa ob zdravljenju s tarčnimi zdravili

Več retrospektivnih raziskav je pokazalo dobrobit lokalnega ablativnega zdravljenja oligoprograsa bolezni ob nadaljevanju zdravljenja s TKI. Namen lokalne terapije je kontrola simptomov, preventiva komplikacij zaradi rasti zasevkov in preventiva diseminacije bolezni.¹⁸⁸ Čeprav je največ raziskav vključevalo bolnike z razsejanim rakom pljuč s prisotno mutacijo EGFR ali preureditvijo ALK, tak način načeloma uporabljamo pri vseh bolnikih z NDPR, ki jih zdravimo s tarčnimi zdravili.

1.3.3.11. Imunoterapija z ZINT pri bolnikih z razsejanim NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

Glede na izsledke metaanalize zdravljenje z monoterapijo z ZINT pri predhodno zdravljenih bolnikih z NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci ni zelo učinkovito. Te izsledke je potrdila velika multinacionalna retrospektivna raziskava, v kateri so proučevali učinkovitost monoterapije z ZINT pri bolnikih z NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci. Učinkovitost zdravljenja v smislu objektivnih odgovorov glede na molekularne označevalce je bila: 26 % pri KRAS, 24 % pri BRAF, 17 % pri ROS1, 16 % pri MET, 12 % pri EGFR, 7 % pri HER2, 6 % pri RET in 0 % pri ALK.¹⁸⁹

Izsledki prospektivne raziskave faze 3 so pokazali značilno dobrobit kombinacije atezolizumaba z bevacizumabom in kemoterapijo (v kombinaciji karboplatin/paklitaksel) proti samo bevacizumabu in kemoterapiji tudi pri EGFR in ALK pozitivni podskupini bolnikov po izčrpanem tarčnem zdravljenju.¹⁹⁰

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

MUTACIJA EGFR:

- Pri vseh bolnikih z NDPR s prisotno mutacijo EGFR se, ne glede na stanje PS po WHO zaradi raka ali starosti, v prvem redu zdravljenja priporoča terapija z EGFR TKI 1., 2. ali 3. generacije (gefitinib, erlotinib, afatinib ali osimertinib). Pri bolnikih brez spremljajočih obolenj ali kontraindikacij je možno sočasno zdravljenje z erlotinibom in bevacizumabom.
- Zaradi boljše učinkovitosti v in izven ČŽS se osimertinib priporoča kot prva izbira v zdravljenju razsejanega NDPR s prisotnimi pogostimi mutacijami EGFR.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na EGFR TKI 1. ali 2. generacije se priporoča odvzem krvi (tekoča biopsija) in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. Če je test negativen, se priporoča ponovna tkivna rebiopsija za določitev mutacije T790M.
- Pri dokazani rezistenčni mutaciji T790M se pri bolnikih po napredovanju bolezni na 1. ali 2. generacijo EGFR TKI priporoča zdravljenje z osimertinibom, če te mutacije ne najdemo, pa kemoterapija na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporočata.
- Bolniki lahko ob radiološkem progresu bolezni in stabilnem kliničnem stanju nadaljujejo zdravljenje z istim EGFR TKI.
- Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z EGFR TKI, se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo, in sicer po izčrpanem tarčnem zdravljenju in ob dobrem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1) ter odsotnosti kontraindikacij za vsa zdravila v kombinaciji.
- Pri bolnikih z redkimi aktivirajočimi mutacijami EGFR (S768I, L861Q, G719X) v prvem redu zdravljenja priporoča mo zdravljenje z afatinibom ali osimertinibom.

INSERCIJA VEKSONU 20 GENA ZA EGFR:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s prisotno insercijo v eksonu 20 gena za EGFR se po napredovanju bolezni na kemoterapijo na osnovi platine priporoča zdravljenje z amivantamabom.

PREUREDITEV ALK:

- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo ALK se ne glede na PS po WHO ali starost v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje z ALK TKI krizotinibom, ceritinibom, alektinibom, brigatinibom ali lorlatinibom.
- Zaradi boljše učinkovitosti v in izven ČŽS glede na krizotinib se kot prva izbira zdravljenju razsejanega NDPR s prisotno preureditvijo ALK priporočajo ceritinib, alektinib ali brigatinib še posebej pri bolnikih s prisotnimi ČŽS metastazami.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo ALK se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s krizotinibom priporoča zdravljenje s ceritinibom, alektinibom, brigatinibom ali lorlatinibom.
- Pri bolnikih se po napredovanju bolezni na 2. generacijo ALK TKI (ceritinib, alektinib ali brigatinib) priporoča zdravljenje z lorlatinibom.

- Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z ALK TKI, se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo, in sicer po izčrpanem tarčnem zdravljenju in ob dobrem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1) ter odsotnosti kontra-indikacij za vsa zdravila v kombinaciji.

MUTACIJA KRAS G12C:

- Pri bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno mutacijo KRAS G12C se po napredovanju bolezn ob zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine in/ali imunoterapijo z ZINT priporoča zdravljenje s sotorasibom.

PREUREDITEV ROSI:

- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo ROSI se ne glede na PS WHO v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom ali z entrektinibom, ki ima boljše penetranco v CZS.
- Če so bolniki predhodno že prejeli kemoterapijo in/ali ZINT, se krizotinib oziroma entrektinib priporočata v prvem naslednjem redu zdravljenja.

MUTACIJA BRAF V600E:

- Pri bolnikih z razsejanim NDPR z mutacijo BRAF V600E se v prvi liniji priporoča zdravljenje v kombinaciji z dabrafenibom in trametinibom, če zaradi pridruženih obolenj zdravljenje ni kontraindicirano.
- V drugem redu zdravljenja teh bolnikov prihaja v poštev predvsem kemoterapija na osnovi platine, bolniki pa imajo dobrobit tudi od zdravljenja z imunoterapijo z ZINT.

PREUREDITEV RET:

- Za bolnike z razsejanim NDPR s preureditvijo RET se priporoča zdravljenje s selektivnimi RET TKI – pralsetinib in selperkatinib v prvem redu zdravljenja.
- V drugem redu zdravljenja teh bolnikov prihaja v poštev predvsem kemoterapija na osnovi platine, bolniki pa imajo dobrobit tudi od zdravljenja z imunoterapijo z ZINT.

PREUREDITVE NTRK:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s preureditvijo NTRK 1-3 se priporoča zdravljenje z entrektinibom ali larotrektinibom v prvem redu zdravljenja.

»SKIPPING« MUTACIJA VEXONU 14 GENA ZA MET:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s prisotno »skipping« mutacijo v eksonu 14 gena za MET se po napredovanju bolezn ob zdravljenju s KT na osnovi platine in/ali ZINT priporoča zdravljenje z MET inhibitorjema kapmatinibom ali tepotinibom.

OLIGOPROGRES:

- Pri oligoprograsu se lahko, ob napredovanju bolezn na predhodno zdravljenje s TKI, nadaljuje zdravljenje z istim TKI ob dodatku lokalnega ablativnega zdravljenja.

ESMO-MCBS (*angl. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*): je lestvica, ki jo je zastavila Evropska organizacija za onkologijo in ocenjuje učinkovitost in varnost onkoloških zdravil glede na njihove indikacije. Oceno prejme vsaka onkološka terapija oz. nova indikacija, ki je odobrena prek EMA-e (*angl. European Medicines Agency*) in FDA (*angl. Food and Drug Agency*). V oceni se kažeta tako učinkovitost (izboljšanje celokupnega preživetja, preživetja brez napredovanja bolezn, objektivnih odgovorov) kot tudi izboljšanje kakovosti življenja (manj neželenih učinkov), pomembna pa je tudi izpeljava klinične raziskave. Ocena pomaga pri ozaveščenem odločanju onkologov in bolnikov glede najprimernejše terapije za onkološke bolnike. Pri ozdravljivi bolezni sta ocenjeni A in B tisti, ki pokažeta pomembno klinično dobrobit, medtem ko je ocena C ne. Pri neozdravljivi, metastatski obliki bolezn sta ocenjeni 4 in 5 tisti, ki kažeta na klinično pomembno dobrobit, medtem ko je ocena 1, 2 in 3 ne kažejo.^{191,192}

1.3.4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim pljučnim rakom

1.3.4.1. Sistemsko zdravljenje bolnikov v slabem splošnem stanju zmogljivosti

Pri bolnikih z razsejanim NDPR in PS po WHO 2 kemoterapija v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja.¹⁹³ Metaanaliza randomiziranih raziskav je pokazala višji objektivni odgovor bolezn in boljše preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine (pretežno s karboplatinom) v primerjavi z monokemoterapijo. V prvi skupini pa je bilo pričakovano več soopjavov.¹⁹³ Pri določenih bolnikih je slabo splošno stanje zmogljivosti posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja. Če bolnik ni kandidat za kemoterapevtski dvojček s platino, prihaja v poštev monokemoterapija z gemcitabinom, vinorelbinom, docetakselom ali pemetreksedom (samo pri neploščatocelični histologiji).^{194,195}

Randomizirane klinične raziskave z ZINT so vključevale le bolnike s PS po WHO 0-1. Obstaja nekaj podatkov, da je ZINT tudi pri bolnikih s PS po WHO 2 varna, o učinkovitosti takšnega zdravljenja pa je podatkov malo.^{196,197} Metaanaliza večinoma retrospektivnih raziskav, v katerih so bili bolniki zdravljeni z ZINT, je pokazala, da imajo bolniki s slabšim stanjem zmogljivosti (PS WHO ≥ 2) slabša preživetja, hkrati pa tudi manjšo verjetnost odgovora na zdravljenje z ZINT v primerjavi z bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (PS WHO 0-1).¹⁹⁸

Pri bolnikih z NDPR in PS po WHO 3-4 je indicirano paliativno podporno zdravljenje. Izjema so bolniki, ki so primerni za tarčno zdravljenje, saj je to učinkovito in varno tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti.^{80,81,199}

1.3.4.2. Sistemsko zdravljenje starostnikov

Metaanaliza randomiziranih raziskav je pokazala, da je pri bolnikih z razsejanim NDPR, ki so starejši od 70 let, s PS po WHO 0-2, kemoterapija na osnovi platine učinkovitejša od monokemoterapije. Celokupno preživetje je bilo statistično pomembno daljše le v skupini, zdravljeni s karboplatinom. Ob zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine lahko pričakujemo več soopjavov, predvsem več hematotoksičnosti, zato je treba dobrobit in tveganja takšnega zdravljenja vedno individualno pretehtati.²⁰⁰ Številne randomizirane raziskave so pri starejših bolnikih potrdile tudi dobrobit monokemoterapije v primerjavi s

paliativnim podpornim zdravljenjem.^{195,201}

Učinkovitost tarčnih zdravil je pri starostnikih primerljiva učinkovitosti teh zdravljenj pri mlajših. Enako so potrdile podanalize randomiziranih kliničnih raziskav monoterapije z ZINT v prvem in drugem redu zdravljenja, kjer so imeli bolniki, starejši od 65 let in s PS po WHO 0-1, povsem primerljive dobrobiti zdravljenja kot mlajši bolniki, enako je bilo sopojavov.²⁰²⁻²⁰⁶ Podatkov o kombinaciji kemoterapije in ZINT pri starejših bolnikih pa je zelo malo. Klinične raziskave so vključevale le bolnike s PS po WHO 0-1 in le zelo majhen delež starejših od 75 let. Ker ob takšnem zdravljenju pričakujemo več neželenih učinkov, je pri vsakem starejšem bolniku potrebno individualno temeljito presoditi o dobrobiti in tveganju takšnega zdravljenja.²⁰³

Pri starostnikih se pred uvedbo sistemskega zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih boleznih in stanj, 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).²⁰⁷

Povzetek priporočil:

- Pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR v slabšem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 2) je po temeljiti oceni dobrobiti in tveganj možno zdravljenje z ZINT.
- Pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR v slabšem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 2) je možno zdravljenje s kemoterapevtskim dvojčkom s karboplatinom, pri ostalih pa se priporoča monokemoterapija.
- Pri bolnikih z zelo slabim splošnim stanjem zmogljivosti (PS po WHO 3-4) se zdravljenje s kemoterapijo ali ZINT ne priporoča, možno pa je zdravljenje s tarčnimi zdravili po predhodni oceni onkologa.
- Pri starejših bolnikih se priporoča zdravljenje z monoterapijo z ZINT glede na standardna priporočila v prvem in drugem redu. Kemoterapija z ZINT pa je možna pri izbranih starostnikih v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih sočasnih obolenj.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo ali ZINT se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.

1.3.5. Paliativno obsevanje

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva, sistemsko zdravljenje izčrpano ter sta obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov boleznih in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja.²⁰⁸ Najpogosteje so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor.

1.3.5.1. Obsevanje primarnega pljučnega tumorja

Paliativno obsevanje primarnega tumorja je indicirano pri bolnikih z razsejano obliko bolezni, pri katerih so v ospredju težko obvladljivi simptomi in znaki kot posledica lokoregionalne rasti tumorja, če tumor, ki težave povzroča, lahko zajamemo v obsevalno polje.^{209,210,211} Paliativno obsevanje primarnega pljučnega tumorja prihaja v poštev tudi pri omejeni obliki bolezni, ko obsevanje z radikalno dozo ni mogoče zaradi nezmožnosti doseganja restrikcij na zdrava tkiva ter želimo z obsevanjem

doseči odložitev simptomatike, kot tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti, ki zapletov radikalnega zdravljenja ne bi prenesli.²¹⁰

Tipične indikacije za obsevanje primarnega tumorja so: hemoptize, kašelj, bolečina, dispneja, obstruktivna pljučnica, disfagija zaradi kompresije tumorja, sindrom zgornje vene kave, stridor. Ko so simptomi posledica malignega plevralnega izliva, limfangiokarcinomatose ali multilobarne/difuzne prizadetosti pljučnega parenhima, obsevanje pljuč ni indicirano.²¹⁰

Številne prospektivne randomizirane raziskave z različnimi režimi frakcionacije so dokazale učinkovitost paliativnega obsevanja pri lajšanju bolnikovih simptomov, kljub temu pa najoptimalnejša frakcionacija obsevanja še ni jasna.²¹² Metaanalize raziskav, vključno z največjo Cochranovo metaanalizo, niso dokazale dobrobiti katere od frakcionacij glede vpliva na simptome ali kakovost življenja, so pa režimi z višjimi dozami na frakcijo imeli za posledico nekoliko višji delež akutne toksičnosti, predvsem na račun radioezofagitisa, ter večji delež poznih mielitisov pri najbolj hipofrakcioniranih shemah.^{213,214} Omenjena metaanaliza ni dokazala jasne koristi visokodoznih režimov glede preživetja neselekcijiranih bolnikov, medtem ko so druge prospektivne in retrospektivne analize pokazale dobrobit pri 1- in 2-letnem preživetju bolnikov v boljšem stanju zmogljivosti po obsevanju z dozami nad 35 Gy/10 BED (npr. 30 Gy v 10 frakcijah).^{212, 215-217} Pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno paliativno obsevanje in ki nimajo izraženih simptomov (ali so izraženi minimalno), prihaja v poštev tudi odloženo obsevanje ob njihovem pojavu. Randomizirana prospektivna raziskava namreč ni pokazala dobrobiti takojšnjega paliativnega obsevanja v primerjavi z odloženim, kar se tiče preživetja, kakovosti življenja in psiholoških posledic odloga zdravljenja.²¹⁸

Različne krajše sheme obsevanja (npr. 20 Gy v 5 frakcijah, 17 Gy v 2 frakcijah, 8-10 Gy v 1 frakciji) imajo dokazano vsaj enakovreden učinek na olajšanje posameznih simptomov bolnikov, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti ne bi imeli koristi od daljših, časovno zamudnih shem.^{212,217} Poleg tega imajo krajše sheme obsevanja prednost pri tistih bolnikih, ki prejemajo paliativno kemoterapijo, saj jih tako lažje umestimo med posamezne cikle, ki jih na račun obsevanja ni treba zamakniti.²¹⁰ Ko se uporabljajo višjedozne frakcionacije (npr. več kot 30 Gy EQD2), se priporoča uporaba obsevalnih tehnik, ki dokazano omejijo akutne in pozne posledice na zdrava tkiva (3D-konformna RT, IMRT, VMAT).²¹¹

1.3.5.2. Obsevanje kostnih zasevkov

Pri 30-40 % bolnikov s pljučnim rakom se pojavijo kostni zasevki v naravnem poteku bolezni; srednje preživetje teh bolnikov je sedem mesecev.²¹⁹ Večina prospektivnih randomiziranih raziskav je pokazala enakovrednost različnih frakcionacij in shem obsevanja glede protibolečinskega učinka prvih obsevanih bolnikov (30 Gy v 10 frakcijah, 24 Gy v 6 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah in enkratno obsevanje z 8 Gy).²²⁰ Razlika, ki se pojavlja med več in eno obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju prizadetega mesta: to je potrebno pri 8 % bolnikov po več frakcijah ter v kar 20 % po eni sami frakciji.²²¹

Za zdaj ni jasnih dokazov za izbiro različnih režimov frakcionacije glede na histologijo primarnega tumorja oz. anatomsko lokacijo kostnega zasevka.²²⁰ Nekatere smernice priporočajo nekoliko višje celokupne doze pri kostnih zasevkih z mehko tkivno maso (20-30 Gy v 5-10 frakcijah) kot tistih brez te (8-30 Gy v 1-10 frakcijah).²⁰⁹ Vsa svetovna priporočila štejejo enkratno obsevanje za zdravljenje izbora pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti in kratko pričakovano življenjsko dobo.^{209,219,220,222}

Uporaba bisfosfonatov oz. denosumaba ne more nadomestiti paliativnega obsevanja bolečih kostnih zasevkov, lahko pa metodi učinkovito kombiniramo.²²⁰ Visokokonformne tehnike obsevanja se lahko uporabljajo pri bolnikih z novo odkritimi ponovitvami tumorjev hrbtenice ali paraspinalnih regij, njihova rutinska uporaba pa se za zdaj ne priporoča.²²⁰

1.3.5.3. Obsevanje drugih metastatskih mest

Občasno se paliativno obsevanje zasevkov NDPR uporablja tudi pri drugih lokalizacijah, posebej v primeru, ko te povzročajo težave, najpogosteje bolečine (metastatsko prizadete bezgavke, nadledvični žlezi, mehka tkiva ...). Uporabljajo se podobni režimi frakcionacije kot pri paliativnem obsevanju pljučnega tumorja (npr. 30 Gy v 10 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah ...), upoštevajoč bolnikovo prognozo ter omejitve okolnih zdravih tkiv. Pri višjedozni frakcionaciji (npr. več kot 30 Gy EQD2) se priporoča uporaba visoko komformnih obsevalnih tehnik (3D-konformna RT, IMRT ...).

1.3.5.4. Obsevanje možganskih zasevkov

Pri NDPR so možganski zasevki prisotni v 30 do 44 %. Njihova incidenca narašča, najverjetneje zaradi pogostejših presejalnih preiskav in daljšega preživetja bolnikov ob terapiji s TKI in/ali ZINT.²²³⁻²²⁵

Zasevke v možganih v prvi vrsti diagnosticiramo s CT glave s KS. Za bolj natančno oceno števila zasevkov pa je treba opraviti še MR glave s KS. Večina možganskih zasevkov (80 %) se pojavi v velikih možganih, 15 % v malih možganih in 5 % v možganskem deblu. V več kot polovici primerov na MR-slikanju glave diagnosticiramo več kot 1 možganski zasevek in v večini primerov slej kot prej zasevki postanejo simptomatski.²²⁴

Za odločitev o zdravljenju so predvsem pomembni prognostični dejavniki ter namen zdravljenja.

Prognostični dejavniki

Prognoza bolnikov z možganskimi zasevki je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju in posledično na dolžino preživetja. Glavni prognostični dejavniki so starost, telesna zmogljivost po Karnofskem, razširjenost bolezni zunaj CŽS in število zasevkov.

Pri odločitvah za zdravljenje možganskih zasevkov in napoved preživetja bolnikov s pljučnim rakom uporabljamo stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico (*GPA, angl. Graded prognostic assessment*). Prva ocenjevalna lestvica je bila skupna za NDPR in drobnocelični pljučni rak (Tabela 2, 3). Leta 2017 je bila izdana posodobljena verzija s podatki za NDPR, imenovana Lung-molG-PA, ki poleg že navedenih prognostičnih dejavnikov upošteva tudi molekularne označevalce (Tabela 4).²²⁵⁻²³¹ Izračunano srednje preživetje za NDPR je prikazano v tabeli 5.

Namen zdravljenja

Pri odločitvi o zdravljenju možganskih zasevkov je poleg prognostičnih dejavnikov pomemben tudi namen zdravljenja. Glavni cilji so preživetje, lokalna kontrola, odložitev nevroloških težav, zmanjšanje pojava novih možganskih zasevkov ter ohranitev nevrokognitivnih sposobnosti in kakovosti življenja.

Tabela 2: Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica pri bolnikih z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.

Pomembni prognostični dejavniki	GPA-merila		
	0 točk	0,5 točke	1 točka
Starost	> 60 let	50–60 let	< 50 let
PS (Karnofsky)	< 70 %	70–80 %	90–100 %
Zasevki zunaj CŽS	+	/	–
Število MZ	> 3	2–3	1

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 3: Srednje preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.

Srednje preživetje (meseči)	GPA 0–1	GPA 1,5–2,0	GPA 2,5–3	GPA 3,5–4
Meseči	3	5,5	9,4	14,8

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica

Tabela 4: Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA) za nedrobnocelični pljučni rak.²³¹

Pomembni prognostični dejavniki	GPA kriteriji		
	0 točk	0,5 točke	1 točka
Starost	≥ 70 let	< 70 let	/
PS (Karnofsky)	< 70 %	80 %	90–100 %
Zasevki izven CŽS	da	/	ne
Število MZ	> 4	1–4	/
Genetski status	EGFR in ALK negativen/neznan	/	EGFR ali ALK pozitiven

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 5: Srednje preživetje pri nedrobnoceličnem pljučnem raku glede na Lung-molGPA za bolnike z novoodkritimi možganskimi zasevki.

