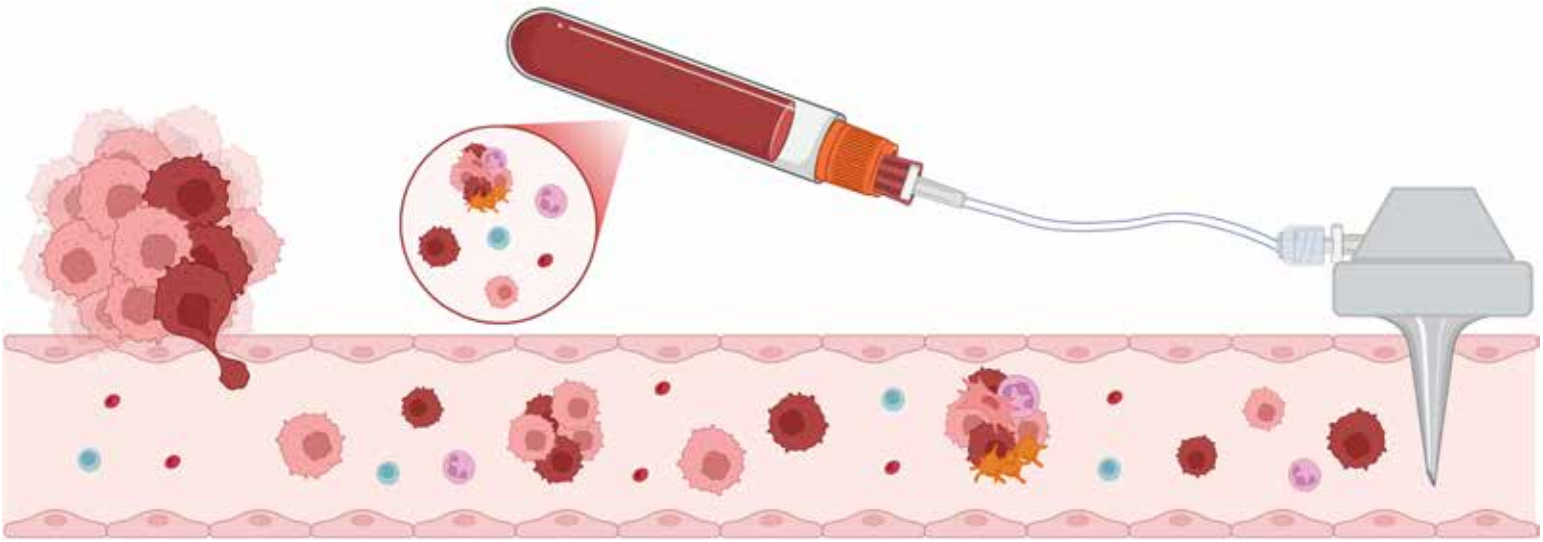
ISSN 1408-1741 / letnik XXVIII / št. 2 / str. 1-88 / december 2024

ONKOLOGIJA



Slovenian Journal of Oncology

Onkološki Inštitut
Institute of Oncology
Ljubljana

Izvirni znanstveni članki

6 **Analiza obravnav na Oddelku za onkološko klinično genetiko po posamezni lokaciji raka in pomen genetskih izvidov pri načrtovanju zdravljenja / *Analysis of assessments at the Department of Clinical Cancer Genetics by cancer site and the importance of genetic findings in treatment planning***
Zavrl Nina, Hotujec Simona, Novaković Srdjan, Stegel Vida, Krajc Mateja

16 **Kaskadno genetsko testiranje v družinah s sindromom Lynch / *Cascade genetic testing in Lynch syndrome families***
Praprotnik Lidija, Hotujec Simona, Stojanov Barbara, Krajc Mateja

22 **Organizacija in analiza obravnav genomskih informatorjev na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letu 2023 / *Organisation and analysis of genomic counsellors' assessments at the Institute of Oncology Ljubljana in 2023***
Krivec Matijašič Romana, Kerševan Tina, Krajc Mateja

30 **Učinkovitost in varnost zdravljenja s trastuzumab derukstekanom: analiza podatkov iz realnega sveta / *Efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan Therapy: Analysis of real-world data***
Privšek Nina, Borštnar Simona, Grašič Kuhar Cvetka

Pregledni znanstveni članki

40 **Črevesni mikrobiom pri bolnikih z rakom / *Gut microbiome in cancer patients***
Ivkovič Jakob, Unk Mojca

50 **Razvoj raziskav cirkulirajočih tumorskih celic pri raku dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana / *Advancing breast cancer circulating tumour cell research at the Institute of Oncology Ljubljana***
Jesenko Tanja, Grašič Kuhar Cvetka, Pišljar Živa, Miceska Simona, Kloboves-Prevodnik Veronika, Čemažar Maja

Pregledni strokovni članki

64 **Psihoonkologija kot del celostne obravnave bolnikov z rakom /**
Psycho-oncology as part of holistic treatment of cancer patients
Škufca Smrdel Andreja C., Markovič Jana, Knific Jana

Navodila avtorjem

72 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov /**
Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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 boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije.

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), 1findr (1science), 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 / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Established in 1997, the double-blind peer reviewed Slovenian journal Onkologija is published on a semi-annual basis. The Slovenian Journal of Oncology 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 Slovenian Journal of Oncology 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.

The Slovenian Journal of Oncology is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), 1findr (1science), 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 inštutu 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 Strojan

Mednarodni uredniški odbor / International Editorial Board
Ervin Alibegović (Bosnia and Herzegovina), Marija Gamulin (Croatia), Gabriele Grassi (Italy), Marko Jakopović (Croatia), Angel Montero (Spain)

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
Grafika Gracer 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 brezkislinski papir.
The journal is printed on acid-free paper.

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 4.000 izvodov.
The journal is published twice a year in 4.000 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research And Innovation Agency (ARIS).

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99

Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Razvoj raziskav cirkulirajočih tumorskih celic pri raku dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana
Cover illustration is related to the content of the article Advancing breast cancer circulating tumor cell research at the Institute of Oncology Ljubljana

Analiza obravnav na Oddelku za onkološko klinično genetiko po posamezni lokaciji raka in pomen genetskih izvidov pri načrtovanju zdravljenja

Analysis of assessments at the Department of Clinical Cancer Genetics by cancer site and the importance of genetic findings in treatment planning

Zavrl Nina[1], Hotujec Simona[1], Novaković Srdjan[2], Stegel Vida[2], Krajc Mateja[1]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[2]Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: izr. prof., dr.sc. (Belgija) Mateja Krajc, dr. med.
E-mail: mkrajc@onko-i.si
Poslano / Received: 10. 10. 2024
Sprejeto / Accepted: 17. 10. 2024
doi:10.25670/oi2024-012on

IZVLEČEK

Izhodišče: Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) obravnavamo bolnike z rakom, pri katerih je izvid genetskega testiranja pomemben za načrtovanje zdravljenja in če obstaja velika verjetnost, da je pri njih prisoten dedni sindrom za raka. Namen raziskave je bil analizirati trend obravnav pri bolnikih z rakom in oceniti stopnjo odkrivanja nosilcev zarodnih genetskih okvar. Prav tako smo analizirali stopnjo odkrivanja zarodnih patogenih različic/verjetno patogenih različic (PR/VPR) glede na družinsko anamnezo.

Metode: S pomočjo programa MS Excel in deskriptivnih statističnih metod smo na Oddelku za onkološko klinično genetiko, OIL, analizirali podatke o številu napotitev, družinski anamnezi in genetskih rezultatih po štirih lokacijah raka (dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke) za obdobje od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Rezultati: V 4,5 leta je bilo na genetsko svetovanje poslanih 4.252 bolnikov, največ z rakom dojk (3.074). V povprečju je od diagnoze do testiranja za zarodne PR/VPR minilo 4,3 leta. Med vsemi testiranimi smo pri 16,5 % odkrili zarodno PR/VPR. Največja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri testiranih bolnicah z rakom jajčnikov (25,2 %), sledijo bolniki z rakom trebušne slinavke (16,2 %) in dojk (16,2 %) ter bolniki z rakom prostate (11,1 %). Najpogosteje so bile najdene zarodne PR/VPR v genih *BRCA1/2*. Delež bolnikov s pozitivnim genetskim izvidom med vsemi, ki so imeli pozitivno družinsko anamnezo je bil 19,5 %, med bolniki z negativno družinsko anamnezo pa 12,4 %.

Zaključek: Analiza potrjuje pomen genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pri bolnikih z rakom. Pri 16,5 % bolnikov je bil rezultat testiranja lahko uporabljen za načrtovanje zdravljenja in preventive za njihove svojce. Menimo, da bi bilo smiselno razmisliti o uvedbi univerzalnega genetskega testiranja za bolnike z določenimi diagnozami raka in kaskadnega testiranja svojcev v varnem kliničnem okolju.

Ključne besede: zaviralci PARP, rak dojk, rak jajčnikov, rak prostate, rak trebušne slinavke, družinska anamneza, *BRCA1/2*, genetsko testiranje, patogena različica

ABSTRACT

Introduction: *The Institute of Oncology Ljubljana (IOL) provides genetic assessment for cancer patients who require test results for treatment planning and whenever there is a risk of a hereditary cancer syndrome. In this study, we aimed to analyse the trend of referrals of cancer patients and to assess the pathogenic / likely pathogenic variant (PV/LPV) detection rate in tested individuals according to family history.*

Methods: *In the Department of Clinical Cancer Genetics, IOL, we performed data analysis using descriptive statistical methods and the Microsoft Excel tool. It was based on the number of referrals, patients' family history data and their genetic test results for germline PV/LPV, focusing on specific cancer site (breast, ovaries, pancreas, and prostate) between 01/01/2020 and 30/06/2024.*

Results: *In a period of 4.5 years, 4,252 patients were referred for genetic counselling, in particular breast cancer patients (3,074). On average, it took 4.3 years from cancer diagnosis to germline genetic testing. 16.5% of all patients tested were diagnosed with germline PV/LPV. Germline PV/LPV were mostly found in ovarian cancer patients (25.2%), followed by pancreatic cancer patients (16.2%), breast cancer patients (16.2%), and prostate cancer patients (11.1%). PV/LPV were most frequent in the genes BRCA1/2. The percentage of patients with a positive family history who tested positive was 19.5%, whereas the percentage of patients with a negative family history was 12.4%.*

Conclusion: *The survey proves the importance of germline genetic testing for cancer patients and their relatives. In fact, 16.5% of patients tested positive for germline PV/LPV and the results were used for treatment planning and prevention. Therefore, it would be reasonable to consider introducing universal genetic testing for certain cancer patients in a safe clinical setting and to be able to identify all those at higher cancer risk.*

Keywords: PARP inhibitors, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, family history, BRCA1/2, genetic testing, pathogenic variant

UVOD

Rak je v Sloveniji velik javnozdravstveni problem. Po podatkih iz Registra raka Republike Slovenije za rakom zboli letno okrog 15.000 Slovencev, skoraj 8.000 moških in 7.000 žensk, umre pa jih več kot 6.000, približno 3.500 moških in 2.800 žensk. Med nami živi že več kot 110.000 oseb, ki so kadar koli zbolele zaradi ene od rakavih bolezni (1). Bolniki, ki zbolijo zaradi zarodne patogene/verjetno patogene različice (PR/VPR), zbolijo deset do dvajset let prej, kot se rak običajno pojavlja v populaciji, lahko za več različnimi raki in poročajo o bremenilni družinski anamnezi. Zato so bolniki, kjer obstaja sum na prisotnost dednega sindroma, poslani na genetsko obravnavo.