Srednje preživetje (meseči)	GPA 0–1	GPA 1,5–2,0	GPA 2,5–3	GPA 3, 5–4
Žlezni NDPR	6,9	13,7	26,5	46,8
Nežlezni NDPR	5,3	9,8	12,8	/

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; NDPR – nedrobnocelični pljučni rak

Zdravljenje

Omejeno število možganskih zasevkov (1 do 10)

V to skupino se uvrščajo tisti bolniki, pri katerih je zdravljenje s stereotaktično radiokirurgijo (SRK) enako učinkovito kot zdravljenje z obsevanjem cele glave, vendar ima manj vpliva na nevrokognitivne sposobnosti. Število zasevkov in volumen bolezni v CŽS, ki naj bi definiralo »omejeno število zasevkov«, se spreminjata in sta odvisna od specifične klinične situacije. Glede na prospektivno multicentrično raziskavo, v kateri so pri 1994 bolnikih z 1 do 10 možganskimi zasevki, ki so bili zdravljeni zgolj s SRK, so ugotavljali enako srednje preživetje 10,8 meseca pri bolnikih z 1 do 4 možganskimi zasevki v primerjavi s 5 do 10 možganskimi zasevki. Toksičnost zdravljenja je bila nizka pri kumulativnem tumorskem volumnu < 15 ml.²³²

Pri odločitvi o zdravljenju omejenega števila možganskih zasevkov moramo upoštevati možnosti zdravljenja bolezni zunaj CŽS, PS WHO in starost bolnika. Vse bolnike, ki so kandidati za lokalno zdravljenje z operacijo ali s SRK, obravnavamo na multidisciplinarnem možganskem konziliju.

Pri solitarnem možganskem zasevku je treba vedno razmisliti o operaciji. Pri 1 do 4 možganskih zasevkov pa je priporočeno zdravljenje s SRK. Če gre za 1 do 4 zasevke v CŽS, sta operacija in SRK enakovredni obliki zdravljenja, z enako lokalno kontrolo in srednjim preživetjem bolnikov.²³³

Vedno večkrat se odločamo tudi za obsevanje večjega števila možganskih zasevkov (5 do 10) s SRK, če je kumulativen tumorski volumen manjši od 15 ml.

Dodatek obsevanja cele glave po operaciji in SRK sicer izboljša lokalno kontrolo, ne podaljša pa preživetja bolnikov z NDPR, poslabša pa nevrokognitivne sposobnosti in splošno zmogljivost bolnikov.^{231, 234–236}

Po operaciji enega možganskega zasevka se zaradi boljše lokalne kontrole ter ohranitve nevrokognitivne sposobnosti odločamo za obsevanje pooperativne votline s SRK v 1 ali več frakcijah.^{209, 224, 231, 234, 235, 237–239}

Bolnike po SRK in operaciji ter po SRK prvo leto redno sledimo z MR-slikanjem glave vsake 3 mesece ter nato redno na 4 do 6 mesecev in ob pojavu simptomov.²³⁷

Za obsevanje cele glave se odločimo pri bolnikih s slabšo prognozo (slab PS po WHO, zasevki zunaj CŽS brez dodatnih možnosti zdravljenja) ter pri večjih možganskih zasevkih (≥ 4 cm), ki povzročajo nevrološko simptomatiko. Pri slednjih v primeru boljše prognoze lahko dodamo tudi dodatno lokalno zdravljenje bodisi z operacijo ali dodatno dozo na posamezen možganski zasevek.²⁴⁰

Za bolnike z asimptomatskimi oziroma oligosimptomatskimi možganskimi zasevki ni prospektivnih raziskav, ki bi naslavljale vprašanje optimalne časovnice za kombinacijo systemskega zdravljenja s TKI oziroma ZINT glede na operacijo oziroma SRK. Glede na do zdaj opravljene retrospektivne raziskave je bilo dokazano izboljšanje preživetja pri zgodnji kombinaciji SRK in TKI ali SRK in ZINT v primerjavi z zaporednim pristopom.^{241, 242}

Zdravljenje številnih možganskih zasevkov (> 10 možganskih zasevkov)

Pri bolnikih s številnimi možganskimi zasevki je v prvi vrsti indicirano zdravljenje z obsevanjem cele glave. Pri boljši prognozi pride v poštev tudi obsevanje cele glave s SRK dodatkom doze, predvsem pri večjih zasevkih, ki povzročajo nevrološko simptomatiko.^{209, 224, 231, 234, 235}

Pri asimptomatskih oziroma oligosimptomatskih možganskih zasevkih z EGFR mutacijo oziroma ALK translokacijo je širši dogovor, da začnemo sistemsko zdravljenje in obsevanje cele glave odločimo.

Pri slabši prognozi je glede na rezultate raziskav obsevanje cele glave v primerjavi s podporno in simptomatsko terapijo enako učinkovito, zato je odločitev o izbiri večkrat težka in individualna.^{243, 244}

Zdravljenje novih oziroma recidivnih možganskih zasevkov

Glede na prospektivne raziskave obsevanja 1 do 3 možganske zasevke s SRK z obsevanjem cele glave ali brez tega, je pri obsevanju s SRK brez obsevanja cele glave verjetnost/pogostnost lokalnega recidiva 10 do 30 % in pojav novih možganskih zasevkov 40 do 70 %.^{231, 234}

Možnosti zdravljenja so operacija, SRK, obsevanje cele glave ali pa kombinacije teh. Odločanje o najprimernejšem zdravljenju je individualno na multidisciplinarnem konziliju glede na kontrolo bolezni zunaj CZS, predhodno zdravljenje, PS po WHO, število možganskih zasevkov.

Predpisane doze

Stereotaktično obsevanje

Stereotaktična radiokirurgija je tehnika obsevanja, kjer apliciramo visoko obsevalno dozo, ki je predpisana na majhno, natančno definirano tarčo v možganih. Večinoma se uporablja 1 frakcija, v primeru večjih možganskih zasevkov (več kot 3 cm) oz. v primeru bližine kritičnih organov pa obsevamo v dveh do petih frakcijah. Zahteva zelo natančno lokalizacijo tarče in bolnikovega položaja ter slikovno vodeno obsevanje.

- v eni frakciji: 12,5–24 Gy odvisno od volumna tarče ter števila tarč;
- če zaradi bližine kritičnih organov ne moremo doseči njihove dozne omejitve, pride v poštev SRT: 3 x 7 Gy, 4 x 6 Gy, 5 x 6 Gy in 5 x 5 Gy.

Obsevanje cele glave

Pri obsevanju cele glave je načrtovanje zdravljenja enostavnejše in hitrejše. Za pripravo bolnikov lahko uporabimo rentgenski ali CT-simulator ter obsevamo z 2D- ali 3D-obsevanjem. Glede na raziskave imajo standardno uporabljene frakcionacije obsevanja glave (10 x 3 Gy ali 5 x 4 Gy) enako celokupno preživetje in učinkovitost pri lajšanju simptomov.^{240, 245} O sočasnem obsevanju in zdravljenju s TKI (ALK ali EGFR) ni dovolj podatkov v literaturi. O prekinitvi zdravljenja s TKI med obsevanjem glave se odločamo individualno, prav tako o sočasni aplikaciji ostale sistemske terapije.

2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični pljučni rak (DPR) je kemosenzitiven in radiosenzitiven, zato se kombinirano zdravljenje uporablja tako pri omejeni kot tudi pri razširjeni obliki bolezni.

Za določitev stadija TNM se uporablja najnovejša klasifikacija (8. izdaja, 2018), lahko pa DPR delimo na dve večji skupini.²⁴⁵ Omejena oblika bolezni (angl. Limited disease) zajema nerazsejan DPR, ki ga lahko operativno odstranimo ali pa varno zajamemo v obsevalno polje in obsevamo z radikalno dozo. Razširjena bolezen (angl. Extended disease) pa predstavlja vse ostale oblike omejene bolezni in vse razsejane oblike bolezni.²⁴⁷

2.1. Zelo omejena oblika bolezni

Pri zelo omejeni obliki bolezni (cT1-2N0M0) najboljše rezultate zdravljenja omogoča kirurško zdravljenje z lobektomijo in limfadenektomijo mediastinalnih bezgavk. Petletno celokupno preživetje bolnikov z DPR po radikalni operaciji in patološkimi stadijem pT1-2N0-1M0 je slabo (40–60 %).²⁴⁸ Dopolnilna kemoterapija s preventivnim obsevanjem glave (*PCI, angl. prophylactic cranial irradiation*) ali brez njega pomembno izboljša srednje preživetje v primerjavi s samo radikalnim kirurškim zdravljenjem (66 mesecev proti 42 mesecev) in 5-letno preživetje (52,7 % proti 10,4 %).²⁴⁸ Dopolnilna kemoterapija se tako priporoča kot dopolnilno zdravljenje DPR po radikalni resekciji. Pri prizadetosti mediastinalnih bezgavk (pN2) ali v primeru neradikalne operacije (R1, R2) pa je treba dopolnilno kemoterapijo kombinirati z dopolnilnim obsevanjem, prednost ima sočasno pred zaporednim zdravljenjem.²⁴⁹ Zdravljenje zelo omejene oblike DPR prikazuje Algoritem 7.

Pri izbranih bolnikih z zelo omejeno boleznijo (cT1-2N0M0), ki nimajo možnosti operabilnega zdravljenja zaradi funkcionalnih ali medicinskih kontraindikacij ali pa operacijo odklonijo, lahko primarni tumor obsevamo s SBRT-tehniko, čemur sledi dopolnilna kemoterapija s PCI ali brez njega.²⁵⁰⁻²⁵² Principi SBRT so enaki kot pri NDPR.

Profilaktično obsevanje glave pri zelo omejeni bolezni:

glej poglavje Profilaktično obsevanje glave (2.2.1).

Povzetek priporočil

- Operativno zdravljenje prihaja v poštev le za bolnike z zelo omejeno obliko DPR (cT1-2N0M0) s patološko potrjenim N0 stadijem z EBUS pred operacijo.
- Pri radikalni operaciji primarnega tumorja se pri bolnikih z DPR priporoča po operaciji kemoterapija s cisplatinom in etopozidom.
- Pri neradikalni operaciji ali pozitivnih N2 bezgavkah po operaciji se priporoča sočasna postoperativna kemoradioterapija.

2.2. Omejena oblika bolezni

Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni (T1-4 N0-3 M0) je kombinacija kemoterapije in obsevanja.

Metaanaliza pri več kot dva tisoč bolnikih je pokazala, da pri omejeni obliki bolezni torakalno obsevanje omogoča 25–30-odstotno zmanjšanje lokalnih ponovitev in 5–7-odstotno izboljšano dvoletno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo.²⁵³ Standardno zdravljenje bolnikov v stanju zmogljivosti po WHO 0-1 je sočasno obsevanje in sistemska terapija in ima prednost

pred zaporednim zdravljenjem.²⁵⁴ Zaporedno zdravljenje je indicirano pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti, s pridruženimi boleznimi in obsežnim volumnom boleznimi. Zaželeno je, da se obsevanje začne že ob prvem ali drugem krogu kemoterapije.²⁵⁵ Kratek čas od začetka katerekoli terapije do zaključka obsevanja kaže značilno boljše rezultate preživetja.²⁵⁶

Obsevanje ima mesto v radikalnem in paliativnem zdravljenju DPR. Osnovni principi obsevanja so enaki kot pri NDPR.

Minimalni standard za radikalno obsevanje je CT-planirano 3D-konformno obsevanje, priporočene pa so naprednejše tehnike (4D- in ¹⁸F-FDG PET CT-simulacija ter IMRT-, VMAT-, IGRT-obsevanje). Pri paliativnem obsevanju je dopuščeno tudi 2D-neplanirano obsevanje.

Tarčni volumen

Tarčni volumen se določi na osnovi diagnostičnih preiskav (¹⁸F-FDG PET CT ali CT), ki niso starejše od 8 tednov. Če se uporabi ¹⁸F-FDG PET CT za simulacijo, mora biti narejen v položaju za obsevanje.²⁵⁶ Pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje s kemoterapijo, omejimo tarčni volumen na velikost tumorja po zdravljenju s kemoterapijo. V tarčni volumen je treba vključiti vse bezgavčne lože s patološkimi bezgavkami, ki so citološko potrjene ali ¹⁸F-FDG PET CT pozitivne ob diagnozi (*INI, angl. Involved Nodal Irradiation*).^{257, 258}

Doza in režim obsevanja

Raziskavi iz leta 1999 in 2004 sta pokazali, da je obsevanje z dozo 45 Gy v 3 tednih (1,5 Gy dvakrat dnevno) boljše od 45 Gy v 5 tednih (1,8 Gy dnevno).^{259, 260} Randomizirana raziskava CONVERT, ki je primerjala dvakrat dnevno obsevanje po 1,5 Gy (45 Gy/30 frakcij v 3 tednih) z obsevanjem enkrat dnevno po 2 Gy (66 Gy/33 frakcij v 6,5 tedna) s sočasno kemoterapijo, je bila prva raziskava, pri kateri je bil stadij določen s ¹⁸F-FDG PET CT, kjer so uporabili TNM-klasifikacijo in so bili bolniki obsevani s sodobnimi tehnikami (3D-konformno ali IMRT-obsevanje in brez elektivnega obsevanja bezgavk).²⁶¹ Preživetje med skupinama se ni statistično značilno razlikovalo. Tudi toksičnost je bila med skupinama primerljiva. Dve in 5-letno preživetje je bilo 56-odstotno in 34-odstotno v skupini, obsevani dvakrat dnevno, in 51-odstotno ter 31-odstotno v skupini, obsevani enkrat dnevno. Zaradi zasnove raziskave ostaja standardno zdravljenje dvakrat dnevno obsevanje, ki ga iz logističnih razlogov lahko zamenja enkrat dnevno obsevanje s TD 66 Gy v 33 frakcijah. Pri obsevanju dvakrat dnevno je potreben najmanj šesturni razmik med posameznimi frakcijami. Pri velikem obsegu bolezni z velikim tarčnim volumnom je v sklopu radikalnega zdravljenja dopustna tudi nižja celokupna doza obsevanja (54–60 Gy).

Priporočena sočasna kemoterapija pri omejeni obliki DPR je kombinacija etopozida in cisplatina. Zamenjava za cisplatin je karboplatin, ki pa je v nekaj manjših raziskavah pokazal manjšo učinkovitost. Priporočena je aplikacija 4–6 ciklusov v tritedenskih intervalih. Uporaba G-CSF med kemoradioterapijo iz študije CONVERT kaže na to, da je uporaba varna.²⁶²

2.2.1. Profilaktično obsevanje glave

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoterapijo je dokazano, da profilaktično obsevanje glave PCI zmanjša nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje (5,4 % v 3 letih).²⁶³⁻²⁶⁵

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni je dokazano, da PCI zmanjša pojav možganskih zasevkov, vendar si raziskave glede preživetja nasprotujejo. Randomizirana EORTC raziskava je dokazala izboljšano preživetje, japonska raziskava, v kateri so pred obsevanjem uporabljali MR glave, ki je bolj natančna metoda za ugotavljanje zasevkov, pa ne.^{266, 267} PCI je smiselna le pri bolnikih s PS po WHO 0-1, ki so dosegli zelo dober odgovor na sistemsko zdravljenje. Korist uporabe metode obsevanja za ščitenje hipokampus (HA-PCI) ni bila nedvomno dokazana.

Doza pri PCI: najoptimalnejši odmerek za profilaktično obsevanje glave je 25 Gy v 10 frakcijah. Randomizirana raziskava primerjave dveh režimov obsevanja (36 Gy proti 25 Gy) je pokazala veliko nevrotoksičnost in celo večjo umrljivost pri bolnikih, ki so bili obsevani z višjo dozo.²⁶⁸

Čas: PCI izvajamo šele takrat, ko je minila akutna toksičnost predhodnega zdravljenja.

Preiskave pred PCI: Priporočena preiskava pred PCI je MR glave, dopuščen je tudi CT s KS. Preiskava naj bo opravljena do 4 tedne pred začetkom obsevanja.

Posledica zdravljenja: Višja starost in doza sta najzanesljivejši napovedni dejavniki tveganja za nastanek kronične nevrotoksičnosti. V raziskavi RTOG 0212 je imelo 83 % bolnikov, starejših od 60 let, po 12 mesecih kronične nevrotoksične pojave, pri bolnikih, mlajših od 60 let, pa je bilo takšnih značilno manj (54 %).²⁶⁹

Izbor bolnikov: Za zdravljenje s PCI so primerni le bolniki v dobrem stanju zmogljivosti po WHO (0-1). Bolniki z okrnjenim nevrokognitivnim delovanjem in predhodnim ali trenutnim nevrološkim obolenjem niso primerni za PCI.²⁷⁰

Povzetek priporočil

- Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni je kombinacija kemoterapije in obsevanja, pri čemer ima sočasno zdravljenje prednost pred zaporednim.
- Tarčni volumen se določi na osnovi ¹⁸F-FDG PET CT.
- Pri obsevanju enkrat dnevno s konvencionalno frakcionacijo je priporočljiva skupna doza 60–66 Gy.
- Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoradioterapijo ter v dobrem stanju zmogljivosti je dokazano, da PCI zmanjša verjetnost za nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje.

2.3. Razširjena oblika bolezni

2.3.1. Sistemsko zdravljenje prvega reda razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka

2.3.1.1. Kombinacija kemoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk

Kombinacija kemoterapije na osnovi platine z etopozidom in ZINT (atezolizumab ali durvalumab) se je v dveh raziskavah faze 3 izkazala za učinkovitejšo od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega DPR.^{271, 272} Vključeni so bili mlajši bolniki (povprečna starost 62–64 let) v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1), z asimptomatskimi ali že zdravljenimi možganskimi zasevki. Kombinacija kemoterapije na osnovi platine z etopozidom in ZINT je značilno zmanjšala tveganje za napredovanje bolezni, prav tako je zmanjšala tveganje za smrt (25–30 %), s skromno dobrobitjo v celokupnem preživetju in podaljšanju preživetja z 10,3 meseca na 12,3 meseca z dodatkom atezolizumaba kemoterapiji na osnovi platine oziroma

z 10,5 meseca na 12,9 meseca z dodatkom durvalumaba kemoterapiji na osnovi platine (ESMO-MCBS za atezolizumab in durvalumab 3). Glede na le zmerno dobrobit ostaja potreba po prepoznavi prediktivnih označevalcev.

2.3.1.2. Kemoterapija

Kombinacija kemoterapije na osnovi platine (z etopozidom ali brez) je v dveh metaanalizah pokazala boljše preživetje bolnikov v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida.^{273, 274}

Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, karboplatin je povezan z več mielotoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov, zato se pri omejeni bolezni in mlajših bolnikih (starost < 70 let) priporoča cisplatin.²⁷⁵

Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede celokupnega preživetja v primerjavi s kombinacijo ciklofosfamida, epirubicina in vinkristina. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja.²⁷⁶

Kombinacija platine in irinotekana se ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.

Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne kemoterapije pri DPR. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje.

2.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka po prvem redu

2.3.2.1. Kemoterapija

Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s kemoterapijo prvega reda ali neposredno po zaključku kemoterapije prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit kemoterapije drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugim redom odgovori do 15 % (platina-odporni; interval brez napredovanja bolezni < 6 mesecev), zato se kemoterapija drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča, smiselna je vključitev v klinično raziskavo ali le podporno zdravljenje. Pri ostalih bolnikih je smiselni razmislek o kemoterapiji drugega reda.

Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, so pokazali primerljiv odgovor na zdravljenje (24,3 % s topotekanom proti 18,3 % s kemoterapijo po shemi CAV) in primerljivo srednje preživetje med shemama (25,0 tedna s topotekanom in 24,7 tedna s kemoterapijo po shemi CAV), vendar manj sopojavov ob zdravljenju s topotekanom.²⁷⁷ V ločeni raziskavi je bila potrjena tudi primerljiva učinkovitost topotekana per os s parenteralnim topotekanom.

Pri bolnikih z boleznijo, občutljivo za platino (interval brez napredovanja bolezni > 6 mesecev), je smiselna reindukcija s kemoterapijo na osnovi platine z etopozidom.²⁷⁸ Klinična raziskava faze 3 je pokazala primerljivo učinkovitost reindukcije karboplatina z etopozidom proti topotekanu pri za platino občutljivih bolnikih v drugem redu zdravljenja.²⁷⁹

V klinični raziskavi faze 3 je amrubicin neznačilno in numerično zmerno podaljšal preživetje v primerjavi s topotekanom pri bolnikih s proti platini odporno boleznijo.²⁸⁰

V klinični raziskavi faze 2 je lurbinektedin pokazal obetajoč odgovor na zdravljenje in trajanje odgovora tako pri za platino občutljivih kot proti platini odpornih bolnikih z DPR v drugem redu zdravljenja.²⁸¹ Vendar pa v klinični raziskavi faze 3 kombinacija lurbinektedina z doksorubicinom v primerjavi z CAV ali topotekanom ni pokazala dobrobiti v celokupnem preživetju.²⁸² Sopojavi zdravljenja so bili manj izraženi kot pri CAV ali topotekanu. Lurbinektedin trenutno še ostaja možnost sistema zdravljenja v drugem redu po kemoterapiji na osnovi platine.

2.3.2.2. Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)

Zaviralci imunskih nadzornih točk (nivolumab ali pembrolizumab) pri bolnikih po kemoterapiji na osnovi platine in vsaj še enem sistemskem zdravljenju so se izkazali za zmerno učinkovite v manjših kliničnih raziskavah faze 1 in 2.^{283, 284} Potrditvene klinične raziskave faze 3 niso potrdile dobrobiti v podaljšanju celokupnega preživetja.^{285, 286}

Klinična raziskava faze 3 nivolumab v primerjavi s topotekanom (ali amrubicinom) v drugem redu zdravljenja razsejanega DPR prav tako ni pokazala boljše učinkovitosti ZINT (v smislu celokupnega preživetja, časa do napredovanja bolezni in objektivnega odgovora na zdravljenje) glede na kemoterapijo.²⁸⁷ Slabo učinkovitost v drugem redu je pokazal tudi atezolizumab v klinični raziskavi faze 2.²⁸⁸

Kombinacija zaviralcev CTLA-4 in antiPD-L1 se trenutno preučuje v več kliničnih raziskavah pri DPR po prvem redu zdravljenja. Rezultati so obetavni z zmernimi odgovori na zdravljenje, vendar so bile raziskave zastavljene pred uvedbo kombinacije kemoterapije na osnovi platine in ZINT kot standardnega zdravljenja v prvem redu razsejanega DPR.²⁸⁹⁻²⁹¹ Podatkov o reindukciji ZINT ni.

Sistemsko zdravljenje razširjenega DPR prikazuje Algoritem 8.