Oddelek za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) obravnava tudi bolnike z rakom, pri katerih je izvid genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pomemben za načrtovanje zdravljenja. Pozitiven izvid genetskega testiranja ima vse večji pomen pri načrtovanju zdravljenja. Lep primer so zaviralci encimov poli(ADP-riboza)-polimeraz (PARP). Te učinkovine so v zadnjih letih korenito spremenile potek in izboljšale učinek sistemskega zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov, ki so nosilke zarodnih okvar v genih *BRCA1/BRCA2*. Uveljavljajo se tudi na področju zdravljenja raka prostate, trebušne slinavke in dojk. Prav tako lahko že ob postavitvi diagnoze raka genetski izvid pomembno vpliva na načrtovanje operativnega zdravljenja. Obseg operacije se lahko prilagodi tako, da hkrati z zdravljenjem raka omogočijo tudi preprečevanje morebitne nove rakave bolezni. Bolnicam z veliko dedno ogroženostjo za razvoj raka dojk lahko kirurg ponudi popolno odstranitev tkiva obeh dojk. Genetski izvidi so pomembni tudi za sorodnike, ki so vključeni v presejalne programe.

Dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja izvajajo multidisciplinarni tim (klinični genetik, epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater idr.), medicinska sestra, molekularni biolog, analitik in psiholog. (2).

Bolniki z rakom, ki se zavedajo, da so nosilci zarodne PR/VPR v genih, povezanih z večjo ogroženostjo za raka, so bolj obveščeni in posledično lažje ter bolj suvereno sodelujejo v procesu zdravljenja. Vsem posameznikom, pri katerih ocenimo povečano ogroženost za razvoj raka na podlagi izvida genetskega testiranja, oblikujemo podroben program spremljanja. Ta vključuje presejalne preglede, ki se začnejo prej, kot je priporočeno za splošno populacijo (3–5).

Namen naše raziskave je bil: (i) na podlagi demografskih podatkov (spol in starost) analizirati trend obravnav pri bolnikih z zarodnimi PR/VPR po posamezni lokaciji raka, kjer je genetski izvid lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja (rak dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke) v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024, (ii) analizirati razlike v starosti bolnika ob postavljeni diagnozi ter analizirati razlike v času, ki je potekel od postavljene diagnoze raka do napotitve na genetsko testiranje, (iii) oceniti delež nosilcev zarodnih PR/VPR v pregledanih genih (glede na lokacijo raka), (iv) analizirati delež pozitivne/negativne družinske anamneze med nosilci zarodnih PR/VPR in tistimi, ki okvar nimajo in (v) oceniti delež nosilcev zarodnih PR/VPR, ki so zboleli zaradi podedovane genetske okvare ob negativni družinski anamnezi za raka (torej pred diagnozo rakave bolezni niso izpolnjevali meril za genetsko testiranje).

METODE

S pomočjo programa MS Excel in deskriptivnih statističnih metod smo na Oddelku za onkološko klinično genetiko na OIL opravili analizo podatkov o številu napotitev bolnikov po štirih lokacijah raka: dojk (invazivni rak dojk in in-situ rak dojk,) jajčnikov (vključujoč rak jajčnikov, jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC)), prostate in trebušne slinavke. Analizirali smo podatke o bolnikih, ki so bili napoteni na Oddelek za onkološko klinično genetiko v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Za testiranje zarodnih PR/VPR bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke smo uporabili panel genov, ki jih povezujemo z dednim sindromom raka dojk in/ali jajčnikov (HBOC): *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA1_5UTR, BRCA2, BRCA2_5UTR, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11* in *TP53*.

Genetsko testiranje zarodnih PR/VPR je bilo izvedeno na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL.

Pri analizi starosti ob diagnozi smo upoštevali starost, ko je bolnik zbolel za prvim rakom, ki sodi v spekter s HBOC povezanih rakov.

Pri analizi smo za pozitivno družinsko anamnezo upoštevali, da je vsaj en krvni sorodnik v prvem ali drugem kolenu zbolel za raki, ki jih povezujemo s HBOC; to so diagnoze raka dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke pri družinskih članih.

Sekundarne najdbe vključujejo vse zarodne PR/VPR genov, ki niso del HBOC-panela, vendar so bile navedene v genetskem izvidu. Ti geni niso nujno povezani z indikacijo za testiranje, vendar so lahko pomembni, če vplivajo na zdravljenje in preventivne ukrepe posameznika. Te najdbe poročamo, če se testirana oseba s tem strinja in to navede na soglasju za testiranje.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO0025/2020).

REZULTATI

Opis vzorca

V Tabeli 1 je opisan vzorec vključenih v raziskavo glede na demografske podatke in diagnoze raka.

Skupno je bilo na obravnavo napotenih 4.252 bolnikov, od tega največ z rakom dojk (3.074). Mediana starosti ob prvi diagnozi raka se razlikuje med posameznimi vrstami raka. Najmlajši so zbolevali bolniki z rakom dojk (mediana starost ob diagnozi je 48 let (razpon 17–92)).

Starost bolnikov ob testiranju zarodnih PR/VPR je v povprečju nekoliko višja kot starost ob diagnozi. Merili smo povprečen čas od diagnoze prvega raka do genetskega testiranja, ki je najkrajši pri bolnikih z rakom trebušne slinavke (0,8 ± 1,3 leta), najdaljši pa pri bolnikih z rakom dojk (5,3 ± 7,8 leta).

30,2 dneva je povprečen čas od genetskega testiranja zarodnih PR/VPR do izvida, pri čemer je najkrajši pri raku trebušne slinavke (26,7 ± 11,5 dni) in najdaljši pri raku dojk (30,4 ± 13,2 dni).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – stopnja odkrivanja zarodnihb PR/VPR

Tabela 2 opisuje rezultate genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih z rakom za obdobje od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024. Med vsemi testiranimi bolniki je bilo 700 nosilcev zarodnih PR/VPR v enem izmed pregledovanih genov, kar predstavlja 16,5 % celotnega števila testiranih bolnikov.

Tabela 1: Demografski in drugi podatki o testiranih bolnikih za zarodne PR/VPR, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojk[1]	Rak jajčnikov[2]	Rak prostate[3]	Rak trebušne slinavke[4]	Skupaj[5]
Skupno število napotenih (N)	3074	448	576	154	4252
MOŠKI	50	0	576	70	695
ŽENSKE	3024	448	0	84	3557
Starost ob prvi diagnozi (mediana, min–max)	48 (17–92)	61 (20–88)	65 (40–85)	61,5 (30–82)	51 (17–92)
Starost ob testiranju (mediana, min–max)	54 (21–93)	63,5 (20–88)	70 (40–90)	63 (30–85)	58 (20–93)
Čas od diagnoze do testiranja v letih (aritmetična sredina, standardni odklon)	5,3 ± 7,8	2,5 ± 5,9	4,3 ± 4,9	0,8 ± 1,3	4,3 ± 7,2
Čas od testiranja do izvida v dnevih (aritmetična sredina, standardni odklon)	30,4 ± 13,2	29,4 ± 15,5	30,2 ± 13,9	26,7 ± 11,5	30,2 ± 13,5

Legenda:
1 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 66 bolnikov, 2 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 8 bolnic, 3 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 9 bolnikov, 4 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 6 bolnikov, 5 – skupno manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 89 bolnikov

Tabela 2: Rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

1. 1. 2020–30. 06. 2024	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Skupno število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število bolnikov z odkrito vsaj eno PR/VPR (pozitivni)	498	113	64	25	700
% pozitivnih glede na vse testirane	**16,2**	**25,2**	**11,1**	**16,2**	**16,5**
Število pozitivnih pri potrditvi PR/VPR, dokazane v tumorskem vzorcu	17	64	6	2	89

Legenda: PR/VPR – patogena/verjetno patogena različica

Pri 498 bolnikih, ki so zboleli za rakom dojk, je bila dokazana vsaj ena zarodna PR/VPR, kar predstavlja 16,2 % vseh testiranih bolnikov z rakom dojk.

Pri 113 bolnicah, ki so zbolele za rakom jajčnikov, je bila dokazana vsaj ena zarodna PR/VPR (25,2 % glede na vse testirane). Pri bolnikih, ki so zboleli za rakom trebušne slinavke, je bila pri 16,2 % (25/154) bolnikov odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR. Enaka stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri 3.074 testiranih z rakom dojk (498 pozitivnih). Najnižja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnikih z rakom prostate, ki je znašala 11,1 % (64/576).

Med bolniki, kjer je biloindicirano genetsko testiranje zaradi najdb PR/VPR v odvzetem tumorskem tkivu, smo pri 89 bolnikih potrdili zarodne PR/VPR, največ med bolnicami z rakom jajčnikov (64).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – analiza po genih

Skupno število odkritih zarodnih PR/VPR pri 700 pozitivnih bolnikih je 715, saj smo pri petnajst pozitivnih bolnikih potrdili dve zarodni PR/VPR.

Tabela 3 prikazuje frekvenco zarodnih PR/VPR po genih pri pozitivnih, glede na diagnozo raka. Najbolj pogosto najdemo zarodno PR/VPR v genih *BRCA1* in *BRCA2*.

Zarodne PR/VPR v genu *BRCA1* so bile dokazane pri 37,4 % vseh testiranih bolnikih z rakom dojk, ki so imeli pozitiven izvid genetskega testiranja. Pri raku jajčnikov so bile zarodne PR/VPR v genu *BRCA1* prisotne pri 57,4 % vseh pozitivnih bolnic z rakom jajčnikov. Dokazane zarodne PR/VPR v genu *BRCA2* so bile največkrat prisotne pri testiranih bolnikih z rakom prostate (v 35,8 % glede na vse pozitivne bolnike z rakom prostate) in trebušne slinavke (v 40 %).

Zarodne PR/VPR v *ATM* genu so bile prisotne pri 9,2 % vseh pozitivnih bolnikov, *CHEK2* zarodne PR/VPR pa pri 9 % vseh testiranih in pozitivnih. Tabela 3 prikazuje frekvenco zarodnih PR/VPR še v drugih v genih po posamezni lokaciji raka.

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – dvojni heterozigoti

Tabela 4 prikazuje število posameznikov glede na diagnozo raka, kjer smo odkrili zarodno PR/VPR v več genih. Največkrat smo dvojne heterozigote odkrili pri bolnikih z rakom dojk (10 bolnikov).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih, glede na vrsto napotitve in diagnozo raka

Tabela 5 prikazuje stopnjo detekcije zarodnih PR/VPR glede na vrsto napotitve. Največja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so bile napotene zaradi preventive (32,3 %). Najnižja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnikih z rakom prostate, ki so bili napoteni zaradi načrtovanja zdravljenja (10,1 %).

Časovni trend napotitev po diagnozah raka (glede na leto napotitve in vrsto napotitve)

Slika 1 prikazuje število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, napotenih na onkološko genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024. Največ bolnikov je bilo napotenih z diagnozo raka dojk, medtem ko je bilo najmanj napotitev z diagnozo raka trebušne slinavke.