2.3.3. Obsevanje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom

2.3.3.1. Konsolidacijsko obsevanje primarnega tumorja in regionalnih bezgavk pri bolnikih z razsejanim DPR

Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje. Konsolidacijsko obsevanje bolniki dobro prenašajo in imajo manj simptomatskih ponovitev v prsnem košu, pri nekaterih bolnikih pa izboljša tudi preživetje.^{292, 293}

Randomizirana raziskava faze 3, v kateri so primerjali kemoterapijo z dodatnim obsevanjem (30 Gy v 10 frakcijah) ali brez, ni potrdila primarnega cilja raziskave, to je izboljšanje enoletnega preživetja pri bolnikih z dodanim obsevanjem. Pokazala pa je značilno višji odstotek preživetja brez napredovanja bolezni v 6 mesecih med obsevanimi bolniki (24 % proti 7 %); in boljše dvoletno preživetje obsevanih bolnikov (13 % proti 3 %) brez toksičnosti višje stopnje pri obsevanih bolnikih.^{294, 295} Podanaliza te raziskave je pokazala, da konsolidacijsko obsevanje prsnega koša pri bolnikih, ki imajo po kemoterapiji kompleten odgovor, ni prineslo jasne dobrobiti.²⁹⁵ Druga podanaliza bolnikov, pri katerih po kemoterapiji ostajajo tri ali več metastatskih mest ali številni kostni ali jetrni zasevki, prav tako ni pokazala dobrobiti konsolidacijskega obsevanja prsnega koša, zato se pri teh bolnikih individualno odločamo o dodatnem obsevanju.²⁹⁵ Analiza konsolidacijskega obsevanja pri naših bolnikih je pokazala, da višja

doza obsevanja (45 Gy) prinaša boljše srednje in 1-letno preživetje kot nižja doza (30–36 Gy).²⁹⁶

Primerni režimi konsolidacijskega obsevanja z namenom doseči najmanjšo toksičnost so poleg 30 Gy v 10 frakcijah tudi 45 Gy v 18 frakcijah in 36 Gy v 12 frakcijah. Režime konsolidacijskega obsevanja individualno potrdi pljučni radioterapevtski kolegij.

2.3.3.2. Obsevanje možganskih zasevkov

Način obsevanja: Pri zdravljenju možganskih zasevkov DPR, tudi po kirurški resekciji, ima prednost obsevanje cele glave pred stereotaktičnim obsevanjem, saj se pri tej bolezni razvijejo multipli možganski zasevki.^{297,298} Pri zelo izbranih bolnikih s solitarnim ali zelo omejenim številom možganskih zasevkov se lahko odločimo za SRS. Po kirurški resekciji se lahko odločimo za dodatek doze na ležišče zasevka. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsevanje cele glave, je ponovno obsevanje indicirano, če je interval od predhodnega obsevanja CZŠ več kot 5 mesecev. Če je CZŠ edino mesto aktivne bolezni, je vredno razmisliti tudi o lokalnem hipofrakcioniranem obsevanju.²⁹⁹

Doza: Priporočena doza je 30 Gy v 10 frakcijah, dopuščeno je tudi krajše obsevanje 20 Gy v 5 frakcijah. Pri reiradiacijah se doza določi individualno glede na predhodno prejeta dozo. Za SRS se uporabljajo iste doze kot pri bolnikih z NDPR.

Pri odločitvi, kateri bolniki so primerni za obsevanje CZŠ, se uporabljajo isti kriteriji kot za NDPR.

2.3.3.3. Obsevanje drugih metastatskih mest

Veljajo principi paliativnega obsevanja primarnega tumorja in zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka, glejte poglavje 1.3.5.

Povzetek priporočil

- Bolnikom z razsejanim DPR, v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se v prvem redu zdravljenja priporoča kombinacija kemoterapije (karboplatin, etopozid) in ZINT (atezolizumab ali durvalumab).
- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, s prisotnimi kontraindikacijami za zdravljenje z ZINT, se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusov kemoterapije ali vzdrževalna kemoterapija se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma tudi shema cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- Pri napredovanju bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku kemoterapije prvega reda se standardna kemoterapija drugega reda ne priporoča. Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali parenteralno ali lurbinectedin v kombinaciji z doksorubicinom se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na kemoterapijo prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključku kemoterapiji.
- Lurbinectedin je možnost sistemskega zdravljenja po napredovanju bolezni po kemoterapiji na osnovi platine.
- Pri bolnikih z razsejanim DPR, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka kemoterapije prvega reda, se lahko znova uporabi kemoterapija na osnovi platine.
- Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje.

3. PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem, starostjo bolnika, njegovim svetovnonazorskim prepričanjem, raso in drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni stanja bolnika z neozdravljivo boleznijo, oceni prognoze njegove bolezni ter oceni specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je zmanjševanje trpljenja, izboljševanje kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika s tem, da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo bolečine ter drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.³⁰⁰⁻³⁰²

V našem prostoru se v obravnavi neozdravljivo bolnih uporabljajo tudi nekateri drugi izrazi, na primer paliativno podporno zdravljenje, simptomatsko zdravljenje, paliativni pristop. Vsebinsko so si izrazi sorodni, vseeno pa med njimi obstajajo tudi razlike.

3.1. Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje spoprijemanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom najučinkovitejša, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni, in da ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi na podaljšano preživetje.^{299,303,304}

Ključnega pomena je zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Spodbuja se vpetost bolnika v socialne dejavnosti in postopno prevzemanje bremena oskrbe njegovim bližnjim, ko se začne bolnikovo stanje slabšati. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioriteta in vrednotami.^{301,302}

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilj izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek bolezni pa ne moremo več vplivati (pozna paliativna oskrba). To je obdobje, ko se je treba, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova premišljeno in strokovno odločiti o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo vključijo bolnikovi bližnji, če do zdaj še niso bili.^{301,302,305}

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja podporno paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje oskrbe umirajočega).

3.2. Izvajalci paliativne oskrbe

Vsak bolnik z novoodkritim pljučnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju. Potrebo po paliativni oskrbi opredeli zdravnik specialist, ki bolnika usmerjeno zdravi.

Paliativno oskrbo v 80–90 % lahko zagotavlja osnovni paliativni tim, le v 10–20 % pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.³⁰⁵

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvene sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicijih in drugih ustanovah. Osnovni paliativni tim na primarni ravni sestavljata družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.^{305,306}

Osnovni paliativni tim v bolnišnicah (sekundarna in terciarna raven) pa sestavljajo lečeči zdravnik specialist in medicinska sestra. Glede na potrebe bolnika in njegovih bližnjih se v obravnavo poleg zdravnika in medicinske sestre lahko na vseh ravneh vključujejo še koordinator paliativne oskrbe, socialni delavec, psiholog, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci.

Specializirane paliativne time sestavlja osebje z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in lahko delujejo znotraj bolnišnic (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali zunaj bolnišnic v obliki mobilnih paliativnih timov.³⁰⁶

3.3. Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom

Bolnike z razsejanim pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih obolenj pestijo številni simptomi osnovne bolezni in spremljajočih obolenj oziroma stanj (KOPB, slaba prehranjenost ...). Med njimi so najpogostejši kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija in drugi.³⁰³⁻³⁰⁵

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in nemedikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Posebno pozornost je treba nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov.³⁰⁵

3.4. Paliativni interventni posegi

Obravnava endobronhialne tumorske zapore

Rekanalizacija bronha je smiselna, če je za tumorsko zaporo funkcionalen pljučni parenhim z odprtimi bronhi in če pljučno žilje za ta predel pljuč ni zaprto (tumor, strdek).^{307,308}

- Pri endobronhialni eksofitični tumorski rašči z zaporo ali z grozečo zaporo centralnega bronha naredimo rigidno ali fleksibilno bronhoskopijo v splošni anesteziji za rekanalizacijo bronha. Za odstranjevanje tumorskega tkiva lahko uporabimo metode, ki imajo takojšen učinek: mehansko (kleščice, »coring« s cevjo rigidnega bronhoskopa), elektrokavter (elektroda, zanka), laser ali ekstrakcija s kriosondo. Pri vzpostavljanju hemostaze si lahko pomagamo tudi z argon plazma koagulatorjem, pri hujši krvavitvi pa z začasnimi tamponiranjem. Pri delnih zaporah bronhov lahko uporabimo metode z zakasnelim učinkom: krioterapijo, fotodinamično terapijo ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen.^{309,310}
- Pri stisnjenih bronhih zaradi ekstramuralne tumorske kompresije uporabimo balonsko dilatacijo, takoj zatem pa vstavimo endobronhialno opornico (stent) ustrezne velikosti.³⁰⁹⁻³¹¹

- Pri mešanih zaporah odstranimo eksofitično komponento tumorja, po potrebi opravimo balonsko dilatacijo in nato vstavimo endobronhialno opornico.^{309,310}

Obravnava malignega in paramalignega plevralnega izliva

Najprej preverimo, ali ne gre za centralno zaporo bronhov (CT pljuč, po potrebi še bronhoskopija). S plevralno manometrijo ugotovljamo morebitni sindrom ujetja pljuč in ob ugodnem poteku drenaže v celoti izpraznimo plevralni izliv.³¹²

- Pri popolnem razpetju pljuč izvedemo torakoskopsko plevrodezo s 5 g kalibriranega talka ob ustrezni analgetski podpori. Ostale oblike plevrodeze, vključno s talkovo suspenzijo, so manj učinkovite.³¹³ Plevrodezo izvedemo zgodaj v poteku bolezni, ker s tem dosežemo večjo uspešnost postopka, zgodnjo učinkovito paliacijo in preprečimo nastanek sindroma ujetja pljuč.
- Pri nerazpenjanju pljuč je najoptimalnejša oblika paliacije vstavev tuneliranega trajnega plevralnega katetra za intermitentno praznjenje.³¹³

Obravnava hemoptiz in hemoptoe

Pri hemoptizah je indicirana bronhoskopija, da ugotovimo izvor in kraj krvavitve in po možnosti izvedemo hemostazo.³¹⁵ Pri srednje velikem ali masivnem izkašljevanju krvi je najučinkovitejši ukrep embolizacija bronhialne arterije.³¹⁶ Pri ponovni krvavitvi je embolizacijo treba ponoviti. Premostitveni ukrep je vstavev stenta ali tamponada za zaporo lobarnega bronha, ki je izvor krvavitve.³¹⁷ Pri hemoptizah prihaja v poštev tudi paliativno hemostiptično obsevanje (glejte poglavje 1.3.5.1).

3.5. Paliativni kirurški posegi

Neradikalna paliativna resekcija tumorja je smiselna le, kadar pričakovana korist (izboljšanje kakovosti življenja in/ali podaljšanje življenja) presega škodo zaradi operacije.

Napravimo jo lahko kot:

- higiensko resekcijo tumorja, kadar utemeljeno pričakujemo, da bomo z odstranitvijo tumorja uspešno odstranili vir okužbe ali sepsa, ki neposredno ogroža bolnika ali onemogoča nadaljnje zdravljenje,
- rešilno operacijo pri masivni hemoptizi, kadar zaustavitev krvavitve z embolizacijo ni mogoča ali ni bila uspešna.

LITERATURA ZDRAVLJENJA

1. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1850–1855.
2. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2403–2404.
3. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al.; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022 Apr 23; 399(10335):1607–1617.
4. Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1354–1360.
5. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615–622; discussion 622–613.
6. Kara M, Sak SD, Orhan D, et al. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? *Lung Cancer.* 2000; 30: 161–168.
7. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16: 244–249.
8. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2553–2562.
9. Rami Porta R. Staging Handbook in Thoracic Oncology IASLC 2016.
10. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery.* 1998; 227: 138–144.
11. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet* 2010; 375: 1267–77.
12. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *JCO* 2016; 34: 8507.
13. 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: 641.
14. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1380–8.
15. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3; 383(9928): 1561–71.
16. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *JCO* 2020; 38: LBA5-LBA5.
17. Bristol Myers Squibb - Neoadjuvant Opdivo (nivolumab) Plus Chemotherapy Significantly Improves Pathologic Complete Response in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer in Phase 3 CheckMate -816 Trial, 2022. (<https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Significantly-Improves-Pathologic-Complete-Response-in-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx>).
18. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Abstract CT003: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. *Cancer Res* 2021; 81: CT003-CT003. (https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/13_Supplement/CT003).
19. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 398: 1344–57.
20. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 2009; 115: 5218–5227.
21. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28: iv1-iv21.
22. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2998–3006.
23. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN.* 2017; 15: 504–535.
24. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr; 20(4): 494–503.
25. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for operable early stage lung cancer: Findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1263–1266.
26. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, 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: 3290–3296.

27. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: S94–100.
28. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 1352–1358.
29. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. 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: 5153–5159.
30. 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 Biol Phys.* 2012; 84: 1060–1070.
31. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 124: 1946–1955.
32. Chang JY, Senan S, Paul MA, 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.
33. Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest.* 2014; 146: 1021–1028.
34. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 685–692.
35. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94: 5–6.
36. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: djul64.
37. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675–1684.
38. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 379–386.
39. White A, Kucukak S, Bueno R, et al. Pneumonectomy is safe and effective for non-small cell lung cancer following induction therapy. *J Thorac Dis.* 2017; 9: 4447–4453.
40. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 1424–1430.
41. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e314S–e340S.
42. Detterbeck F. What to do with “Surprise” N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol.* 2008; 3: 289–302.
43. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer.* 1990; 65: 2503–2506.
44. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1573–1588.
45. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1990–1997.
46. Hillinger S, Weder W. Extended surgical resection in stage III non-small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol.* 2010; 42: 115–121.
47. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in tri-modality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1250–1257.
48. Marulli G, Battistella L, Mammama M, et al. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). *Ann Transl Med.* 2016; 4: 239.
49. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 775–781.
50. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 56–62.
51. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1):104–114.
52. Billiet C, Peeters S, Decaluwe H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? *Cancer Treat Rev.* 2016; 51: 10–18.
53. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007; 25: 313–318.
54. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 644–649.
55. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J.* 2007; 29: 117–126.

56. Chen Y, Peng X, Zhou Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018; 16: 8.
57. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899–909.
58. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2181–2190.
59. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *The Cochrane database Syst Rev.* 2010: Cd002140.
60. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1698–1704.
61. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5755–5760.
62. Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. *Radiol Oncol.* 2018; 52: 281–288.
63. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low- dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol.* 2014; 48: 369–380.
64. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1919–1929.
65. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2342-2350.
66. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20; 40(12):1301–1311.
67. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Can- cer.* 1987; 59: 1874–1881.
68. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet On- col.* 2015; 16: 187–199.
69. Iyengar P, Zhang-Velten E, Court L, et al. Accelerated Hypofractionated Image-Guided vs Conventional Radiotherapy for Patients With Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer and Poor Performance Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Oct 1;7(10):1497-1505.
70. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncology.* 2010; 95:178-184.
71. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30: 239–244.
72. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017; 28: 777–783.
73. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1120–1129.
74. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of Pemetrexed- Cisplatin or Etoposide- Cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 953–962.
75. Rulach R, Hanna GG, Franks K, et al. Re-irradiation for locally recurrent lung cancer: evidence, risks and benefits. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018; 30: 101–109
76. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 819–827.
77. Rulach R et al. An International Expert Survey on the Indications and Practice of Radical Thoracic Reirradiation for Non-Small Cell Lung Cancer. *Advances in Radiation Oncology.* 2021.
78. Nieder C, De Ruyscher D, Gaspar LE, et al. Reirradiation of recurrent node-positive non-small cell lung cancer after previous stereotactic radiotherapy for stage I disease: A multi-institutional treatment recommendation. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193: 515–524.
79. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed June 12, 2022.
80. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192–iv237, updated September 15, 2020.
81. Planchard D, Guidelines E. Living ESMO Clinical Practice Guidelines for mNSCLC. *Ann Oncol* 2019; 29: iv192–iv237.

82. Mazieres J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30: 1321–1328.
83. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 2109–2119.
84. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515–1522.
85. Jasper K, Stiles B, McDonald F et al. Practical Management of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022.
86. Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 595–606.
87. Ashworth AB, Senan S, Palma DA et al. An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–355.
88. Couñago F, Luna J, Guerrero LL et al. Management of oligometastatic non-small cell lung cancer patients: Current controversies and future directions. *World J Clin Oncol* 2019; 10: 318–339.
89. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1672–1682.
90. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e173501.
91. Román-Jobacho A, Hernández-Miguel M, García-Anaya MJ et al. Oligometastatic non-small cell lung cancer: Current management. *J Clin Transl Res* 2021; 7: 311–319.
92. Park B, Yee C, Lee K-M. The Effect of Radiation on the Immune Response to Cancers. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 927–943.
93. Bauml JM, Mick R, Ciunci C et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1283.
94. Majem M, Cobo M, Isla D et al. PD-(L)I Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10: 1365.
95. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833.
96. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37: 537–546.
97. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 2019; 30: i38.
98. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328–1339.
99. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 592–604.
100. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 2415–2426.
101. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092.
102. Nishio M, Barlesi F, West H et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 653–664.
103. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924–937.
104. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288–2301.
105. Reck M, Mok T, Socinski MA et al. 1293P IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. *Ann Oncol* 2020; 31: S837–S838.
106. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2040–2051.
107. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1351–1360.
108. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020–2031.
109. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu T-E et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol* 2021. doi:10.1016/j.jtho.2021.09.010.
110. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 661.
111. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 198–211.

112. Pathak R, De Lima Lopes G, Yu H et al. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2021; 127: 709–719.
113. Burdett S, Burdett S, Stephens R et al. 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: 4617–4625.
114. Group N-SCLCC. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. doi:10.1002/14651858.CD007309.pub2.
115. 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: 92–98.
116. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
117. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi:10.1002/14651858.CD009256.pub2.
118. Park JO, Kim S-W, Ahn JS et al. Phase III Trial of Two Versus Four Additional Cycles in Patients Who Are Nonprogressive After Two Cycles of Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233–5239.
119. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1254–1262.
120. 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: 2895–2902.
121. Zhou C, Wu Y-L, 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: 2197–2204.
122. 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: 2542–2550.
123. Soria J-C, 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: 20–30.
124. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2011; 6: e22681.
125. 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-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836–1843.
126. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V. 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: 1589–1597.
127. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *Oncologist* 2009; 14: 253–263.
128. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard 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, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155.
129. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer* 2020; 131: 27–36.
130. Brueckl WM, Reck M, Rittmeyer A et al. Efficacy of docetaxel plus ramucirumab as palliative second-line therapy following first-line chemotherapy plus immune-checkpoint-inhibitor combination treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) UICC stage IV. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 3093–3105.
131. Corral J, Majem M, Rodríguez-Abreu D et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin Transl Oncol* 2019; 21:1270–1279.
132. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–265.
133. 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: 123–135.
134. 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: 1627–1639.
135. Herbst RS, Baas P, Kim D-W 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: 1540–1550.
136. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.
137. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014; 14: 1189–1203.

138. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May; 20(5): 625–635.
139. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 577–589.
140. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1454–1466.
141. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs.* 2021 Feb; 81(2): 257–266.
142. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 113–125.
143. Ramalingam SS et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 382(1): 41–50.
144. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1; 29(suppl_1): i10–i19.
145. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376: 629–640.
146. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 830–8.
147. Cho JH, Lim SH, An HJ et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 488–495.
148. Park K, Haura EB, Leighl NB et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(30): 3391–3402.
149. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): e214761.
150. Cornelissen R, Sun S, Wollner M et al. LBA46 Efficacy and safety of poziotinib in treatment-naïve NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations: A multinational phase II study (ZENITH20-4). *Ann Oncol.* 2021; 32 (Suppl 5): S1324.
151. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167–2177.
152. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389: 917–929.
153. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase I Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017; 12: 1357–1367.
154. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 29–39.
155. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377: 829–838.
156. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018; 29 (Suppl 9): 174.
157. Popat S, Tiseo M, Gettinger S, et al. ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of Brigatinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2016; 27 (Suppl 6): 1289TP.
158. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020; 139: 195–199.
159. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(12): 2091–2108.
160. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(1): 45–53.
161. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018–2029.
162. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov.* 2017 Feb; 7(2): 137–155.
163. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 874–886.
164. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1409–1416.
165. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2490–2498.

166. Besse B, Salomon BJ, Felip E et al. Lorlatinib in patients (pts) with previously treated ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1370–1379.
167. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021; 384(25): 2371–2381.
168. Janne PA, Rybkin II, Spira AI, et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in advanced/metastatic non-small-cell lung cancer harboring KRAS G12C mutation. Presented at: 32nd EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2020 Oct 24–25. Abstract LBA3.
169. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1121–1126.
170. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zaleman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33: (Suppl 15): 8065–8065.
171. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1- Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1405–1411.
172. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 683–684.
173. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2613–2618.
174. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 261–270.
175. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(12): 1691–1701.
176. Cho BC, Doebele RC, Lin JJ, et al. Phase 1/2 TRIDENT-1 study of repotrectinib in patients with ROS1+ or NTRK+ advanced solid tumors. Presented at: 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore; 2020 Jan 28–31. Abstract MA11.07.
177. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 984–993.
178. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(9): 813–824.
179. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(15): 4160–4167.
180. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(7): 959–969.
181. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 271–282.
182. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 531–540.
183. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020; 26: 47–51.
184. Wolf J, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated, advanced NSCLC: Updated results from the GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39 (Suppl 15); 9020.
185. Le X, Sakai H, Felip E et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res*. Epub 2021 Nov 17.
186. Lu S, Fang J, Li X et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: A multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(10): 1154–1164.
187. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.
188. Harada D, Takigawa N. Oligoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 20;13(22):5823. in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1807–1814.
189. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1321–1328.
190. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2288–2301.
191. 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):1547–1573.
192. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2340–2366.
193. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419–426.
194. 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: 306–317.

195. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362–372.
196. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D et al. P3.02c-026 Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153. *J Thorac Oncol* 2017; 12: S1287–S1288.
197. Middleton G, Brock K, Summers Y et al. Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the PePS2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29:viii497.
198. Tomasik B, Bienkowski M, Braun M et al. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 – Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021; 158: 97–106.
199. 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: 1394–1400.
200. Santos FN, de Castría TB, Cruz MR et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. doi:10.1002/14651858.CD010463.pub2.
201. Cancer TEL, Group VIS. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Pneumologie* 1999; 53. Available at https://watermark.silverchair.com/66.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAr0wggK5BgkqhkiG9w0BBwagggKqMIICpgIBADCCAp8GC SqGSiB3DQEhATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQ MJCIr-W0Msi-Ctu-7AgEQgIICcAzIS26c5-cnL-P2izs7jEYogjHXXZOTNDRsrjJorfPQc9hIyEyRd.
202. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer* 2019; 135: 188–195.
203. Gomes F, Wong M, Battisti NML et al. Immunotherapy in older patients with non-small cell lung cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *Br J Cancer* 2020; 123: 874–884.
204. 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: 1627–1639.
205. 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: 123–135.
206. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–265.
207. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1824–1831.
208. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2319–2326.
209. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27: v1-v27.
210. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Rad Oncol*. 2011; 1: 60–71.
211. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence – Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(4): 965–976.
212. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4001–4011.
213. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: Cd002143.
214. Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci*. 2014; 105: 1015–1022.
215. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996; 8: 167–175.
216. Janssen S, Kaesmann L, Schild SE, et al. Impact of the Radiation Dose and Completion of Palliative Radiotherapy on Survival in Patients Treated for Locally Advanced Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36: 1825–1828.
217. Louie AV, Rodrigues G, Cheung P, et al. A review of palliative radiotherapy for lung cancer and lung metastases. *J Radiat Oncol*. 2012; 1: 221–226.
218. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 325: 465.
219. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 6243s–6249s.
220. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7: 4–12.
221. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1423–1436.
222. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? *World J Clin Oncol*. 2014; 5: 845–857.
223. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2006; 1:205–210.

224. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 54: 122–131.
225. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol.* 2014; 48: 173–183.
226. Debevc L. Pomen zamejitve bolezni in ocena sposobnosti bolnika za zdravljenje pljučnega raka. *Zdrav Vestn;* 2006; 75: 389–399.
227. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist.* 2007; 12: 884–898.
228. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 745–751.
229. Villa S, Weber DC, Moretones C, et al. Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 23.
230. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 419–425.
231. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 2017; 3: 827–831.
232. Yamamoto M, Serizava T, Higuchi Y, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901 study update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 99(1): 31–40.
233. Qin H, Wang C, Jiang Y, et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 144–152.
234. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952- 26001 study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 134–141.
235. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006; 295: 2483–2491.
236. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama.* 1998; 280: 1485–1489.
237. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91: 710–717.
238. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract radiat oncol.* 2012; 2: 210–225.
239. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017; 19: 162–174.
240. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13: 23–34.
241. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiother Oncol.* 2019; 130: 104–112.
242. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol.* 2017; 35(10): 1070–1077.
243. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, et al. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis.* 2013; 30: 723–729.
244. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC cancer.* 2005; 5: 34.
245. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2008; 184: 30–35.
246. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 300–11.
247. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271–6.
248. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2016; 34:1057–64.
249. Ernani V, Ganti AK. Surgery for limited-stage small cell lung cancer: ready for prime-time? *J Thorac Dis* 2017; 9: 3576–8.
250. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al.; Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group (JRS-SBRTSG). Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17:1533033818783904.

251. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Feb 1; 97(2): 362–371.
252. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017 Nov; 18(6): 675–681.e1.
253. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1618–1624.
254. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3054–3060.
255. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4837–4845.
256. Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 327–334.
257. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol.* 2012; 102: 258–262.
258. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 329–336.
259. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999; 340: 265–271.
260. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 943–951.
261. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1116–1125.
262. Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer – secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. *Lung Cancer.* 2021; 153: 165–170.
263. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999; 341: 476–484.
264. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol.* 2002; 13: 748–754.
265. Stanič K, Kovač V: Prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer: the experience at the Institute of Oncology Ljubljana. *Radiol Oncol* 2010; 44:180–186.
266. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 664–672.
267. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED- SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 7503–7503.
268. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 467–474.
269. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 77–84.
270. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 78–84.
271. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 394: 1929–39.
272. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220–9.
273. 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: 8–15.
274. Mascaux 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: 23–36.
275. 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. *JCO* 2012; 30: 1692–8.

276. Sundstrøm S, 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. *JCO* 2002; 20: 4665–72.
277. Pawel J v., Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *JCO* 1999; 17: 658–67.
278. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1987; 23: 1409–11.
279. Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 1224–33.
280. Pawel J v., Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *JCO* 2014; 32: 4012–9.
281. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 645–54.
282. Jazz Pharmaceuticals plc. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar Announce Results of ATLANTIS Phase 3 Study Evaluating Zepzelca™ in Combination with Doxorubicin for Patients with Small Cell Lung Cancer Following One Prior Platinum-containing Line | Jazz Pharmaceuticals plc, 2022. (<https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis/>).
283. Ready N, Farago AF, Braud F de, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 237–44. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316010/>).
284. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *JCO* 2017; 35: 3823–9.
285. Bristol Myers Squibb - Bristol Myers Squibb Statement on Opdivo (nivolumab) Small Cell Lung Cancer U.S. Indication, 2022. (<https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivo-nivolumab-Small-Cell-Lung-Cancer-US-Indication/default.aspx>).
286. Merck.com. Merck Provides Update on KEYTRUDA® (pembrolizumab) Indication in Metastatic Small Cell Lung Cancer in the US - Merck.com, 2022. (<https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-keytruda-pembrolizumab-indication-in-metastatic-small-cell-lung-cancer-in-the-us/>).
287. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol* 2021; 32: 631–41.
288. Pujol J-L, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 903–13.
289. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 883–95.
290. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell* 2018; 33: 853–861.e4.
291. OncologyPRO. Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from Arm A of the Phase II BALTIC study | OncologyPRO, 2022. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Preliminary-efficacy-of-durvalumab-plus-tremelimumab-in-platinum-refractory-resistant-ED-SCLC-from-Arm-A-of-the-Phase-II-BALTIC-study>).
292. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2092–2099.
293. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2012; 102: 234–238.
294. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 36–42.
295. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4: 292–294.
296. Stanic K, Vrankar M, But-Hadzic J. Consolidation radiotherapy for patients with extended disease small cell lung cancer in a single tertiary institution: impact of dose and perspectives in the era of immunotherapy. *Radiol Oncol* 2020; 54(3): 353–363.
297. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: e167–172.
298. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases-single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007; 19: 532–538.
299. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: e21–27.
300. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer*. 2013; 21: 659–685.

301. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 1—recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2009; 16: 278–289.
302. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 2—recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2010; 17: 22–33.
303. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 733–42.
304. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 834–841.
305. Schrijvers D, Cherny NI on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol*. 2014; 25 (suppl_3): iii138–iii142.
306. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, et. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? *Oncologist*. 2012; 17(3): 428–435.
307. Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest*. 2015; 147: 1282–1298.
308. Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al. Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 1088–1093.
309. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 378–391.
310. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016; 150: 426–441.
311. Herth FJ, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22: 252–256.
312. Grabczak EM, Krenke R, Zielinska-Krawczyk M, et al. Pleural manometry in patients with pleural diseases - the usefulness in clinical practice. *Respir Med*. 2018; 145: 230–236.
313. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD010529.
314. Bertolaccini L, Viti A, Paiano S, et al. Indwelling Pleural Catheters: A Clinical Option in Trapped Lung. *Thorac Surg Clin*. 2017; 27: 47–55.
315. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 368–377.
316. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017; 23: 307–317.
317. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80: 38–58.

IV. SLEDENJE

1. SPLOŠNA PRIPOROČILA

Bolnike s pljučnim rakom je po radikalnem zdravljenju treba skrbno spremljati, da lahko dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo morebitne z zdravljenjem povezane zaplete, ponovitve rakave bolezni ali pojav novega primarnega pljučnega raka in s tem izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in preživetje.¹ Za odkrivanje in zdravljenje morebitnih zgodnjih zapletov v sledenju priporočamo v 6 tednih po zdravljenju pregled pri kirurgu ali radioterapevtu. Poznejše spremljanje zaradi zaznave ponovitve ali pojava novega pljučnega raka se lahko izvaja pri specialistu, ki je bolnika zdravil (kirurg ali radioterapevt), v sodelovanju s pulmologom, ki bo lahko obvladal tudi pogosto pridružene pljučne in druge bolezni.

Bolniki po resekciji pljuč zaradi NDPR stadija I–II imajo 20-odstotno tveganje za ponovitev osnovne maligne bolezni in 7-odstotno tveganje za pojavnost druge primarne maligne bolezni.² Tveganje za ponovitev je prva 4 leta 6–10 % na bolnika/leto, po tem obdobju upade na 2 %. Nasprotno, tveganje za pojav drugega primarnega raka s časom ne upada in v povprečju znaša 3–6 % letno.³ Tveganje je celo do desetkrat višje, kot je bilo za pojav prvega malignega obolenja pri dolgoletnih kadilcih.⁴

Spremljanje naj vključuje klinično (anamneza, vključno z beleženjem kakovosti življenja, telesni pregled) in radiološko spremljanje vsakih 3–6 mesecev prvi dve leti, zatem enkrat letno.^{5,3,6} CT je priporočen vsaj enkrat letno, od tretjega leta dalje nizkodozni. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (loko-regionalno napredovala bolezen) se individualno odločamo za pogostejše preglede in CT-preiskave v prvem letu. Intenzivnost spremljanja individualno prilagodimo tudi glede na bolnikovo sposobnost za dodatno zdravljenje. Nove slikovno sumljive lezije je treba potrditi cito/histološko (CT in ¹⁸F-FDG PET CT nista dovolj specifična).⁵ Vse bolnike je treba spodbujati k opustitvi kajenja cigaret, ker kajenje poslabšuje možnosti ugodnega izhoda.

Bolnike z zgodnjim ploščatoceličnim rakom centralnih bronhov, ki smo jih zdravili z lokalno bronhoskopsko terapijo (elektrokavter, fotodinamična terapija), spremljamo bronhoskopsko enkrat mesečno prve 3 mesece, zatem vsake 3 mesece prvo leto in vsakih 6 mesecev 5 let.

Bolnike po SBRT se sledi v ambulantni vsake tri mesece po ustavljenem postopku. Zaradi posebnosti SBRT-postopka pa je treba opraviti CT pljuč in testiranje pljučne funkcije po 3 in 9 mesecih, nato pa enkrat letno. Slike CT mora pregledati in oceniti radiolog, ki se posebej ukvarja z diagnostiko v prsnem košu in pozna radiološke značilnosti posledic SBRT. Pri utemeljenem sumu na recidiv se dodatno opravi še ¹⁸F-FDG PET CT oz. v dogovoru z radiologom še preiskava MR.

2. RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA

2.1. Ocena učinka terapije

Pri bolnikih na sistemski protitumorski terapiji za oceno učinka terapije uporabljamo ¹⁸F-FDG PET CT, CT-preiskavo prsnega koša in abdominalna po i. v. aplikaciji KS ali UZ-preiskavo abdominalna in RTG p. c.

2.1.1. Ocena s preiskavo PET CT

Pri oceni učinka terapije s ¹⁸F-FDG PET CT uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. Ta opredeljujejo:

1. *metabolični progres bolezni* – kot povečanje vrednosti SUV za več kot 25 % v vsaj eni leziji ali nove lezije ali povečanje velikosti kopičenja za vsaj 20 % največjega premera;
2. *metabolično stabilno bolezen* – kot povečanje SUV za manj kot 25 % ali zmanjšanje SUV za manj kot 15 %;
3. *delen metabolični odgovor* – kot zmanjšanje SUV za vsaj 15 % po enem ciklusu KT ali zmanjšanje SUV za več kot 25 % po več ciklikih;
4. *kompleten metabolični odgovor* – brez patološkega kopičenja FDG.

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: 1. *vnetja* in s tem zvišanega kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vnetnicah in nastajajoči fibrozi; 2. *do metaboličnega »stunning fenomena«* po kemoterapiji, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji, in 3. zvišanega kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.

Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za ¹⁸F-FDG PET CT-preiskavo za oceno zdravljenja: 1. za oceno odgovora *med kemoterapijo* – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; 2. *med neoadjuvantno kemoterapijo* – 2–3 tedne po 2. ciklusu; 3. *po neoadjuvantni kemoterapiji* – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; 4. za *ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni* po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; 5. vsaj 3–6 mesecev *po obsevanju* in 6. 2–3 tedne *po dolgodelujočih rastnih faktorjih*.

2.1.2. Ocena z merili RECIST 1.1.

Za oceno učinka terapije pri CT-preiskavi uporabljamo kriterije RECIST 1.1 in morfološke kriterije pri kavitiranih lezijah pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ter iRECIST pri zdravljenju z ZINT.

Kriteriji RECIST so standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje (Tabela 6). Temelji na konceptu tarčnih in netarčnih lezij, gre za kombinacijo kvalitativne in kvantitativne ocene.

Tarčne lezije

- Merljive lezije ≥ 10 mm
- 5 lezij, maks. 2 na organ
- Bezgavke > 15 mm

Netarčne lezije

- Nemerljive lezije in ostale (sledimo kvalitativno)
- Lezije < 20 mm na RTG p. c., lezije < 10 mm na CT
- Bezgavke 10–14 mm
- Lezije v skeletu
- Predhodno obsevane lezije
- Ascites, plevralni izliv, cistične lezije, vnetni karcinom dojke, karcinoma mening

Nove lezije

Interpretacija učinka terapije:

Popolni odgovor (CR) → izginotje vseh tarčnih in netarčnih lezij. Vse patološke bezgavke (merljive in nemerljive) morajo biti < 10 mm po krajši osi.

Delni odgovor (PR) → zmanjšanje vsote premerov vseh tarčnih lezij za vsaj 30 % v primerjavi z izhodiščno vsoto premerov.

Progres bolezni (PD) → povečanje vsote premerov tarčnih lezij za vsaj 20 % in upoštevanje absolutnega povečanja vsote premerov za najmanj 5 mm. Vsaka nova lezija.

Stabilna bolezen (SD) → Nič od zgoraj naštetega.

Pri kaviranih lezijah moramo upoštevati le vitalni rob lezij (od celotne lezije odštejemo premer kavitacije). Ostali kriteriji in interpretacija ocene učinka terapije so enaki kot pri kriterijih RECIST 1.1.

2.1.3. Ocena z merili iRECIST

Pri zdravljenju bolnikov z ZINT uporabimo merila iRECIST za oceno učinka terapije.

Definicija tarčnih, netarčnih lezij je enaka kot pri kriterijih RECIST 1.1. Vsaka nova lezija pri zdravljenju z ZINT ne pomeni nujno progressa bolezni, ampak nove lezije opišemo ločeno. Vsak prvi progres bolezni po kriterijih iRECIST ocenimo kot nepotrjen progres (*iUPD*, angl. *Unconfirmed Progression Disease*). Če je bolnik klinično stabilen, ponovimo CT-preiskavo

čez 4–8 tednov in ocenimo učinek v primerjavi z izhodiščno preiskavo, in če so izpolnjeni kriteriji za progres bolezni, to označimo kot potrjen progres bolezni (*iCPD*, angl. *Confirmed Progression Disease*). V ostalem je interpretacija učinka terapije enaka kriterijem RECIST, dodamo le predpono »i« (iPR, iSD, iCR, iUPD, iCPD).

2.2. Priporočila za sledenje naključno odkritih solidnih ali subsolidnih nodulov v pljučih

Za ustrezno obravnavo na CT-preiskavi prsnega koša naključno odkritih nodularnih lezij v pljučih se ravnamo po zadnjih priporočilih Fleischnerjevega društva (leto 2017) (Tabela 7).⁷ Priporočila veljajo za naključno odkrite nodule pri imunsko nekompromitiranih bolnikih, starejših od 35 let, ki nimajo znanega ali suspektnega oddaljenega malignoma ali kliničnih znakov okužbe. Pri delno solidnih nodulih je treba ločeno navesti povprečno vrednost tako velikosti celotnega nodula kot velikosti solidnega dela (Tabela 8). Sledenje nodulov, ki imajo tipičen videz fibrozne spremembe ali intrapulmonalne bezgavke, kljub doseženemu velikostnemu kriteriju s CT-preiskavo ni potrebno.

Dejavniki tveganja, da naključno odkriti nodul predstavlja malignom, so opredeljeni kot: anamnestični podatek o kajenju, anamnestični podatek o izpostavljenosti azbestu, radiju ali uranu, družinska anamneza pljučnega raka, starost, ženski spol, nepravilni robovi nodula, lokacija nodula v zgornjih režnjih, številčnost nodulov, prisotnost emfizema ali intersticijske pljučne fibroze.

Tabela 6: Ocena učinka zdravljenja s kriteriji RECIST.

Tarčne Lezije	Netarčne lezije	Nove lezije	Celokupni odgovor
CR	CR	Ne	CR
CR	SD (niti-CR/niti-PD)	Ne	PR
PR	CR ali SD	Ne	PR
SD	CR ali SD	Ne	SD
PD	Ni pomembno	Da ali ne	PD
Ni pomembno	PD	Da ali ne	PD
Ni pomembno	Ni pomembno	Da	PD

CR – popolni odgovor; PD – napredovanje bolezni; PR – delni odgovor; SD – stabilna bolezen

Tabela 7: Solidni nekalcinirani noduli.

VELIKOST	SLEDENJE		
< 6 mm (< 100 mm ³)	Solitarni	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
	Multipli	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
6–8 mm (100–250 mm ³)	Solitarni	nizko tveganje	CT čez 6–12 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 6–12 m in čez 18–24 m
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m
> 8 mm (> 250 mm ³)	Solitarni	vsi	CT čez 3 m ali 18F-FDG PET CT ali biopsija
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m

m – meseci

Tabela 8: Delno solidni noduli.

STRUKTURA NODULA	SLEDENJE	
Nodul gostote mlečnega stekla	< 6 mm	CT-sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 6–12 mesecev, pri vztrajanju nodula CT čez 3 in čez 5 let
Delno solidni nodu	< 6 mm	CT sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev, pri vztrajanju nodula CT vsako leto nadaljnjih 5 let
Multipli noduli	< 6 mm	CT čez 3–6 mesecev, pri odsotnosti dinamike CT čez 2 in 4 leta
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev nato ev. opredelitev najbolj suspektnega nodula

2.3. Presejanje

Podatki zanesljivo kažejo, da je presejanje eden od najpomembnejših ukrepov za znižanje umrljivosti za pljučnim rakom pri kadilcih.^{8,9} Priporočen je presejalni program kot del opredeljenega nacionalnega programa za obvladovanje raka, da bi se izognili nekontroliranemu priložnostnemu presejanju.

LITERATURA SLEDENJA

- Chen YY, Huang TW, Chang H, et al. Optimal delivery of follow-up care following pulmonary lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016; 7: 29–34.
- Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 1112–1121.
- Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145: 75–81; discussion 81–72.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395–409.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv1–iv21.
- Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e437S–e454S.
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284: 228–243.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395–409.
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017; 72: 48–56.

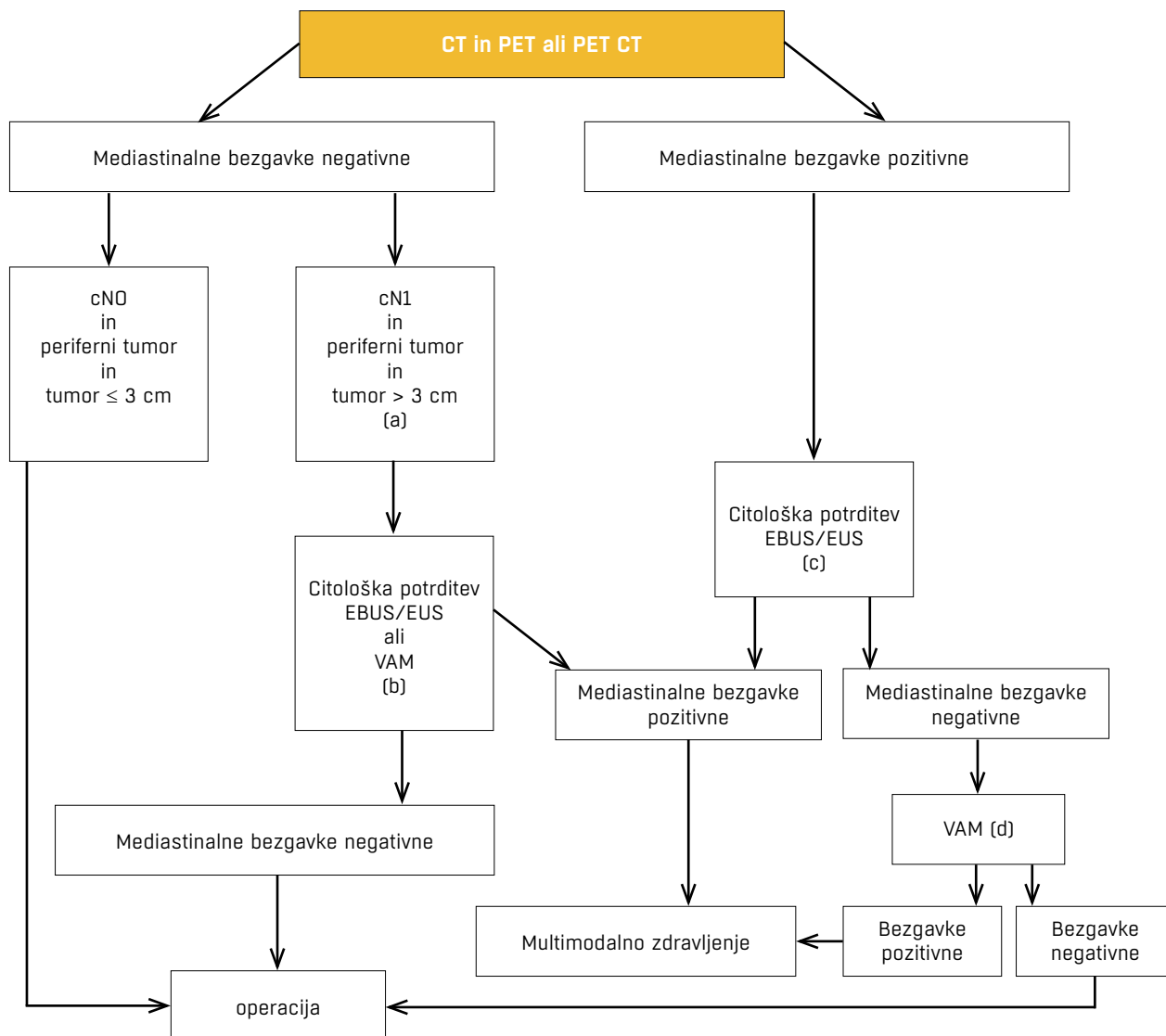
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

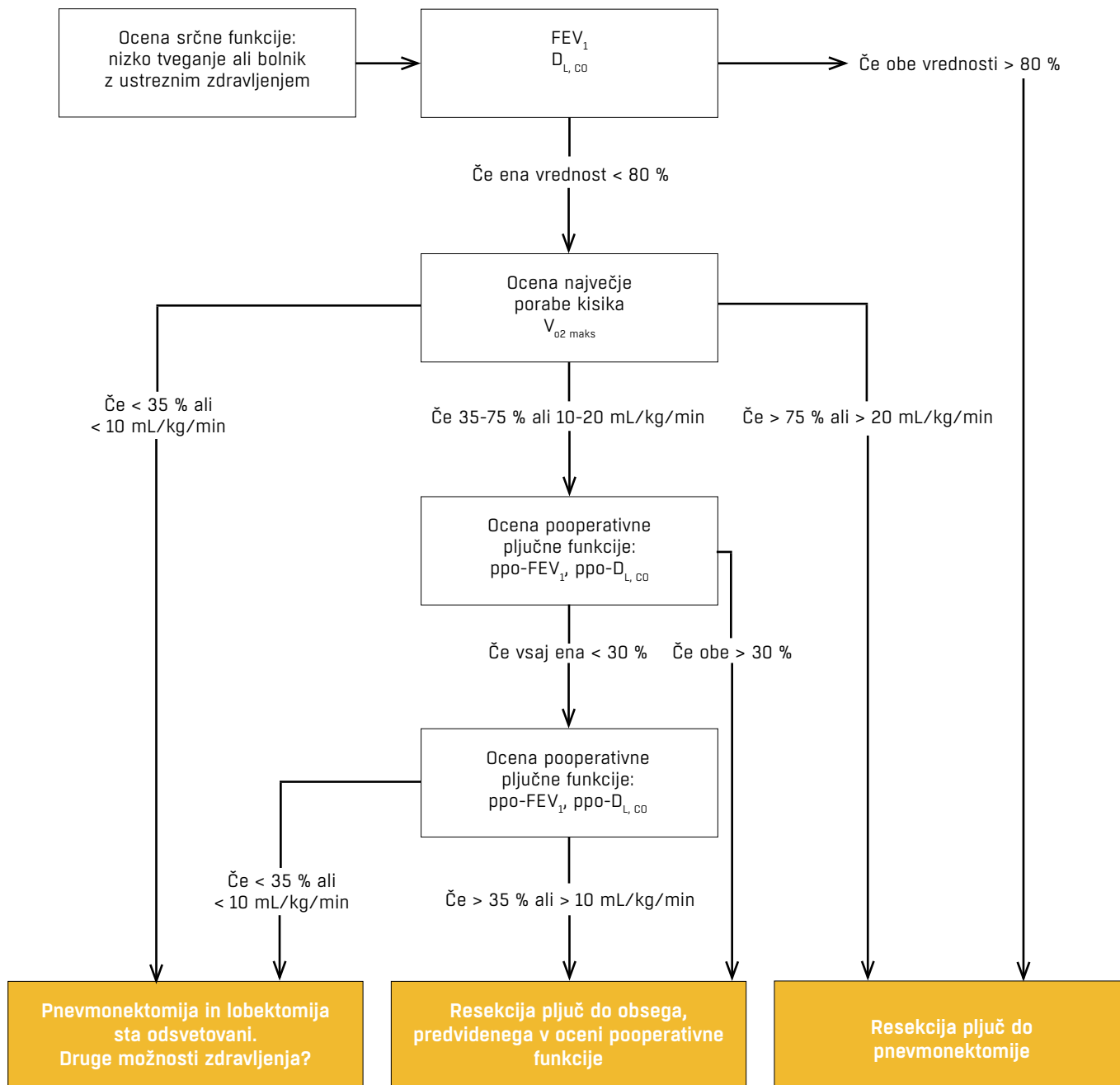
V. ALGORITMI

Algoritem 1: Diagnostika lokoregionalnih bezgavk pri bolnikih z NDPR.