Slika 1: Število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate ali trebušne slinavke napotenih na onkološko genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

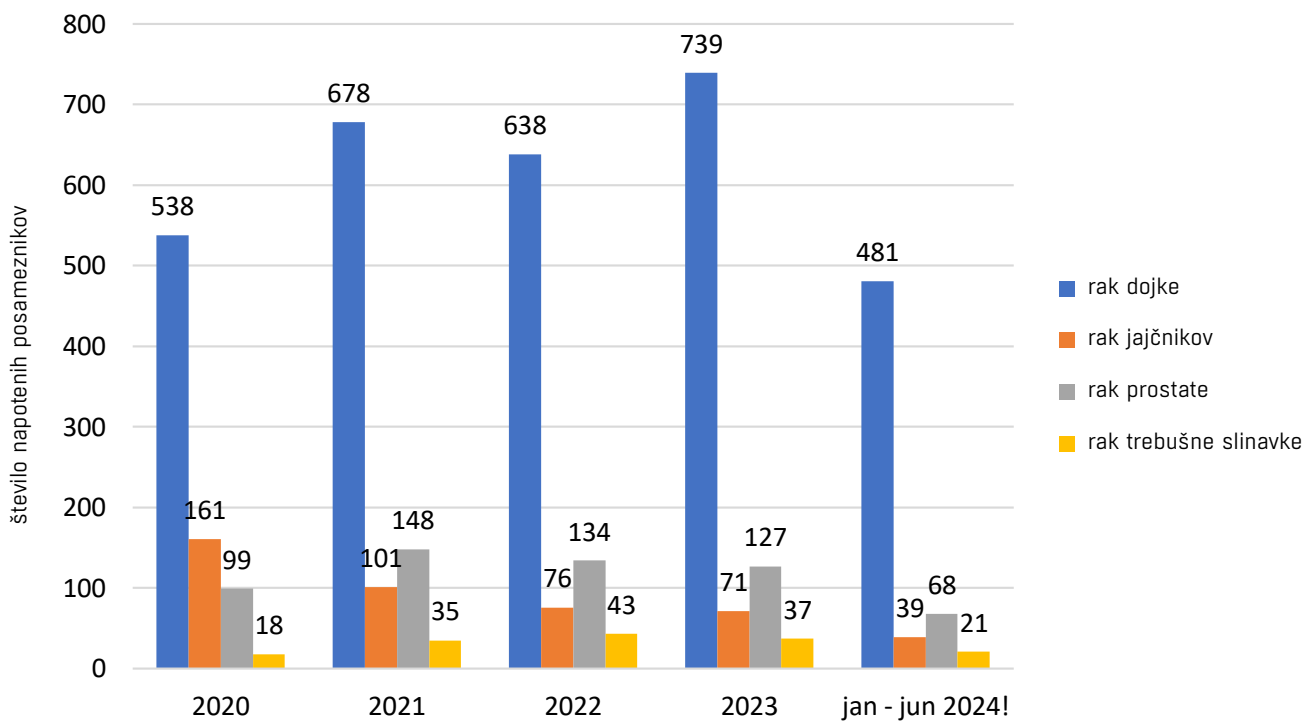


Tabela 3: Odkrite zarodne PR/VPR pri vseh pozitivnih testiranih bolnikih, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Gen	Rak dojk		Rak jajčnikov		Rak prostate		Rak trebušne slinavke		Skupaj	
	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR
BRCA1	190	37,4	66	57,4	7	10,4	6	24,0	269	37,6
BRCA2	137	27,0	23	20,0	24	35,8	10	40,0	194	27,1
ATM	48	9,5	6	5,2	9	13,4	3	12,0	66	9,2
CHEK2	53	10,4	3	2,6	8	11,9	0	0	64	9,0
PALB2	30	5,9	4	3,5	2	3,0	2	8,0	38	5,3
RAD51C	6	1,2	8	7,0	1	1,5	0	0	15	2,1
BRIP1	9	1,8	2	1,7	2	3,0	0	0	13	1,8
TP53	10	2,0	0	0	2	3,0	0	0	12	1,7
BARD1	3	0,6	0	0	1	1,5	0	0	4	0,6
MSH2	1	0,2	0	0	2	3,0	1	4,0	4	0,6
MSH6	4	0,8	0	0	0	0	0	0	4	0,6
NF1	4	0,8	0	0	0	0	0	0	4	0,6
CDKN2A	1	0,2	0	0	0	0	2	8,0	3	0,4
HOXB13	0	0	0	0	3	4,5	0	0	3	0,4
CDH1	2	0,4	0	0	0	0	0	0	2	0,3
FANCL	0	0	0	0	2	3,0	0	0	2	0,3
NTHL1	2	0,4	0	0	0	0	0	0	2	0,3
PMS2	1	0,2	1	0,9	1	1,5	0	0	3	0,4
RAD51B	0	0	0	0	2	3,0	0	0	2	0,3
RAD51D	1	0,2	1	0,9	0	0	0	0	2	0,3
RET	1	0,2	0	0	1	1,5	0	0	2	0,3
APC	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
LZTR1	0	0	1	0,9	0	0	0	0	1	0,1
MLH1	0	0	0	0	0	0	1	4,0	1	0,1
MSH3	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
PTEN	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
SDHAF2	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
STK11	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Skupaj PR/VPR	**508**	**100.00**	**115**	**100.00**	**67**	**100.00**	**25**	**100.00**	**715**	**100.00**

Slika 2 prikazuje število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, napotenih na onkološko genetsko svetovanje glede na vrsto napotitve (preventivna ali za načrtovanje zdravljenja) v obdobju 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Kot je razvidno s Slike 2, je bilo največ napotenih bolnikov na onkološko genetsko svetovanje bolnikov z rakom dojk, ki v letu 2023 znaša 739. Pri raku dojk je število preventivnih napotitev podobno številu napotitev zaradi načrtovanja zdravljenja.

Leta 2020 je bilo na genetsko obravnavo za testiranje zarodnih PR/VPR napotenih 161 bolnic z rakom jajčnikov, kar se je zmanjšalo na 71 v letu 2023.

Večina napotitev bolnikov z rakom prostate je bila za namen načrtovanja zdravljenja. Najmanj je bilo napotenih bolnikov z rakom trebušne slinavke. Večina napotitev je bila za namen načrtovanja zdravljenja (Slika 2).

Stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR glede na družinsko anamnezo

Slika 3 prikazuje razdelitev deleža napotenih na genetsko svetovanje glede na pozitivno ali negativno družinsko anamnezo.

1833 bolnikov (43 % vseh napotenih) je imelo negativno družinsko anamnezo.

Tabela 6 prikazuje rezultate genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih glede na družinsko anamnezo in diagnozo raka.

Tabela 4: Število nosilcev dveh zarodnih PR/VPR (dvojni heterozigoti) glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Skupaj
ATM+BRCA2	1	0	0	1
ATM+CHEK2	2	0	0	2
ATM+PALB2	1	0	0	1
BRCA1+CHEK2	2	1	0	3
BRCA1+MSH6	1	0	0	1
BRCA1+RAD51B	0	0	1	1
BRCA2+BRIP1	0	1	1	2
BRCA2+CHEK2	1	0	0	1
BRCA2+HOXB13	0	0	1	1
CHEK2+PALB2	1	0	0	1
CHEK2+TP53	1	0	0	1
Skupaj	**10**	**2**	**3**	**15**

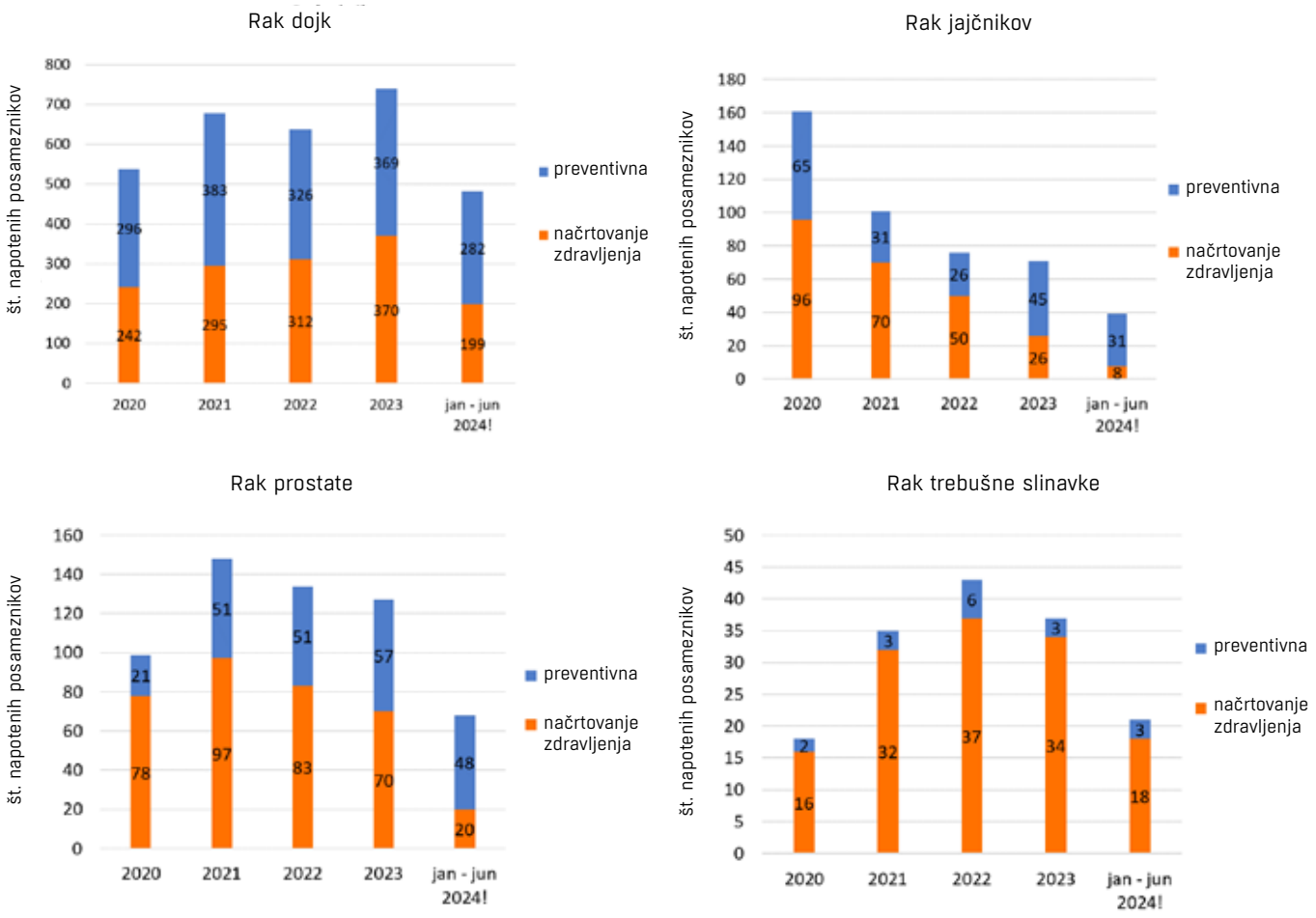
Tabela 5: Število napotenih bolnikov in rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPR glede na vrsto napotitve in lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število pozitivnih napotenih za zdravljenje/število vseh napotenih za zdravljenje (%)	271/1418 (19,1 %)	49/250 (19,6 %)	35/348 (10,1 %)	22/137 (16,1 %)	377/2153 (17,5 %)
Število pozitivnih napotenih za preventivo/število vseh napotenih za preventivo (%)	227/1656 (13,7 %)	64/198 (32,3 %)	29/228 (12,7 %)	3/17 (17,6 %)	323/2099 (15,4 %)