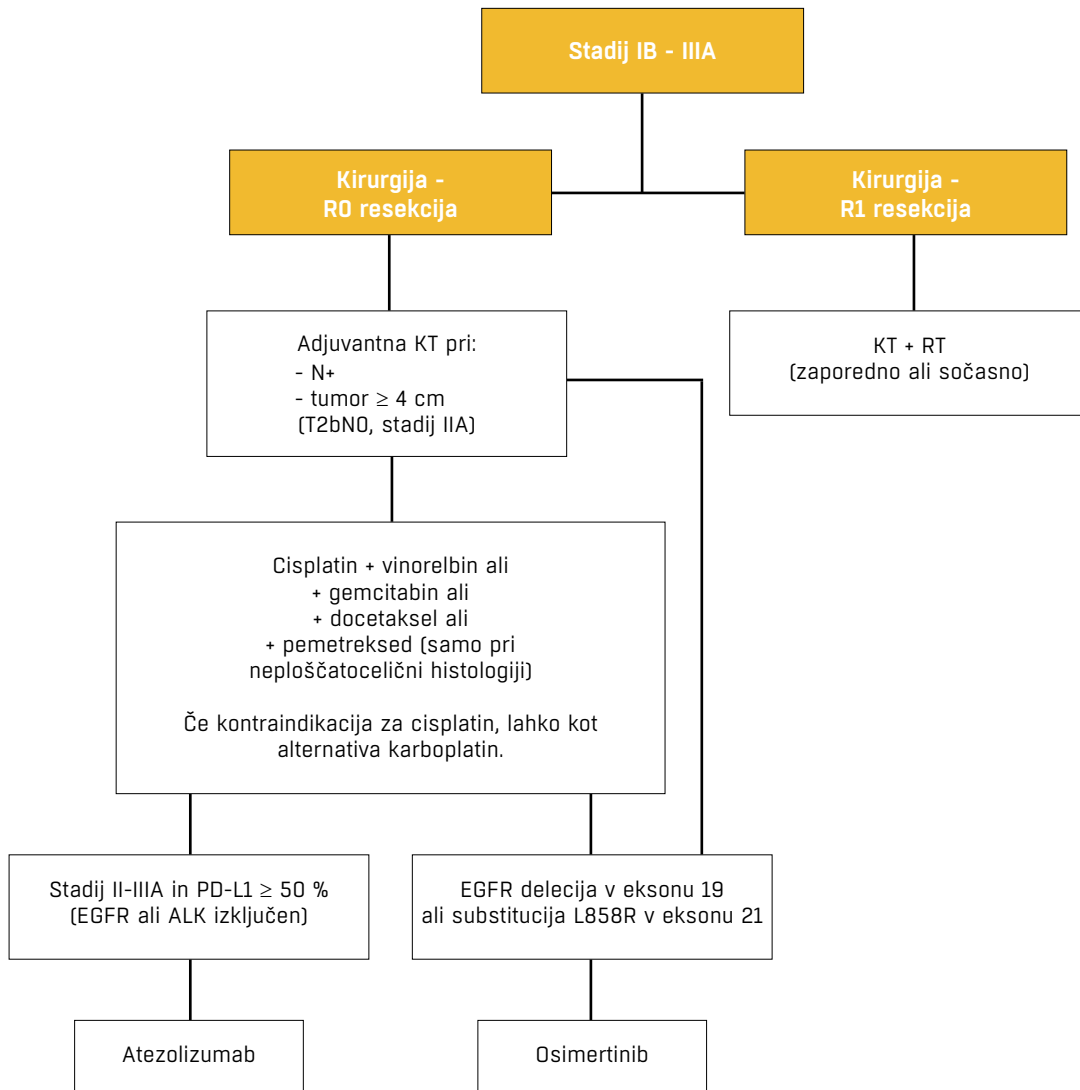
a) pri tumorjih > 3 cm (predvsem pri adenokarcinomih z visoko metabolno aktivnostjo) je potrebna invazivna diagnostika
 b) odvisno od lokalnega strokovnega znanja, da se upoštevajo minimalne zahteve za določitev stadija
 c) endoskopske tehnike so minimalno invazivne in so prva izbira, če je možnost za EBUS/EUS tankoigelno aspiracijo
 d) zaradi visoke prognostične napovedne vrednosti po ¹⁸F-FDG PET CT-pozitivnih ali po CT-povečanih mediastinalnih bezgavkah pri negativnem izvidu z EBUS/EUS se priporoča videoasistirana mediastinoskopija (VAM)

Algoritem 2: Ocena kardiorespiratorne rezerve pred resekcijo pri bolnikih s pljučnim tumorjem.

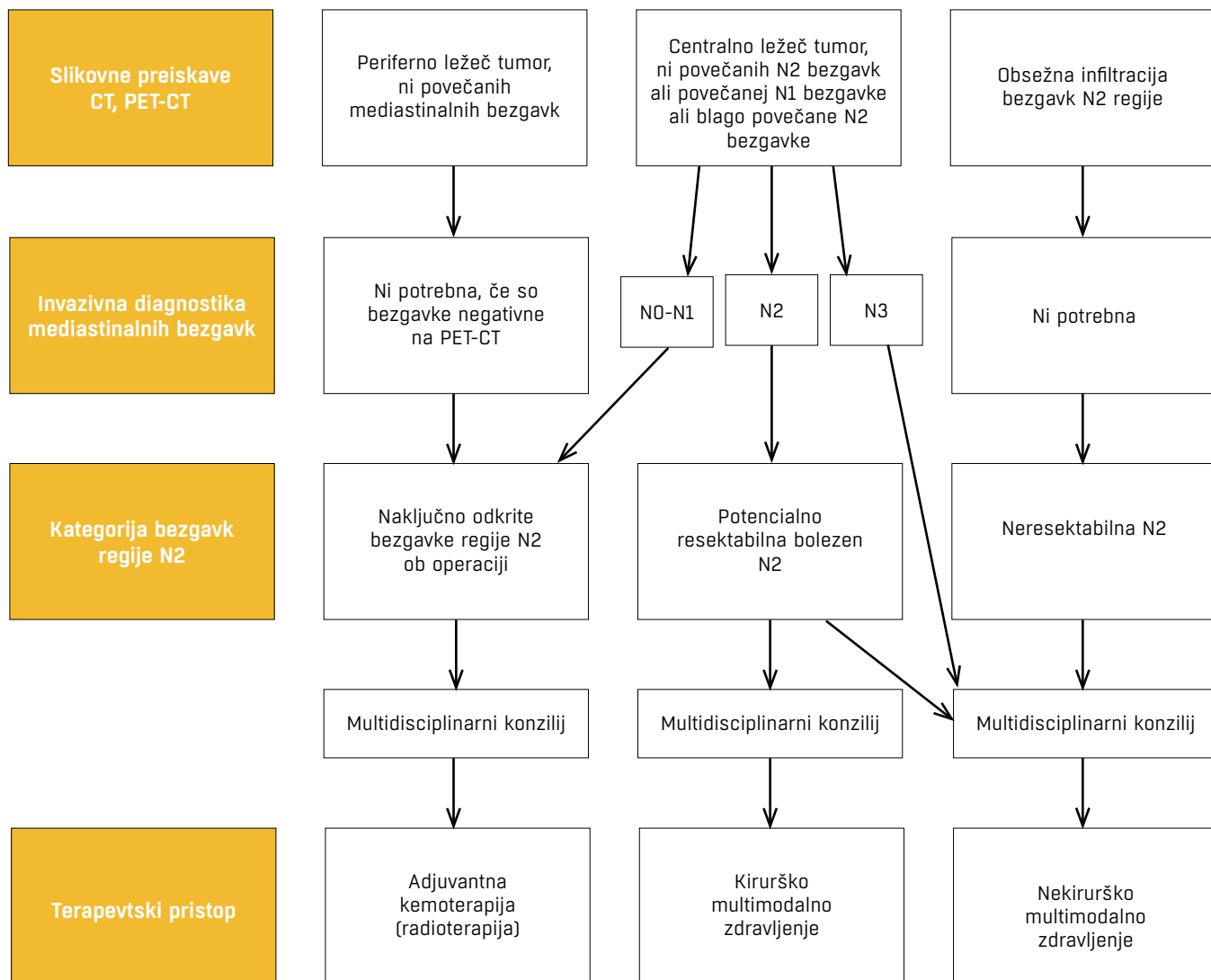


ppo: predvidena pooperativna vrednost; FEV₁: količina izdihanega zraka v prvi sekundi; D_{L,CO}: difuzijska kapaciteta pljuč za CO; V_{o2 maks}: največja poraba kisika

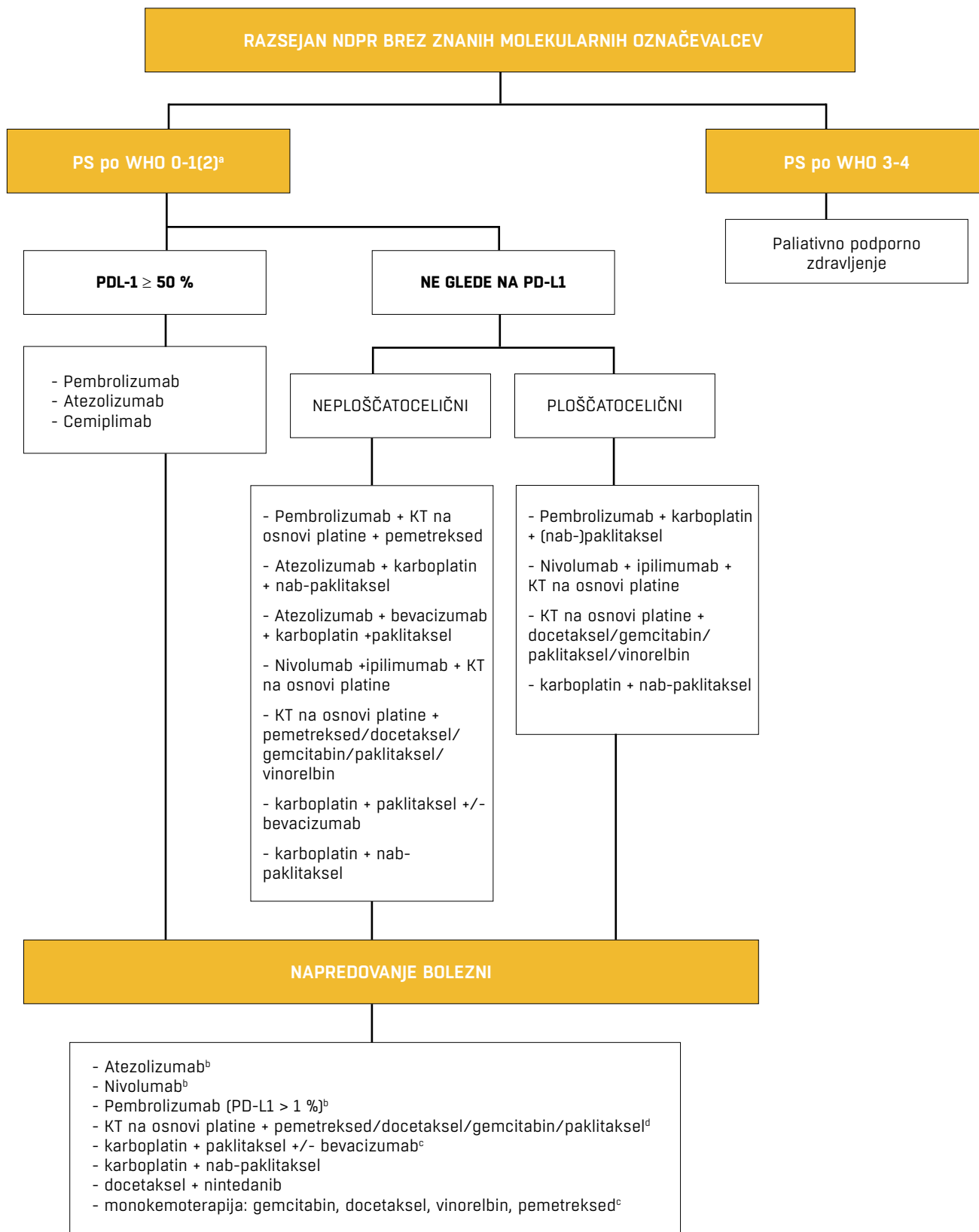
Algoritem 3: Obravnava bolnikov z lokalno omejenim NDPR.



Algoritem 4: Obravnava bolnikov z lokalno napredovalim NDPR.



Algoritem 5: Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev.



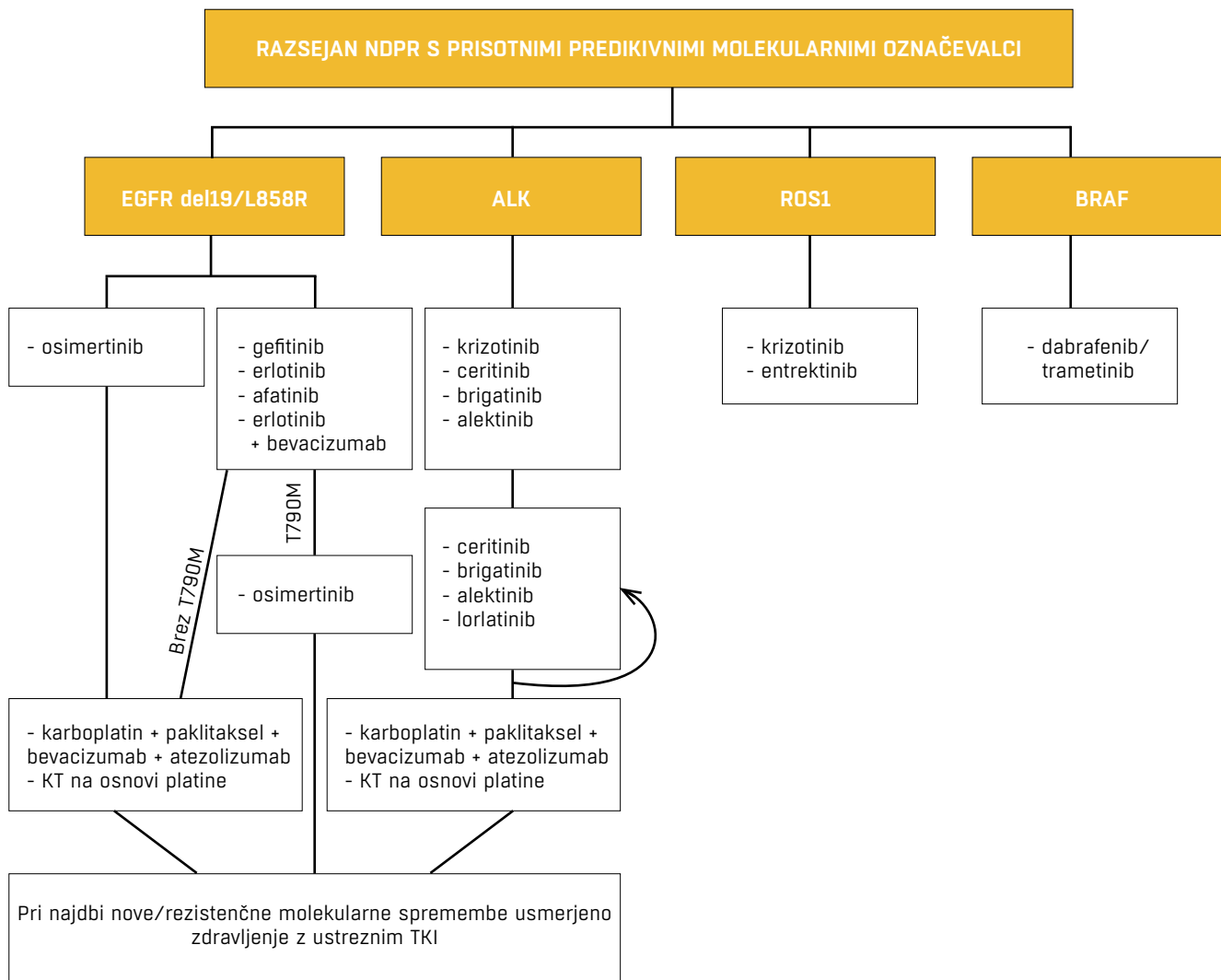
a) Bolniki s PS po WHO 2 niso bili vključeni v klinične raziskave. V odsotnosti kontraindikacij je treba skrbno pretehtati, ali je bolnik s PS po WHO 2 potencialni kandidat za navedene (predvsem kombinirane) sistemske terapije.

b) Če bolnik v prvem redu zdravljenja ni prejel ZINT.

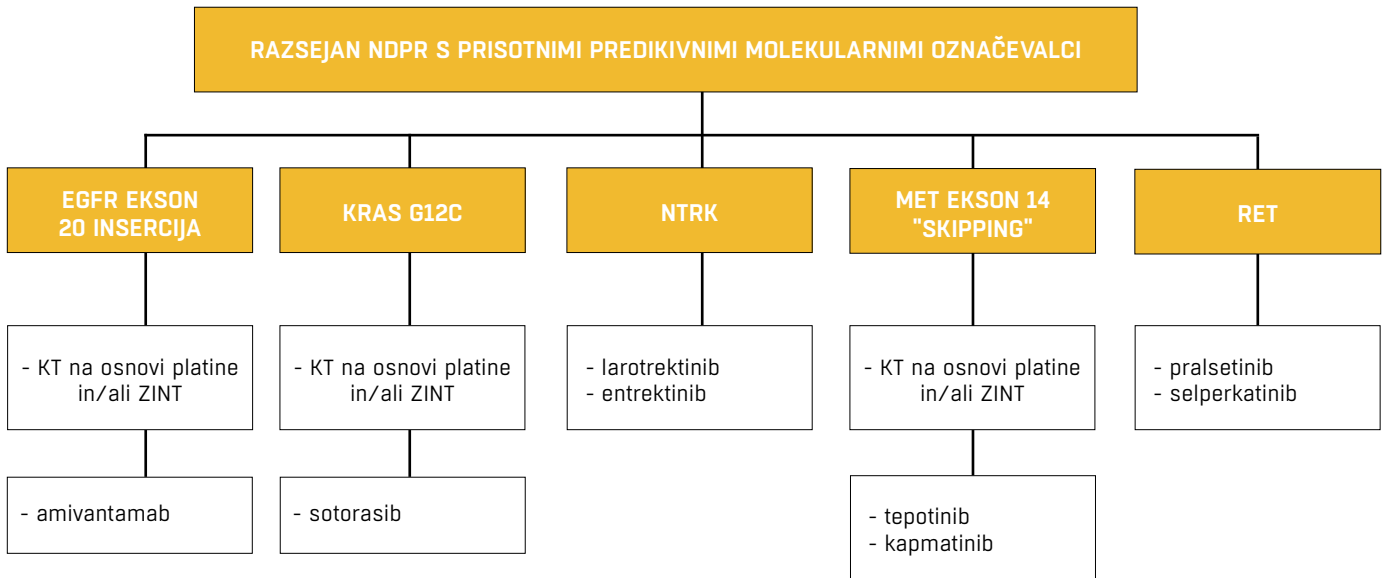
c) Samo za neploščatocelični NDPR.

d) Če splošno stanje zmogljivosti to dopušča in če bolnik v prvem redu zdravljenja ni prejel KT na osnovi platine.

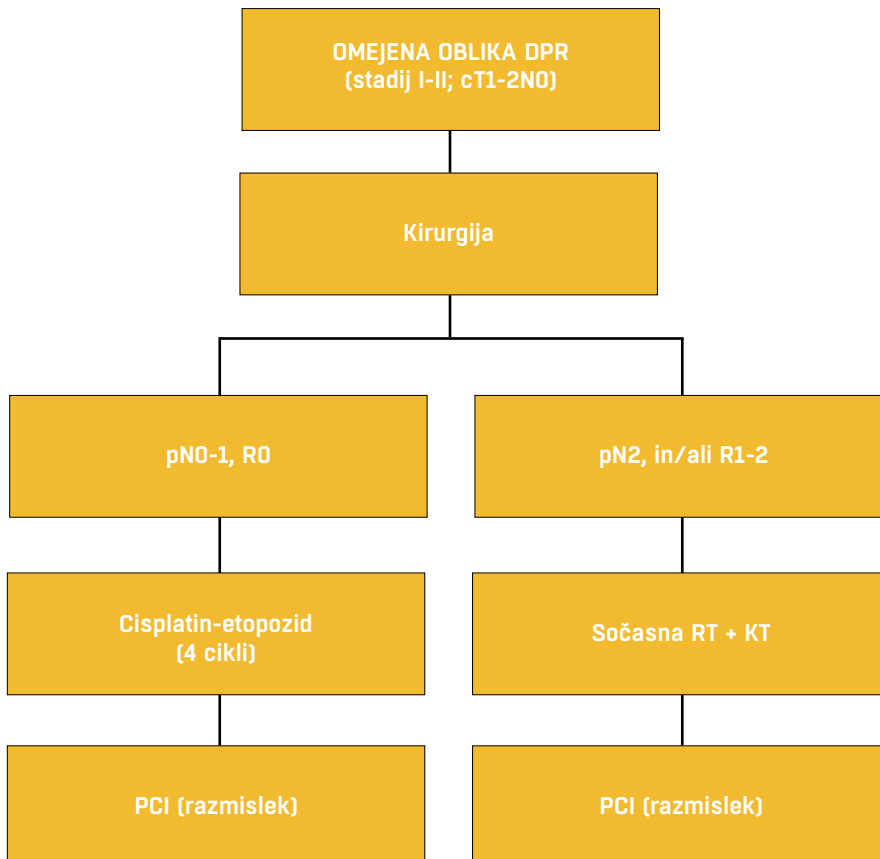
Algoritem 6a: Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci.



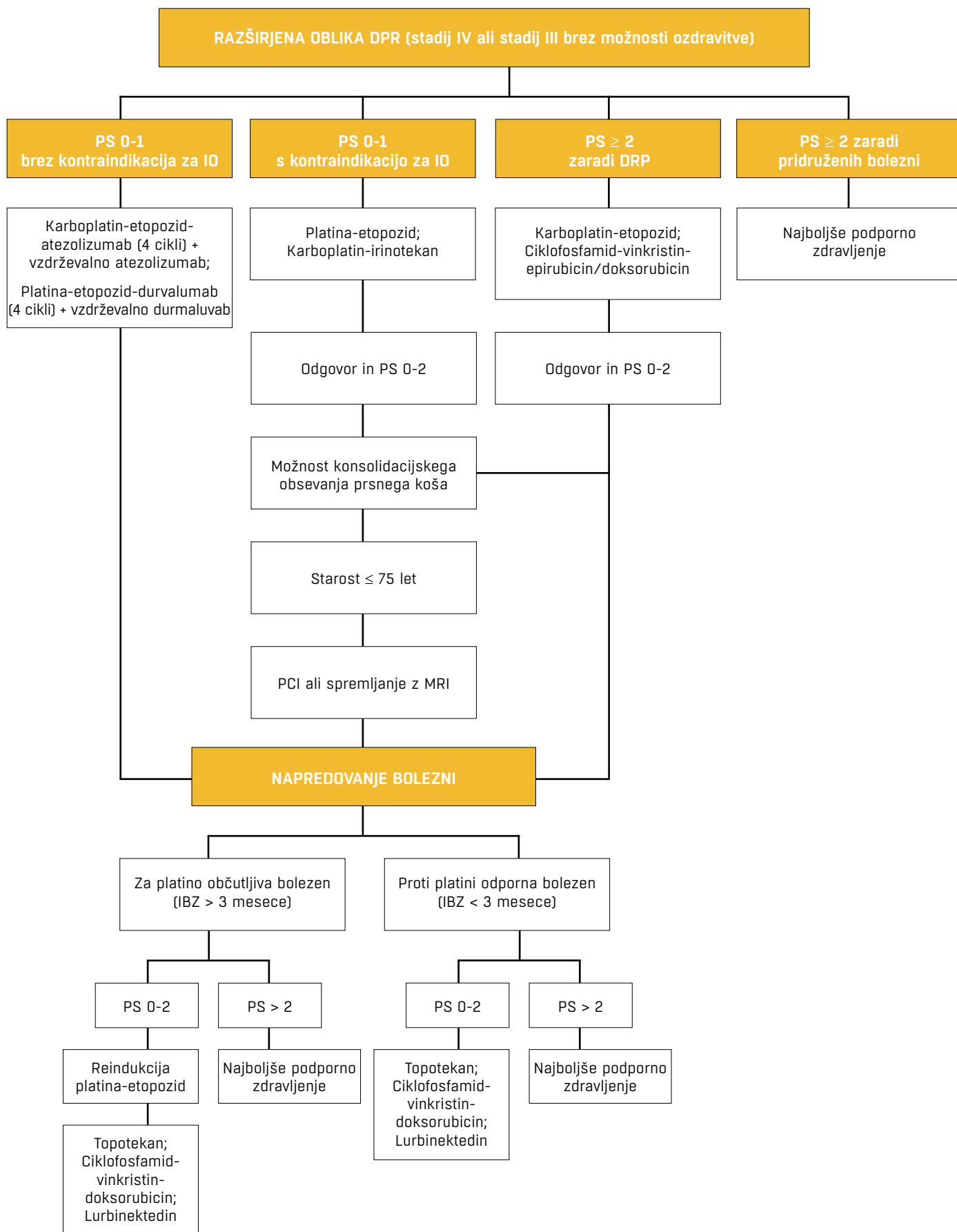
Algoritem 6b: Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci.



Algoritem 7: Zdravljenje omejene oblike DPR.



Algoritem 8: Sistemsko zdravljenje razširjenega DPR.



IBZ: Interval brez zdravljenja

Klinična korist



manjše tveganje za
napredovanje bolezni,
ponovitev bolezni ali smrt
v primerjavi s kombinacijo
R-CHOP.¹

Indikacija

POLIVY (polatuzumab vedotin) je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB).

DVCLB = difuzni velikocelični limfom B; R-CHOP = rituksimab + ciklofosfamid + doksorubicin + vinkristin + prednizon.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila POLIVY. Dostopano (19.12.2022) na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polyvy-epar-product-information_sl.pdf

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA POLIVY

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod „Poročanje o domnevnih neželenih učinkih“.

Ime zdravila: Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje in Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Kakovostna in količinska sestava: Polivy 30 mg. Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji ena mililitr vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina. Polatuzumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, sestavljen iz antimitotičnega sredstva monometil-avistatina E (MMAE), kovalentno konjugiranega na monoklonsko protiteleso, ki je usmerjeno proti CD79b. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Polivy je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHP) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB). Zdravilo Polivy je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic. **Odmerjanje in način uporabe:** **Difuzni velikocelični limfom B** **Predhodno nezdravljeni bolniki:** Priporočeni odmerek zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHP) v obdobju 6 ciklov. **Bolniki s ponovljeno boleznijo ali bolniki, neodzorni na zdravljenje:** Priporočeni odmerek zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom v trajanju 6 ciklov. **Način uporabe:** Zdravilo Polivy je namenjeno intravenski uporabi. Začetni odmerek zdravila Polivy je treba dati v 90-minutni intravenski infuziji. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po končani infuziji začetnega odmerka nadzorovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem in preobčutljivostnih reakcij. Če je bolnik prejšnje infundiranje dobro prenesel, je mogoče nadaljnje odmerke zdravila Polivy dati v 30-minutni infuziji, bolnika pa je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po končani infuziji. Zdravilo Polivy je treba rekonstituirati in razredčiti z upoštevanjem aseptičnega postopka in pod nadzorom zdravstvenega delavca. Treba ga aplikirati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji, opremljeni s sterilnim neprirogenim filtrom, ki malo veže beljakovine in s katetrom. Zdravilo Polivy se ne sme aplikirati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. **Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:** Zdravilo Polivy vsebuje citotoksično komponento, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protiteleso. Upoštevajte ustrezen postopek za ravanje in odstranjevanje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Mielosupresija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resni in hudi nevtropeniji in febrilni nevtropeniji že v prvem ciklu zdravljenja. Treba je razmisлити o profilaktični uporabi granulocitnega rastnega dejavnika (G-CSF), saj je bila med kliničnim razvojem zdravila potrebna njegova uporaba. Med uporabo zdravila Polivy se lahko pojavi tudi trombocitopenija ali anemija 3. ali 4. stopnje. Pred vsakim odmerkom zdravila Polivy je treba kontrolirati celotno krvno sliko. Pri bolnikih z nevtropenijo in/ali trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje je treba pretehtati opravljanje pogostejših laboratorijskih kontrol in/ali odložitve ali ukinitve uporabe zdravila Polivy. **Periferna nevropatija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o periferni nevropatiji že v prvem ciklu zdravljenja; tveganje se povečuje z zaporednimi odmerki. Bolnikom z že obstoječo periferno nevropatijo se nevropatija lahko poslabša. Bolnike je treba nadzorovati glede simptomov periferne nevropatije. Bolnikom, pri katerih se pojavi novonastala periferna nevropatija ali se poslabša obstoječa periferna nevropatija, bo morda treba odmerek zdravila Polivy odložiti, zmanjšati ali uporabo zdravila Polivy ukiniti. **Okužbe:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resnih, življenjsko ogrožajočih ali smrtnih okužbah, vključno z oportunističnimi okužbami. Poročali so tudi o ponovni aktivaciji latentnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati glede znakov bakterijskih, glivnih ali virusnih okužb; če se pojavijo znaki in simptomi okužbe, mora bolnik poiskati zdravniško pomoč. Razmisлити je treba o profilaksi z zdravili proti okužbam v celotnem obdobju zdravljenja z zdravilom Polivy. Zdravilo Polivy se ob prisotnosti aktivne hude okužbe ne sme aplikirati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resne okužbe, je treba ukiniti zdravilo Polivy in sočasno ukiniti uporabo. **Imunizacija:** Sočasno z zdravljenjem se bolnikom ne sme dajati živih in živih oslabljenih cepiv. **Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML):** Med zdravljenjem z zdravilom Polivy so poročali o pojavu PML. Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede novonastalih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih sprememb, ki nakazujejo na PML, oziroma glede poslabšanja takšnih sprememb. V primeru suma na PML je treba uporabo zdravila Polivy in morebitne sočasne kemoterapije odložiti, v primeru potrjene diagnoze pa ukiniti. **Sindrom razpada tumorja:** Bolniki z velikim tumorskim bremenom in hitro proliferirajočim tumorjem imajo lahko večje tveganje za sindrom razpada tumorja. Pred zdravljenjem z zdravilom Polivy je treba uporabiti ustrezne profilaktične ukrepe v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Polivy skrbno spremljati glede pojavnosti sindroma razpada tumorja. **Reakcije, povezane z infundiranjem:** Zdravilo Polivy lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, vključno s hudimi primeri. Zapoznele reakcije, povezane z infundiranjem, so se pojavile tudi 24 ur po prejemu zdravila Polivy. Pred zdravljenjem Polivy je treba aplikirati antihistaminik in antipiretik in skrbno spremljati bolnike ves čas infundiranja. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, infundiranje prekinite in ustrezno ravnajte oziroma zdravite. **Embrijo-fetalna toksičnost:** Glede na mehanizem delovanja in rezultate predkliničnih študij lahko pri nosečnicah uporabljenemu zdravilu Polivy škoduje plodu. Nosečnicam je treba svetovati glede tveganja za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 9 mesecev po zadnjem odmerku. Moškim, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku. **Pladnost:** Za moške, ki se bodo zdravili z zdravilom Polivy, je priporočljivo pred zdravljenjem shraniti seme. **Starejši bolniki:** Klinične študije z zdravilom Polivy niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko določili, ali se odzovejo drugače od mlajših bolnikov. **Hepatotoksičnost:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so se pojavili resni primeri hepatotoksičnosti. Predhodna bolezen jeter, izhodiščno zvišani jetrni encimi in uporaba sočasnih zdravil lahko tveganje povečajo. Kontrolirati je treba raven jetrnih encimov in bilirubina. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Namenskih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil s polatuzumabom vedotinom pri človeku niso izvedli. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralcem CYP3A4 je potrebna previdnost. Bolnike, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A4, je treba skrbneje nadzorovati glede znakov toksičnosti. Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE. Sočasna uporaba polatuzumaba vedotina ne vpliva na farmakokinetiko rituksimaba, bendamustina, ciklofosfamida in doksorubicina. **Neželeni učinki:** Seznan neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy v kliničnih preskušanjih: Zelo pogosti: pljučnica, okužba zgornjih dihal, febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, periferna nevropatija, kašelj, diareja, navzea, zaprtost, bruhanje, mukozitis, bolečine v trebuhu, alopecija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija, zmanjšanje telesne mase in z infundiranjem povezana reakcija. Pogosti: sepsa, okužba s herpesvirusom, okužba s citomegalovirusom, okužba s ešil, limfopenija, pancitopenija, hipokalcemija, hipotalbinemija, omotica, pnevmonitis, dispneja, stenoza, okužbe kože, izpuščaj, suha koža, artralgija, maligija, periferni edem, mrzlica, zvišanje transaminaz, zvišanje lipaze in hipofosfatemija. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omočga namerč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana. Tel.: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@zjzmp.si, spletna stran: www.zjzmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 1.0/22

Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila (urednici Maja Ebert Moltara, Marjana Bernot)

prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

»Lajšati trpljenje je božansko delo!«

Če parafraziram znan latinski rek »Sedare dolorem opus divinum est« (Lajšati bolečino je božansko delo), lahko v tem kratkem stavku povzamem vsebino, pomen in pomembnost publikacije »Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila«. Pomen lajšanja trpljenja ne potrebuje utemeljitve, saj je to jasno vsakomur od nas. Strah pred trpljenjem, čeprav ga vsi ne priznajo, vodi v iskanje bližnjic, ki velikokrat prinesejo še več trpljenja in hudo družbeno, etično in moralno zmedo. Zato je iskanje takih bližnjic verjetno še bolj prisotno v okoljih, kjer lajšanje trpljenja (paliativna oskrba) ni urejeno in dostopno.

Napredek medicine je neverjeten, seveda so tako strokovnjaki kot laiki bolj seznanjeni z napredkom pri specifičnih terapevtskih ukrepih za posamezne bolezni, ki bolezen pozdravijo ali zazdravijo ter tako podaljšujejo življenje. Mnogo manj pa so seznanjeni z napredkom pri lajšanju trpljenja, paliativni oskrbi. Čeprav gre za božansko delo, področje paliativne oskrbe za strokovnjake ni najbolj privlačno. Iz svojih dolgoletnih izkušenj lahko povem, da gre za daleč najkompleksnejši in najtežji del oskrbe bolnika tako s strokovnega kot etičnega vidika. Je tudi izredno naporno. Zato je izobraževanje na tem področju zelo pomembno, obenem pa je znanje edino orožje proti strahu, ki strokovnjake odvrača od tega področja. Pričujoča publikacija zapolnjuje v slovenskem prostoru ravno vrzel v tem znanju in upam, da bo vplivala na večjo dostopnost strokovno podkovane paliativne oskrbe našim bolnikom in njihovim skrbnikom. Seveda sama publikacija za to ne bo dovolj, področje je treba kadrovske in prostorsko okrepiti ter ustrezno opremiti. Tudi te pomembne elemente implementacije paliativne oskrbe so avtorji v publikaciji jasno definirali. Pionirji na tem področju v našem prostoru, ki so in ki z entuziazmom to področje negujejo, so dosegli pomembne uspehe, vendar je pomembno, da naša družba to bistveno bolj podpre, saj gre za zagotavljanje temeljnih človekovih pravic. Medicina je le del celotne paliativne oskrbe.

V obsežnem prvem splošnem delu publikacije »Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila« avtorji natančno opredelijo definicije in temeljne pojme v paliativni oskrbi, tako pri obravnavi bolnika kot njegovih bližnjih. Opredelijo organizacijski model paliativne oskrbe v Sloveniji s poudarkom na timskem delu. Posebej bi rad izpostavil poglavje »Izobraževanje v paliativni oskrbi«. Ker je znanje osnova uspešnih ukrepov na kateremkoli področju, je absurdno hudo pomanjkanje formalnih izobraževanj iz paliativne oskrbe v slovenskem prostoru. Navedena so neformalna izobraževanja, ki potekajo, in čestitam vsem, ki jih izvajajo. Vem, kako težko je

bilo uvesti nekaj ur izobraževanja iz paliativne oskrbe v kurikulum kliničnih specializacij. Nedvomno je ravno izobraževanje tisto, ki bi dolgoročno najbolj koristilo razvoju paliativne oskrbe pri nas.

Vse znanje v medicini temelji na z dokazi podprtih dognanjih v kliničnih raziskavah. Enako velja za paliativno oskrbo. Znanje krepimo prek kliničnih raziskav in pri tem nas v Sloveniji čakajo pomembni izzivi pri izvajanju in sodelovanju v kliničnih raziskavah paliativne oskrbe. Prvi splošni del publikacije avtorji zaključujejo s prikazom kadrovske in prostorske potreb ter opreme za zagotavljanje paliativne oskrbe prebivalcem Slovenije. Prav tako predlagajo kazalnike kakovosti, s katerimi bi spremljali uspešnost implementacije paliativne oskrbe v praksi.

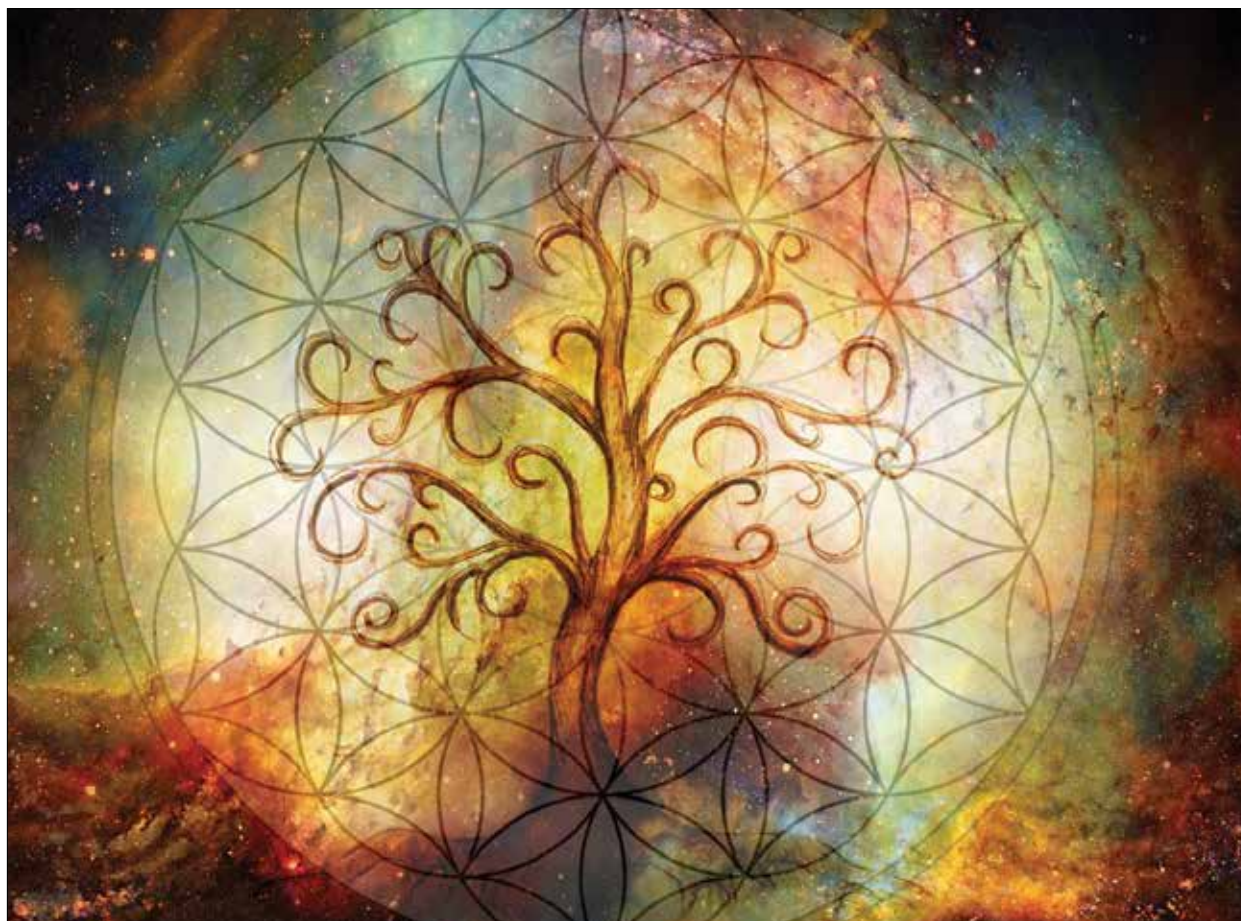
V drugem, obsežnejšem delu publikacije, »Priporočila za obvladovanje simptomov«, avtorji podajajo najsodobnejše, z dokazi podprte ukrepe za obvladovanje simptomov pri bolnikih z rakom v paliativni oskrbi, poleg bolečine še desetih drugih. Poleg tega v posebnih poglavjih obravnavajo prehransko podporo, žalovanje, kanabinoide in paliativno sedacijo. Pri prehranski podpori, kjer v praksi velikokrat srečujemo bolj čustveno obarvane odločitve tako strokovnjakov kot skrbnikov, ki dokazano trpečim bolnikom bolj škodijo kot koristijo, opredeljujejo smiselnost in načine prehranske podpore v skladu s fazami poteka oskrbe bolnika v paliativni oskrbi. V poglavju o žalovanju je prikazan pomen oskrbe žalujočih kot del celostne paliativne oskrbe. Posebnega poglavja o kanabinoidih pričujoča publikacija niti ne bi potrebovala, saj so ti vključeni v terapevtske ukrepe pri obravnavi posameznih simptomov. Pa vendar menim, da je nujno potrebno, da je to poglavje v vsem svojem širokem obsegu v publikacijo vključeno glede na kanabinoidofilijo in kanabinidofobijo v naši javnosti, medijih in politiki. Kritičnemu bralcu je postavljen kontekst realnosti o mitih in resnicah o konoplji tudi s citirano obsežno literaturo za tiste, ki jih to še bolj zanima. Na koncu se želim dotakniti paliativne sedacije, ki je v poglavju »Paliativna sedacija« v vseh vidikih jasno prikazana kot integralni del paliativne oskrbe. Tako strokovna kot naša laična javnost o tem nista oziroma sta le nerealno informirani. S poglavjem »Paliativna sedacija«, kjer so vsi postopki, indikacije ter drugi vidiki v zvezi s paliativno sedacijo jasno prikazani, je zaokrožena celotna slika lajšanja trpljenja, zato menim, da je nujno, da vse razprave o evtanaziji počakajo na čas, ko bo paliativna oskrba v celoti, vključno s paliativno sedacijo, del oskrbe naših bolnikov v praksi.