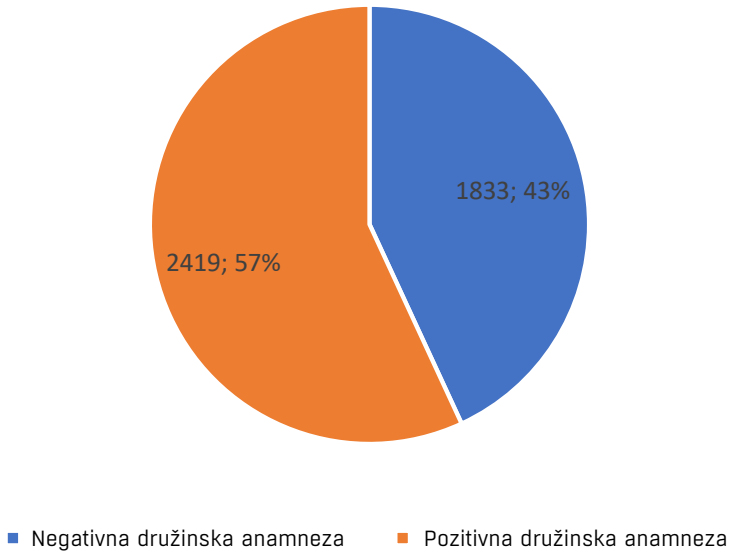
Tabela 6: Rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih glede na družinsko anamnezo in lokaciji raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo in odkrito vsaj eno PR/VPR / število vseh testiranih bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo, **(%)**	**355**/1859, **(19,1 %)**	**66**/227, **(29,1 %)**	**38**/267, **(14,2 %)**	**13**/66, **(19,7 %)**	**472**/2419, **(19,5 %)**
Število bolnikov z negativno družinsko anamnezo in odkrito vsaj eno PR/VPR/ število vseh testiranih bolnikov z negativno družinsko anamnezo, **(%)**	**143**/1215, **(11,8 %)**	**47**/221, **(21,3 %)**	**26**/309, **(8,4 %)**	**12**/88, **(13,6 %)**	**228**/1833, **(12,4 %)**

Slika 2: Število napotenih bolnikov, glede na vrsto napotitve, po lokaciji raka, v obdobju od 1.1.2020 do 30.6.2024.



Slika 3: Delež napotenih bolnikov glede na družinsko anamnezo.



Med vsemi testiranimi bolniki z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, ki so imeli pozitivno družinsko anamnezo je bilo 19,5 % (472/2419) bolnikov, ki so bili nosilci vsaj ene ali več zarodnih PR/VPR. Največ nosilcev je bilo odkritih pri bolnicah z rakom jajčnikov 29,1 % (66/227) in najmanj nosilcev pri bolnikih z rakom prostate 14,2 % (38/267).

Med vsemi testiranimi bolnikih z negativno družinsko anamnezo je bilo 12,4 % (228/1833) bolnikov, ki so bili nosilci vsaj ene ali več zarodnih PR/VPR. Največ nosilcev je bilo odkritih pri bolnicah z rakom jajčnikov 21,3 % (47/221) in najmanj pri bolnikih z rakom prostate 8,4 % (26/309).

RAZPRAVA

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje se na OIL izvaja že od leta 1999. V tem obdobju so se nenehno dograjevale tako indikacije za genetsko testiranje za zarodne PR/VPR kot tudi metode molekularno genetskih preiskav za odkrivanje zarodnih PR/VPR ob sumu na prisotnost dednega sindroma za raka. Prav tako se je čez leta povečevalo število posameznikov, ki so ustrezali merilom za genetsko testiranje. Skladno z napredkom so se ob upoštevanju mednarodnih priporočil posodabljale in prilagajale tudi klinične poti ter smernice za obravnavo oseb z dokazano zarodno PR/VPR v genih, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka.

Pozitiven izvid genetskega testiranja za prisotnost zarodnih PR/VPR, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka, ima vse večji pomen tudi za načrtovanje zdravljenja. Lep primer so zaviralci encimov poli(ADP-riboza)-polimeraz (PARP). Te učinkovine so v zadnjih letih korenito spremenile potek in izboljšale učinek zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov, ki so nosilke PR/VPR v genih *BRCA1/BRCA2* (6). Uveljavljajo se tudi na področju zdravljenja raka prostate, trebušne slinavke in dojk. Že ob postavitvi diagnoze raka lahko genetski izvid pomembno vpliva tudi na načrtovanje operativnega zdravljenja. Obseg operacije se lahko prilagodi tako, da hkrati z zdravljenjem raka omogočijo tudi preprečevanje morebitne nove rakave bolezni. Rezultat genetskega testiranja je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna PR/VPR, je možno odkrivanje nosilcev te okvare tudi med preostalimi sorodniki. Kar je izredno pomembno, saj zdravim nosilcem zarodnih okvar oblikujemo načrt spremljanja, jih napotimo na posebej prilagojene programe spremljanja za zgodnje odkrivanje rakave bolezni in tudi omogočimo operativne posege za potrebe preprečevanja pojava rakave bolezni (7,8).

V tej raziskavi smo analizirali trende napotovanja bolnikov z rakom, ki potrebujejo genetski izvid zarodnih PR/VPR zaradi načrtovanja zdravljenja, izračunali smo razlike med starostjo bolnika ob postavitvi diagnoze in starostjo ob izvedbi genetskega testiranja ter ugotavljali pogostost odkrivanja zarodnih PR/VPR glede na vrsto raka, vrsto napotitve in prisotnosti pozitivne in negativne družinske anamneze.