Ob izdaji te pomembne publikacije – učbenika o lajšanju trpljenja – čestitam urednicama, vsem avtorjem in vsem drugim, ki so pri nastajanju te publikacije sodelovali. Priporočam jo vsem strokovnjakom, ne samo z medicinskega področja, ki bolnike z rakom

obravnavajo. Koristila bo kot učbenik za vse klinične specializacije, s časom seveda s posodobitvami v skladu z novimi dognanji na tem področju.

Kot obvezno čtivo (vsaj prvi splošni del ter poglavja »Kanabinoidi« in »Paliativna sedacija« v drugem delu) ga priporočam vsem strokovnjakom, laikom in politikom, ki so zadolženi za umestitev

paliativne oskrbe v vsakodnevno prakso v naš slovenski prostor. S tem znanjem se bo izoblikovalo spoznanje o nujnosti umestitve organizirane paliativne oskrbe za naše prebivalce, obenem pa bodo tako podprte odločitve v korist trpečim bolnikom in njihovim skrbnikom.



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

PALIATIVNA OSKRBA ODRASLIH BOLNIKOV Z RAKOM V SLOVENIJI

Temeljni pojmi in priporočila

In memoriam



Prof. dr. Zvonimir Rudolf, dr. med.

1949 – 2023

Z veliko žalostjo smo se poslovili od dolgoletnega sodelavca, direktorja, univerzitetnega profesorja, mentorja, učitelja, urednika, raziskovalca, avtorja, recenzenta, kulturnika, stanovskega kolega in prijatelja prof. dr. Zvonimirja Rudolfa. Mlajši sodelavci so profesorja poznali predvsem v vlogi učitelja na Medicinski fakulteti in nekdanjega generalnega direktorja Onkološkega inštituta, dolgoletni sodelavci pa so „Zvoneta“ poznali tudi osebno. Prav vsi, ki smo s profesorjem prišli v stik, pa se zavedamo pomembne vodstvene, znanstvene, strokovne in pedagoške vloge, ki jo je imel in pustil na področju onkologije v slovenskem prostoru.

Profesor Rudolf se je rodil 25. junija 1949 v Mariboru. Po osnovnem šolanju in gimnaziji se je vpisal na Medicinsko fakulteto v Ljubljani, kjer je diplomiral leta 1975. Po stažu in odsluženem vojaškem roku se je leta 1976 zaposlil na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OI), kjer je deloval polnih 38 let, do upokojitve leta 2014.

Zgodnje strokovno-raziskovalno delo nosi pečat njegovega mentorja prof. dr. Stojana Plesničarja, ki ga je usmerjal že od študentskih let, ko je za svojo zgledno koncipirano in publicirano študijo razvoja limfoidnih celic v timusu podganjega fetusa leta 1974 prejel Prešernovo nagrado za študente. Raziskovalno delo je nadaljeval na OI in prvo samostojno delo objavil že leta 1978.

Dokončno se je zavezal onkologiji, ko se je odločil za specializacijo iz Onkologije in radioterapije, ki jo je zaključil leta 1982. O ionizirajočem sevanju je menil: „Radioaktivno sevanje je kovanec z dvema zelo različnima obrazoma, saj je istočasno lahko vir bolezni in pot do ozdravitve“. In: „Morda se moramo radioaktivnemu sevanju danes celo zahvaliti, da smo takšni, kot smo. Nekateri namreč menijo, da je sevanje eden od dejavnikov pri poganjanju evolucije s spodbujanjem mutacij v organizmih in posledičnim razvojem novih življenjskih oblik, katerega končni rezultat je prav človek, z vsemi svojimi odlikami in slabostmi.“ (Dnevnik, 2006)

Istočasno s specialističnim izpitom je leta 1982 zaključil tudi znanstveni magistririj. Že tri leta pozneje, leta 1985, je kot 2293. doktorski študent Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani pridobil naziv doktorja znanosti. Leta 1979 se je strokovno in znan-

stveno usmeril v ožje področje zdravljenja malignega melanoma in prevzel nekirurško obravnavo in spremljanje bolnikov na OI. Bil je eden prvih, ki se je v Sloveniji ukvarjal z zdravljenjem z imunoterapijo. Področje malignega melanoma ga je zaposlovalo skoraj štiri desetletja, raziskovalno še tudi po upokojitvi. Skupno je objavil 65 strokovnih in znanstvenih prispevkov, ponaša se z več kot dva tisoč čistimi citati. Med letoma 1997 in 2014 je aktivno sodeloval v dveh raziskovalnih programih ARRS in 21 projektih ARRS, od katerih je bil pri dveh nosilec: Protitelesa proti proteinu p53 in p53 v serumu bolnikov z malignimi tumorji (1998–2001) in Adjuvantno zdravljenje bolnikov z malignim melanomom stadijev IIB,C z interferonom alfa-2A (2002–2005). Poleg imunološkega zdravljenja je bilo eno izmed njegovih pomembnejših področij raziskovanja tudi zdravljenje z elektrokemoterapijo, ki ga je skupaj s prof. Gregorjem Seršo in sodelavci na OI uspešno uvedel konec preteklega stoletja. Bil je prvi, ki je izvedel elektrokemoterapevtsko zdravljenje pri bolniku z melanomom in o tem poročal že leta 1995. Vsi pregledni članki s področja elektrokemoterapije citirajo prof. Rudolfa kot enega izmed pionirjev tega zdravljenja.

Že v zgodnjih letih je deloval kot koordinator usmerjenega raziskovalnega programa Onkologija pri Raziskovalni skupnosti Slovenije in kot urednik revije Radiologia Jugoslavia (1982–1991). V 90. letih je bil član uredniškega odbora Zdravniškega vestnika (1990–1997) in ugledne revije Jama – slovenska tiskana izdaja (1993–1999), nato pa 13 let (2002–2009 in 2012–2016) vodil uredništvo revije Onkologija.

S pedagoškim delom se je začel spogledovati že kot študent, ko je deloval kot demonstrator pri vajah iz patološke morfologije. Na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani je začel pedagoško delo leta 1984, ko je bil habilitiran v naziv asistenta, pozneje pa v naziv docenta in leta 1997 imenovan za rednega profesorja za področje Onkologija. Vodenje Katedre za onkologijo je prevzel od prof. dr. Stojana Plesničarja leta 1996 in opravljal funkcijo predstojnika do leta 2013. Polnih 17 let je bil prof. Rudolf sinonim predmeta Onkologija za študente medicine. Izraz „imamo Rudolfa“ je bil udomačen na hodnikih MF. Ob dodiplomskem poučevanju je

pomembno prispeval k vzgoji strokovnjakov tudi na podiplomski ravni. Njegovi mentoriranci so danes vodilni strokovnjaki na svojih področjih. V letih 1992–2002 je bil mentor petim mladim raziskovalcem in mentor pri treh zaključenih znanstvenih magistrskih. Pod njegovim mentorstvom so uspešno zaključili doktorate znanosti prof. dr. Igor Kocjančič, prof. dr. Barbara Jezeršek Novakovič, prof. dr. Igor Bartenjev, prof. dr. Petar Stefanovski, prof. dr. Janja Ocvirk, doc. dr. Cvetka Bilban-Jakopin, prof. dr. Primož Strojjan, višji znanstveni sodelavec dr. Srdjan Novaković in prof. dr. Borut Štabuc. Tudi po upokojitvi 2014 je še naprej pedagoško pogodbeno deloval na Katedri za onkologijo lju-bljanske Medicinske fakultete vse do konca leta 2021.

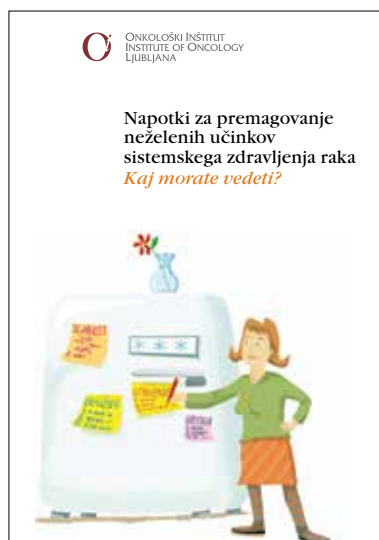
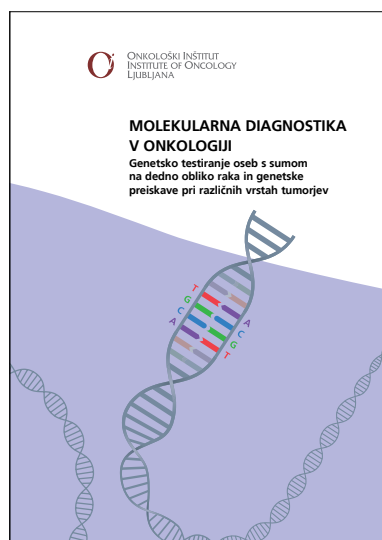
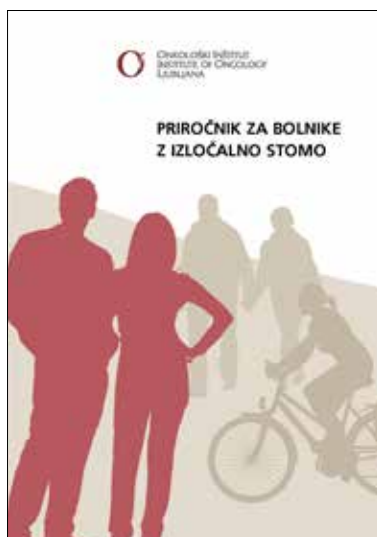
Najpomembnejši del zapuščine prof. Rudolfa pa je vtkan v zgodovino OI, kjer je več let deloval kot vršilec dolžnosti generalnega direktorja, tri mandate pa je bil generalni direktor institucije (1986–1991, 1995–1999 in 2003–2007) ter pozneje svetovalec direktorja. To so bili skrajno turbulentni časi za ustanovo in vse njene zaposlene. Spopadal se je ne samo z dotrajanimi prostori in opremo, temveč tudi – z današnje perspektive – nedoumljivimi problemi, povezanimi z zagotavljanjem denarja za izplačilo osebnih dohodkov zaposlenim ipd. In bil je uspešen. Bil je ta, ki je s takratnim ministrom za zdravstvo leta 1997 položil prvi gradbeni kamen bodoče nove bolnišnice. Prav dolgotrajna gradnja ga je spodbudila k tretji kandidaturi za direktorja: kot direktor je leta 2007 izvedel začetne selitve iz nekdanje „konjušnice“ v nove prostore. Boril se je za povečanje števila linearnih pospeševalnikov in prenovu TRT. Že v tistem času je zagovarjal idejo o dodatnem radioterapevtskem centru v UKC Maribor. Kljub težkim razmeram se je s sodelavci uspešno boril za najboljšo možno obravnavo in zdravljenje onkoloških bolnikov na OI in v Sloveniji, kar se je kazalo tudi v merljivem napredku vsakoletne preživetvene statistike bolnikov z rakom v Sloveniji.

Vendar prof. Rudolf ni bil samo zdravnik, raziskovalec, učitelj in direktor. Mnogi morda ne vedo, da je bil tudi velik ljubitelj glasbe. Od ustanovitve pred skoraj 40 leti je igral čelo v zdravniški glasbeni komorni skupini PRO MEDICO. Poleg številnih priložnostnih koncertov bodo predvsem ostali v spominu letni junijski koncerti v cerkvi sv. Jakoba in vsakoletni decembrski nastopi na Plečnikovem memorialnem sestanku v dvorani Slovenske filharmonije. Kot je ljubil glasbo, je imel rad tudi iskrič pogovor. Spominjali se ga bomo kot široko razgledanega, prijetnega in dobrohotnega sgovornika, ki je rad pozabljal slabo in bil usmerjen v prihodnost. Znal je svetovati, in kadar je bilo treba, prevzeti pobudo. Nabor njegovih konjičkov in zanimanj je bil širok, kar je samo po sebi dajalo širino njegovim razmišljanjem in osebnosti.

Zelo težko je v nekaj besedah strniti bogato življenjsko pot prof. Rudolfa. Pustil je neizbrisen pečat na generacijah študentov, številnih sodelavcih, stanovskih kolegi in prijateljih. Pomembno je prispeval k razvoju onkologije in OI, ki se danes uvršča med vrhunske zdravstvene, raziskovalne in pedagoške ustanove za zdravljenje raka v širšem evropskem prostoru. Njegova zapuščina v vseh nas živi naprej. Dragi profesor, Rudolf, Zvone, pogrešali vas bomo. In nikoli vas ne bomo pozabili.

*Nisi se izgubil kot zven
v tihoto, nisi odšel v nič in pozabo;
po tebi merim stvarjem pomen
in tvojo pesem skušam peti za tabo.
(T. Pavček).*

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



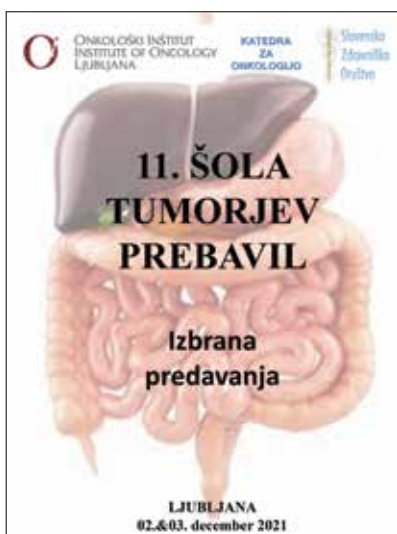
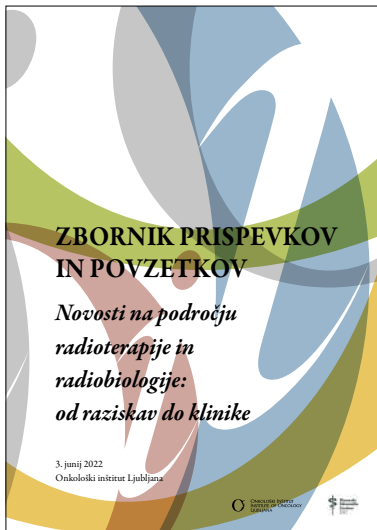
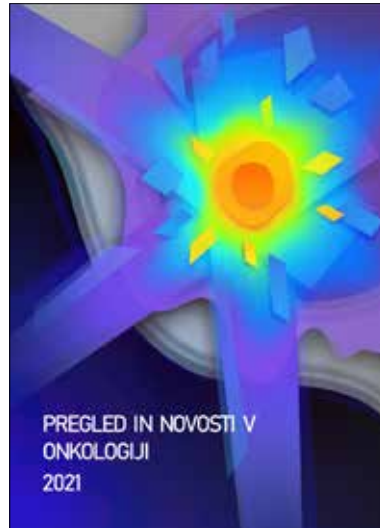
PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije



PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

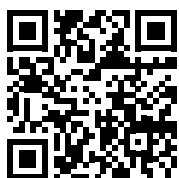
Strokovna knjižnica za onkologijo

ČITALNICA

8 čitalniških mest,
5.700 knjig,
7.000 e-revij

SEJNA SOBA

multimedijsko
podprta, za
12 udeležencev



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

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVIŠTE BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD!

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN ŠE VEČ

vsak dan
Verzenio
abemaciclib
dvakrat na dan

Od 24.3.2023 na Pozitivni listi zdravil P100* tudi za adjuvantno zdravljenje HR+, HER2- zgodnjega raka dojke²

**DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE**

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA: Verzenio 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – Luteinizirajoče Hormone-Releasing Hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmernik in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenio mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. **Zdravilo Verzenio v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenio, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenio je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejele abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z anti-diaroički, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgezija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska trombotična, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. **Datum zadnje revizije besedila:** 26.1.2023. **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio, zadnja odobrena verzija. 2. ZZS, Spremembe liste zdravil_2023_03_07

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

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

PP-AL-SI-0186, 9.3.2023, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitve kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja v vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinarni 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 ter tudi socialne in etične probleme.

Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana (www.onko-i.si/onkologija). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

V skladu z Nacionalno strategijo odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji revija Onkologija podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov. Odprti podatki so dragocen potencial za nadaljnjo rabo in omogočajo preverjanje ter ponovljivost znanstvenih sklepov. Objava lastnih podatkov je priporočljiva, vendar se zanjo odloča vsak avtor sam. Uredništvo revije avtorjem omogoča tehnično podporo pri shranjevanju podatkov v repozitoriju DIRROS. V kolikor so podatki občutljive narave (varovanje intelektualne lastnine oz. ne razkrivanja ogroženih skupin ipd.), so mogoče tudi druge oblike dostopa/zaščite: anonimizacija, kontroliran in reguliran dostop. Zbirka podatkov dobi svoj kataložni zapis v COBISSu, svojo tipologijo (2.20 - zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus) ter stalni identifikator DOI. Avtorji raziskovalnih podatkov pri tem obdržijo materialne avtorske pravice.

Avtor za objavo raziskovalnih podatkov lahko po svoji presoji izbira tudi med vsemi drugimi primernimi repozitoriji. Obsežen seznam je dosegljiv na spletnih straneh Registra repozitorijev raziskovalnih podatkov (www.re3data.org). Če svojih podatkov avtor ne želi objaviti v podatkovnih repozitorijih, ti pa so potrebni pri preverjanju znanstvenih sklepov prispevka, mora te podatke pri predložitvi prispevka uredništvu oddati dodatno. Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

Honorarji avtorjev in stroški objave

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovensčini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami (1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE bazi) - www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12-16.

- Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. *Radiol Oncol* 2022;56(4):409-419.

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract*. 2001; 50: 589–594.

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.

- članek v reviji z več kot šest avtorji

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

- Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol*. 2022; 168:256-264.

- Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(4):655-665.

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe*. 1998; 2: 8–10.

- članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *Br Med J*. 2001;322: 27–8.

- članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl 2):275–82.

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23(Suppl 2):89–97.

- članek, objavljen v elektronski obliki, pred njegovo tiskano verzijo (angl. ahead of the print)
- Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.
- knjiga z enim avtorjem
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- knjiga z dvema ali več avtorji
- Priimek avtorja, Začetnica imena in Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Pears R, Shields G. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
- knjiga z več kot šest avtorji
- Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.
- Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
- knjiga z enim ali več uredniki
- Priimek avtorja, Začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Eden J, ur. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
- Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review: a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
- knjiga, katere avtor je organizacija
- Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.
- prispevek ali poglavje v knjigi
- Priimek avtorja poglavja, Začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), Začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka ali številka poglavja (Pogl.).
- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999:32-36.
- Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020:49-56.
- prispevek iz zbornika
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022:32-6.
- Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017:7-11.
- konferenčni zbornik
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2021.
- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford; 2002:76.
- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182-91.
- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: Univerza, Fakulteta; Leto izida ali objave.
- Kraje M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
- slovarji
- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)
- Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: Izdajatelj/Glasilo in številka; Leto izida ali objave.
- Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.
- spletne strani
- Avtorstvo ali vir, Leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. (Datum posodobitve, če je na voljo) [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13. 8. 2016]. Dostopno na: <http://www.equatornetwork.org/>.

- e-knjiga

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.

- Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

- Hočevar M, Strojjan P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: doi:10.25670/oi-2018-001m.

- zbirka podatkov

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. [pridobljeno 29.1.2020]. Dostopno na: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>.

Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

ZDRAVILO BAVENCIO JE INDICIRANO¹

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo katerikoli domnevni neželeni učinki zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, december 2022.



SH-AVE-00002, 02/2023

Skratšani povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli domnevni neželeni učinki zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih

učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželeni učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatriemija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: december 2022

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevni neželeni učinki lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

ONIVYDE: IZDELAN POSEBEJ ZA BOJ PROTI RAKU TREBUŠNE SLINAVKE

ONIVYDE pegylyated liposomal je odobren za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.¹

Zdravilo ni bilo preizkušano pri otrocih, mlajših od 18 let, in je indicirano le za odrasle.

ONIVYDE VSEBUJE PEGILIRANE LIPOSOME Z IRINOTEKANOM IN JE IZDELAN POSEBEJ ZA UČINKOVITO ZDRAVLJENJE TE AGRESIVNE BOLEZNI. RAST TUMORJA ZAVIRA MOČNEJE KOT OBIČAJNI IRINOTEKAN.²⁻⁵

KLINIČNI PODATKI ŠTUDIJE 3. FAZE IN ŠTUDIJE IZ KLINIČNE PRAKSE POTRjujejo KLINIČNO VREDNOST ZDRAVILA ONIVYDE V KOMBINACIJI S 5-FU/LV:

- pomembno podaljšanje preživetja (OS, PFS) in večji ORR;⁶⁻⁸
- ohranjena kakovost življenja;⁶⁻⁹
- dobro poznan profil varnosti.^{1, 6, 7}

ONIVYDE + 5-FU/LV PRIPOROČAJO VSE GLAVNE MEDNARODNE SMERNICE.¹⁵⁻¹⁹

POMEMBNO JE ZGODNJE NAČRTOVANJE UVEDBE ZDRAVILA ONIVYDE + 5-FU/LV V TERAPIJO, DA BI DOSEGLI OPTIMALNI IZID ZDRAVLJENJA.^{6, 7, 20}



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Onivyde pegylyated liposomal 4,3 mg/ml SESTAVA: Onivyde pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje: ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanjeve soli saharoznega oktasulfata) v pegilirani liposomski formulaciji. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Onivyde pegylyated liposomal smejo bolnikom predpisati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka. Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal ni enakovredno drugim neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjati. Priporočeni odmerek in režim odmerjanja zdravila Onivyde pegylyated liposomal je 70 mg/m² intravensko 90 minut, čemur sledi LV 400 mg/m² intravensko 30 minut in nato 5-FU 2400 mg/m² intravensko 46 ur, vsaka 2 tedna. Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal se ne daje kot samostojno zdravilo. Pri bolnikih z znano homozgotnostjo za alel UGT1A1*28 je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila Onivyde pegylyated liposomal 50 mg/m². Če zdravilo bolniki dobro prenašajo, lahko v naslednjih ciklih razmislimo o odmerku zdravila Onivyde pegylyated liposomal 70 mg/m². Prilaganje odmerka se priporoča za obvladovanje toksičnosti 3. ali 4. stopnje, povezane z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal. **KONTRAINDIKACIJE:** Anamneza hude preobčutljivosti na irinotekan ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILO:** Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal ni enakovredno drugim neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjati. **Mialosusoresija/nevropenija:** Med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevropenijo in pomena povišane telesne temperature. Febrilno nevropenijo je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki doživijo hude hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolnikov s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal. Anamneza predhodnega obsevanja trebuha poveča tveganje za hudo nevropenijo in febrilno nevropenijo po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal. Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravilo Onivyde pegylyated liposomal in so obsevani, je potrebna previdnost. Bolniki s pomankljivo glukuronidacijo bilirubina, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom, imajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal lahko večje tveganje za mielosupresijo. Bolniki azijskega porekla imajo večje tveganje za hudo in febrilno nevropenijo. Posamezniki s homozgotnostjo 7/7 za alel UGT1A1*28 imajo povečano tveganje za nevropenijo. **Imunosupresivni učinki in cepiva:** Dajanje živih ali atenuiranih cepiv bolnikom z oslabilim imunskim sistemom lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. **Interakcije z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 in močnimi zaviralci encima UGT1A1:** Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal ne sme dajati skupaj z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 ali z močnimi zaviralci encima UGT1A1, razen če ni drugih terapevtskih možnosti. Zdravljenje z močnimi zaviralci encima CYP3A4 moramo prekiniti vsaj 1 teden pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal. **Driska:** Driska se lahko pojavi zgodaj (v < 24 urah po začetku zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal) ali pozno (> 24 ur). Pri bolnikih, ki doživijo zgodnji pojav driske (v < 24 urah po začetku zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal), je treba razmisliti o terapevtskem in profilaktičnem zdravljenju z atropinom, razen če je kontraindicirano. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za zapoznelo drisko (> 24 ur), ki je izčrpavajoča in v redkih primerih tudi življenjsko nevarna. Loperamid je treba uprati ob prvem pojavu neoblikovane ali mehkega blata ali takoj, ko odvajanje blata postane pogostejše kot običajno. Loperamid je treba dajati, dokler bolnik ni brez driske vsaj 12 ur. Če driska traja tudi, ko bolnik prejema loperamid več kot 24 ur, je treba razmisliti o dodatni peroralni antibiotični podpori. Loperamida zaradi tveganja za paralični ileus ne smemo uporabljati več kot 48 ur zaporedoma. Zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal je treba odložiti, dokler se driska ne umiri do < 1. stopnje (2-3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem). Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal ne smemo dajati bolnikom z zaporo črevesja ali kronično vnetno črevesno boleznijo, dokler se ta ne pozdravi. **Holinergične reakcije:** Zgodnjo drisko lahko spremljajo rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diareja, bradikardija, mioza in hiperperistaltika. Uporabiti je treba atropin. **Akutne mišične in pozvorne reakcije:** V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal prekiniti. **Predhodna Whippleova operacija:** Večje tveganje za resne okužbe. Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe. **Zlne bolezni:** Zdravilo Onivyde pegylyated liposomal je bilo povezano s tromboemboličnimi dogodki, kot so pljučna embolija, venska tromboza in arterijska tromboembolija. Treba je pridobiti podrobno zdravstveno anamnezo, da bi prepoznali bolnike z več dejavniki tveganja poleg osnovne neoplazme. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih tromboembolije in jim svetovati, da se v primeru katerega od teh znakov ali simptomov takoj obnejo na svojega zdravnika ali medicinsko sestro. **Pljučna toksičnost:** Pri bolnikih, ki so prejeli neliposomski irinotekan, so se pojavili dogodki, podobni intersticijski pljučni bolezni (IPB), ki

so vodili do smrtnih primerov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja (obstoječa pljučna boleznijo, uporaba pnevmotoksičnih zdravil, kolonije stimulirajočimi dejavniki ali predhodnim zdravljenjem z obsevanjem) je treba pred zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispneje, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal dokončno prekiniti. **Jetna okvara:** Bolniki s hiperbilirubinemijo so imeli povišane koncentracije skupnega SN-38, zato je tveganje za nevropenijo povečano. Pri bolnikih z vrednostjo skupnega bilirubina 1,0–2,0 mg/dl je treba redno nadzirati celotno krvno sliko. Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetno okvaro (bilirubin > 2-kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ULN], aminotransferaze > 5-kratna ULN). Previdnost je potrebna, če zdravilo Onivyde pegylyated liposomal dajemo v kombinaciji z drugimi hepatotoksičnimi zdravili. **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila Onivyde pegylyated liposomal pri bolnikih s pomembno ledvično okvaro ni bila ocenjena. **Bolniki s premajhno telesno maso (indeks telesne mase < 18,5 kg/m²):** Potrebna je previdnost. **Pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1,65 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. En mililitr zdravila Onivyde pegylyated liposomal vsebuje 0,144 mmol (3,31 mg) natrija. **INTERAKCIJE:** **Previdnostni ukrepi:** Sočasno dajanje z induktori encima CYP3A4 (npr. antikonvulzivi, rifampicin, rifabutin in senljanzevka) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylyated liposomal. Sočasno dajanje z zaviralci encima CYP3A4 (npr. grenivkinim sokom, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, lopinavirjem, nefazodonom, neflnavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem, telaprevirjem, vorikonazolom) ali encima UGT1A1 (npr. atazanavirja, gemfibrozila, indinavirja, regorafeniba) lahko poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylyated liposomal. Sočasna uporaba z zdravili z delovanjem na novotvorbe (flucitizinom) lahko poslabša neželene učinke zdravila Onivyde pegylyated liposomal. **PLODNOST*** **NOSEČNOST*** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE*** Zdravilo je kontraindicirano. **KONTRACPCIJA**:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijo. Meški morajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylyated liposomal in 4 mesece po zdravljenju uporabljati kondome. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNIJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Bolniki morajo biti med zdravljenjem pri vožnji in upravljanju strojev previdni. **NEZELENI UČINKI*:** Zelo pogosti: nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, hipokalciemija, hipomagnezija, dehidracija, zmanjšan apetit, omotica, driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, stomatitis, alopecija, pikeksija, periferni edem, vnetje sluznic, utrujenost, astenija, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza, limfopenija, hipokalciemija, hiponatriemija, hipofosfatemija, nespečnost, holinergični sindrom, dtzgevižja, hipertenzija, pljučna embolija, embolija globoke venske tromboza, dispneja, disfonija, kolitis, hemoroidi, hiposializem, pruritus, akutna ledvična odpoved, z infuzijo povezana reakcija, edem, zvišana raven bilirubina, zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišano mednarodno umfereno razmerje. **Občasni:** biliarna sepsa, preobčutljivost, tromboza, hipoksija, ezofagitis, proktitis, urtikarija, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, obarvanje nohtov. **Neznana pogostnost:** anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, angioedem, eritem. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Za preveliko odmerjanje zdravila ni znanega antidota. Treba je uvesti maksimalno podporno nego, s katero preprečimo dehidracijo zaradi driske in zdravimo zaplete zaradi okužbe. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** Irinotekan (zaviralec topozomeraze I), inksulfiran v vezikel z lipidnim dvojslojem oziroma liposom. Irinotekan je derivat kamptotecina. Kamptotecini delujejo kot specifični zaviralci encima DNA-topozomeraze I. Irinotekan in njegov aktivni presnovek SN-38 se reverzibilno vežeta na kompleks topozomeraze I in DNA ter sprožita poškodbe v enoveržni DNA, kar zaustavi replikacijske vilice pri podvajanju DNA in povzroča citotoksičnost. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je približno 1.000-krat močnejši kot irinotekan kot zaviralec topozomeraze I, očiščene iz tumorskih celičnih linij človeka in glodavcev. **PAKIRANJE*:** Pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA: H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** avgust 2022. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 30, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, www.servier.si.**

Zdravilo je na slovenskem trgu na voljo v tuji ovojnini. Za uporabnika so informacije v slovenskem jeziku dostopne na uradni spletni strani www.cbz.si. Navodila za uporabo v slovenskem jeziku so na voljo tudi na https://servier-pro.si/.

Kratice in literatura:

5-FU/LV: 5-fluorouracil, levkovorin; OS: celokupno preživetje; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; ORR: objektivna stopnja odziva

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ONIVYDE pegylyated liposomal, avgust 2022. 2. Lamb YN, Scott LJ, Drugs. 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. Cancer Res. 2006;66:3271–3277.
4. Kalra AV et al. Cancer Res. 2014;74:7003–7013. 5. Carnevale J, Ko AH. Future Oncol. 2016;12:453–464. 6. Wang-Gillam A et al. Lancet. 2016;387:545–557. 7. Wang-Gillam A et al. Eur J Cancer. 2019;108:78–87. 8. Chen LT et al. Eur J Cancer. 2018;105:71–78. 9. Hubner RA et al. Eur J Cancer. 2019;106:24–33. 10. Kieler M et al. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1–13. 11. Yoo C et al. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1–9. 12. Pellino A et al. J Clin Oncol 2020;38(4_Suppl):P660. 13. Imajima T et al. Ann Oncol 2022;33(Suppl 4):P113. 14. Cui J et al. J Natl Cancer Cent. 2022;2:205–215.
15. Nacionalna zdravstvena komisija Ljudske republike Kitajske. Chin J Cancer Res. 2022;34(3):238–255. 16. NCCN Guidelines Version 2, 2022. Pancreatic Adenocarcinoma. Objavljeno 6. decembra, 2022. 17. Ducreux M et al. Ann Oncol. 2015;25(suppl 5):v56–v68. 18. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Objavljeno 15. marca, 2019. ESMO Guidelines Committee. 19. Okusaka T et al. Pancreas. 2020;49(3):326–335. 20. Kieler M et al. J Clin Med. 2020;9:1–15.

SERVIER
moved by you

onivyde[®]
peglyated liposomal irinotecan

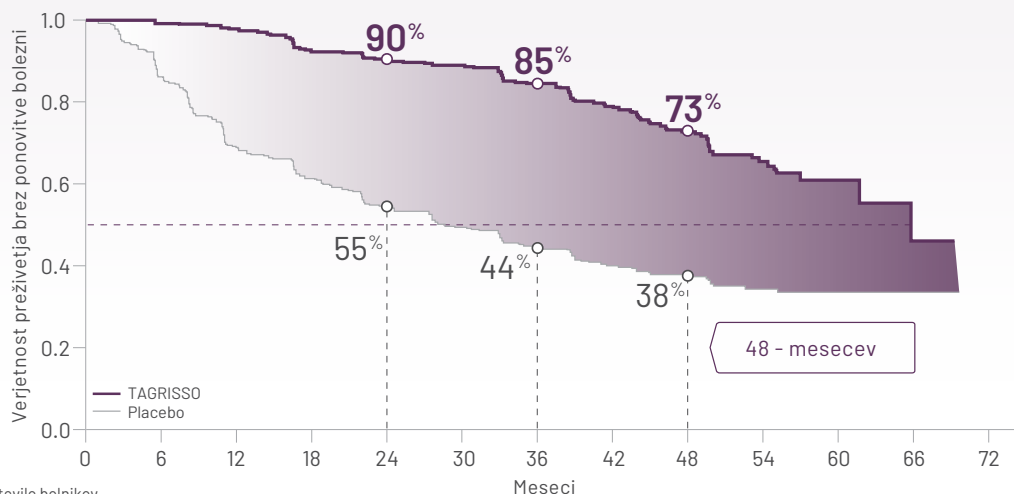
Tagrisso

Za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z EGFRm NSCLC

Končna analiza DFS*

Zdravilo Tagrisso je v adjuvantnem zdravljenju bolnikov v stadijih IB-IIIa NSCLC doseglo mediano preživetje brez ponovitve bolezni 65,8 mesecev (DFS)¹

* DFS pri bolnikih v stadijih IB-IIIa



73%
zmanjšano tveganje za smrt ali ponovitev bolezni

R0g - 0,27
(95% IZ: 0,21, 0,34)

Odstotek bolnikov živih in brez ponovitve bolezni po 48 mesecih

Stadij IB: 80% vs 59% R0g=0,41	Stadij II: 74% vs 42% R0g=0,34	Stadij IIIa: 65% vs 14% R0g=0,20
---	---	---

* 65,8 mesecev pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Tagrisso (95% IZ: 61,7,ND) v primerjavi z 28,1 mesecev pri bolnikih zdravljenih s placebom (95% IZ: 22,1-35,0). Zrelost podatkov je bila v času analize 45%.

*Primarni izid učinkovitosti je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (DFS - disease-free survival) po oceni raziskovalca v populaciji s stadijem IB-IIIa. DFS po oceni raziskovalca v populaciji s stadijem IB-IIIa (celotna populacija) je bil sekundarni izid učinkovitosti.

*DFS... preživetje brez ponovitve bolezni

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

TAGRISSO 40 mg filmsko obložene tablete / TAGRISSO 80 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg osimertiniba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tagrisso je kot monoterapija indicirano za: adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) deležice eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R). • prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC - non-small-cell lung cancer), katerega receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) ima aktivirajoče mutacije. • zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR. **ODNEHANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik. Ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacije EGFR (v vzorcih tumorja pri adjuvantnem zdravljenju in v vzorcih tumorja ali plazme pri lokalno napredovalim ali metastatskim rakom) z uporabo validirane testne metode. Odmerjanje: Priporočeni odmerki je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravilo jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje, daljšega od 3 let, niso preučili. Bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom pljuč morajo zdravilo jemati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Če bolnik izpusti odmerka zdravila Tagrisso, ga mora vzeti, razen če je do naslednjega odmerka za manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Prilagoditve odmerka: Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je treba odmerka zmanjšati na 40 mg enkrat na dan. Smernice za zmanjšanje odmerka v primeru neželenih učinkov/toksičnosti so navedene v preglednici. V povzetku glavnih značilnosti zdravila. To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto je treba zaužiti celo z vodo in se je ne sme drobiti, lomiti ali gristi. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožni sestavni del. Šentjanževke se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPAZORILA IN PREDVIDNIH UKREPI:** Pri odločitvi o uporabi zdravila TAGRISSO za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja je pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (deležice eksona 19 (Ex19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). V kliničnem laboratoriju je treba opraviti validirano preiskavo tumorske DNK iz vzorca tkiva, pridobljenega z biopsijo ali kirurškim posegom. Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega NSCLC je pomembno določiti stanje mutacije T790M EGFR. Opraviti je treba validirano preiskavo tumorske DNK, dobljene iz vzorca tkiva, ali tumorske DNK v obtoku (ctDNA - circulating tumor DNA), dobljene iz vzorca plazme. Določiti prisotnost mutacije EGFR (aktivirajoče mutacije EGFR pri prvi liniji zdravljenja ali mutacije T790M po napredovanju bolezni med zdravljenjem ali po zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor) v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom TAGRISSO. A če je uporabljena preiskava za ctDNA iz plazme in je izvid negativen, je priporočljivo opraviti še preiskavo tkivnega vzorca, če je le mogoče. Pri preiskavi vzorcev plazme namreč obstaja možnost lažno negativnih rezultatov. Uporabiti se sme le robustne, zanesljive in občutljive preiskave z dokazano uporabnostjo za določanje stanja mutacije EGFR v tumorski DNK (iz vzorca tkiva ali plazme). O intersticijski boleznih pljuč (IBP) ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 3,7 % od 1479 bolnikov, ki so v študijah ADAURA, FLAURA in AURA prejeli zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalnega ali metastatskega raka so poročali o petih smrtnih primerih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtnih primerih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 10,49 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 1,6 % in pri neazijskih bolnikih 2,5 %. Vse bolnike z akutnim nastankom in/ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) je treba skrbno pregledati, da bi izključili IBP. V času preiskovanja teh simptomov je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če je diagnosticirana IBP, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tagrisso in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno. Ponovna uvedba zdravila Tagrisso pride v poštev le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). V povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISSO so poročali o redkih primerih SJS. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi SJS. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SJS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSO nemudoma prekiniti ali končati. Podaljšanje intervala QTc: Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tagrisso, se pojavi podaljšanje intervala QTc. Takšno podaljšanje lahko poveča tveganje za ventrikularne tahiaritmije (npr. torsade de pointes) ali nenadno smrt. V študijah ADAURA, FLAURA ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma. Uporabi osimertiniba se je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT izogniti, če je le mogoče. O rednih kontrolah elektrokardiograma (EKG) in elektrolitov je treba razmisliti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem in prejemnikih motnjami in prejemnikih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki si jim interval QTc podaljša preko 500 msec na vsaj 2 ločenih posnetkih EKG, in ga ne uporabljajte, dokler ni interval QTc manj kot 481 msec oziroma do njegove vrnitve na izhodiščno vrednost, če je izhodiščni interval QTc 481 msec ali več. Potem začnite zdravilo Tagrisso znova uporabljati v zmanjšani odmerki. Trajno ukinite zdravljenje z osimertinibom, če se bolniku pojavi podaljšanje intervala QTc v kombinaciji s simer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Spremembe v krčivni sili srca: V kliničnih preskušanjih se je zmanjšanje iztignega deleža levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) za ≥ 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 3,2 % (40/1233) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, ki so imeli LVEF izhodiščno in vsaj še enkrat med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki prizužujejo LVEF, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF izhodiščno in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki si jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V s placebom nadzorovanim preskušanjem adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za ≥ 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,6 % (5/312) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, in 1,5 % (5/330) bolnikov, zdravljenih s placebom. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študijah ADAURA, FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer rdečica očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečina v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specialistu oftalmologu. Aplastična anemija: V povezavi z zdravljenjem z osimertinibom so poročali o redkih primerih aplastične anemije, vključno s smrtnimi primeri. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi aplastične anemije, ki vključujejo, a niso omejeni le na dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, podplutbe, krvavitve, bledico, okužbe in utrujenost. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na aplastično anemijo, je treba razmisliti o natančnem nadziranju bolnika ter o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z osimertinibom. Pri bolnikih s potrjeno aplastično anemijo je treba zdravljenje z osimertinibom ukiniti. Starost in telesna masa: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z telesno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za pojavi neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **MESEČNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Močni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo izpostavljenost osimertinibu. Osimertinib lahko poveča izpostavljenost substratom BCRP in P-glikoproteina (P-gp). Študije in vitro so pokazale, da poteka presnova I. faze osimertiniba predvsem s CYP3A4 in CYP3A5. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da ni verjetno, da bi zaviralci CYP3A4 vplivali na izpostavljenost osimertinibu. Dodatnih kalibracijskih encimov niso odkrili. Podatki klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi z zdravilom Tagrisso in rusovastatinu ter ostalih zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od BCRP in imajo ožji terapevtski indeks, treba bolnike skrbno spremljati glede znakov spreminjanja prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu med prejemanjem zdravila Tagrisso. Tveganja za manjšo izpostavljenost hormonskim kontraceptivom ni mogoče izključiti. Bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, katerih odstranjevanje je odvisno od P-gp in imajo ožek terapevtski indeks (npr. digoksin, dabigatran, in aliskiren), je treba skrbno spremljati glede znakov spreminjanja prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu v času prejemanja zdravila Tagrisso. **NEŽELENI UKREPI:** Podatki iz treh randomiziranih študij III. faze (ADAURA - adjuvantno zdravljenje, FLAURA - prva linija in AURA3 - druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURA1 in AURA2 - druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA1 - prva linija ali več) povzamejo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1479 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in pozitivno mutacijo EGFR. Večina neželenih učinkov je bila glede na resnost 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili driska (47 %), izpuščaji (45 %), paronihija (33 %), suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 10 % in 4. stopnje 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odmerka zmanjšali 3,4 % bolnikov. Ukinitve uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 4,8 %. Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšan apetit, driska, stomatitis, izpuščaji, suha koža, paronihija, srbenje ter zmanjšano število levkocitov, limfocitov trombocitov in nevtrofilcev. Pogosti neželeni učinki: epistaksa, intersticijska bolezen pljuč, alopecija, urtikarija, sindrom palmarno-planarne eritrodizestezijske, zvišanje ravnih kreatinina v krvi, zvišanje ravnih kreatin fosfatkinaze v krvi, zmanjšani iztisi delež levega prekata.

VRSTA IN VSEBINA OVJINE: AVAL perforirani pretisni omoti za enkratni odmerki. Škatle z 28 x 1 tableto (4 pretisni omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 6.10.2022 (SI-2632)

INETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Švedska

Zdravilo Tagrisso v Sloveniji se ni razvrščeno na listo zdravil za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) deležice eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 600. Reference: 1. Tsuboi M, Wu YL, Grohe C, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFRm stage IB-IIIa NSCLC: updated results from ADAURA. Presented at: ESMO Congress 2022; September 9-13, 2022; Paris, France. SI-2472



POMEN NIZKEGA IZRAŽANJA HER2 ŠE NI V CELOTI ODKRIT

Znotraj HER2-negativne klasifikacije,
si različni statusi HER2 zaslužijo pozornost¹



Po izčrpanju standardnih možnosti zdravljenja HER2-negativnega razsejanega raka dojki se odkrivajo dodatne možnosti zdravljenja za različne statuse izražanja HER2.

HER-2: receptor 2 za epidermalni rastni faktor, IHK: imunohistokemija, ISH: hibridizacija *in situ*

Literatura: 1. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-1962.

SOOČITE

ALK+ mNSCLC Z ZDRAVILOM LORVIQUA

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

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

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

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, ter pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmernjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočen odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščen odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravnih zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije: Starejši bolniki (≥ 65 let):** Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro [absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min] ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatkov o uporabi pri zmernih ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hiperlipidemija:

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

ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkiimi terapevtskimi indeksi (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Studije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaj, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetniško dovoljenje za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije:** besidila: 04.04.2023

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 04.04.2023.

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



5 NA NOVO

razvrščenih indikacij: 1

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

- **MELANOM**, adjuvantno zdravljenje melanoma v stadiju IIB/IIC²
- **RAK LEDVIČNIH CELIC**, adjuvantno zdravljenje po nefrektomiji²
- **KOLOREKTALNI RAK**, z MSI-H ali dMMR, metastatski, samostojno zdravljenje v 1L²
- **TROJNO NEGATIVNI RAK DOJK**:

- v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno, v nadaljevanju samostojno adjuvantno zdravljenje lokalno napredovalega TNRD ali TNRD v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni²
- v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega TNRD z PD-L1 CPS $\geq 10^2$

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

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

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 .

Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran s intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran s intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do črepevanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s

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



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

Samo za strokovno javnost.

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