Starost ob diagnozi in testiranju zarodnih PR/VPR

Starost bolnikov ob prvi diagnozi raka se je razlikovala glede na vrsto raka. Mediana starosti je bila pri raku dojk 48 let, pri raku jajčnikov 61 let, pri raku prostate 65 let in pri raku trebušne slinavke 61,5 leta. Te starostne razlike so predvsem posledica različnih vključitvenih meril za onkološko genetsko obravnavo, kjer je starostna meja ob diagnozi del vključitvenih meril za genetsko obravnavo prav pri raku dojk, pri drugih rakih, ki smo jih analizirali, pa je velikokrat že sama diagnoza dovolj, da bolnik ustreza merilom za testiranje za zarodne PR/VPR. Analizirali smo povprečen čas od diagnoze prvega raka do testiranja, ki je najkrajši pri bolnikih z rakom trebušne slinavke (0,8 ± 1,3 leta), najdaljši pa pri bolnikih z rakom dojk (5,3 ± 7,8 leta). Ta časovnica je razumljiva, saj imajo med analiziranimi bolniki ravno bolniki z rakom trebušne slinavke načeloma najslabšo prognozo in se zato s testiranjem zelo mudi. Pri bolnicah z rakom dojk je redkeje prisotna ta časovna omejitev, zato kliniki nekoliko kasneje napotijo pacientke, nekatere pa se same zaradi načrtovanja preventive v proces vključijo nekaj let po diagnozi.

Povprečen čas od genetskega testiranja do genetskega izvida zarodnih PR/VPR je približno 30 koledarskih dni in se ne spreminja veliko glede na različne vrste diagnoz raka, kar je primerljivo s podatki iz tujine. Najkrajši interval od testiranja do izvida je pri raku trebušne slinavke (26,7± 11,5 dneva), najdaljši pri raku dojk (30,4 ± 13,2 dneva). Razlika je torej minimalna, kar nakazuje, da v laboratoriju molekularne diagnostike ni čakalne vrste za genetsko testiranje. Klinični genetik, ki napoti pacienta na genetsko testiranje pri nujnih obravnavah to označi na napotnici, tako da v laboratoriju molekularne diagnostike po dogovoru prednostno analizirajo poslani vzorec. Klinik, ki bo izvid upošteval pri načrtovanju zdravljenja, pa lahko v bolnišničnem informacijskem sistemu do izvida dostopa takoj.

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR

Pri 700 pozitivnih bolnikih, ki so bili vključeni v analizo, je bilo skupaj dokazanih 715 zarodnih PR/VPR, kar pomeni, da so bili nekateri bolniki nosilci dveh zarodnih PR/VPR (dvojni heterozigoti). To še dodatno poudarja kompleksnost genetskih okvar v populacijah z večjo prevalenco določenih zarodnih PR/VPR, kot je na primer slovenska (9).

Statistična analiza genetskih testiranj zarodnih PR/VPR med letoma 2020 in polovico leta 2024 je pokazala pomembno stopnjo odkrivanja nosilcev zarodnih PR/VPR tako pri bolnikih, napotenih zaradi načrtovanja zdravljenja, kot pri tistih, ki so bili napoteni zaradi preventive. Pri bolnicah z rakom jajčnikov je bil delež odkritih zarodnih PR/VPR najvišji, saj je bilo pri napotitvah zaradi zdravljenja dokazanih 19,6 % nosilk vsaj ene zarodne PR/VPR, pri napotenih zaradi načrtovanja preventive pa 32,3 %. Število napotenih bolnic z rakom jajčnikov zadnje čase upada, saj smo uvedli novo klinično pot, kjer so na genetsko testiranje za zarodne PR/VPR napotene le tiste bolnice, ki imajo ali bremenilno družinsko anamnezo ali pa pomembno najdbo v tumorju (10,11). Za lažje razumevanje genetskih izvidov so na Oddelku za molekularno diagnostiko pripravili informacijsko knjižico za bolnike in njihove svojce, kjer si lahko bolj natančno preberejo več o samem testiranju in možnih rezultatih testiranja (12).

Stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR pri bolnikih z rakom dojk je bila pri tistih, napotenih zaradi zdravljenja 19,1 %, pri tistih, napotenih zaradi načrtovanja preventive, pa 13,7. Zanimivo je, da je v letu 2023 število preventivnih napotitev skoraj izenačeno z napotitvami za načrtovanje zdravljenja (369 proti 370). Ti rezultati kažejo, da je vsako leto napotenih več bolnikov zaradi načrtovanja zdravljenja, kjer družinska anamneza ne igra več pomembne vloge pri indikacijah za testiranje.

Dokazane zarodne PR/VPR so po frekvenci izstopale v genih *BRCA1* in *BRCA2*, zlasti pri bolnikih z rakom dojk in jajčnikov. Pri bolnikih z rakom dojk so bile zarodne PR/VPR v genu *BRCA1* prisotne pri 37,4 % vseh nosilcev zarodnih PR/VPR, medtem ko so bile pri bolnicah z rakom jajčnikov prisotne v 57,4 % primerov. Pri raku prostate pa so izstopale PR/VPR v genu *BRCA2* (prisotne pri 35,8 % vseh nosilcev zarodnih PR/VPR), ravno tako pri raku trebušne slinavke (prisotne pri 40 % vseh nosilcev zarodnih PR/VPR).

Pomen družinske anamneze

Pri analizi prisotnosti zarodnih PR/VPR glede na družinsko anamnezo je bilo pri vseh bolnikih s pozitivno anamnezo dokazanih 19,5 % nosilcev PR/VPR, medtem ko je bilo pri vseh bolnikih z negativno družinsko anamnezo pozitivnih 12,4 %. To kaže na pomembno vlogo družinske anamneze pri oceni verjetnosti prisotnosti dednega sindroma. Kljub temu je velik delež nosilcev zarodnih PR/VPR tudi med bolniki z negativno družinsko anamnezo, kar kaže na to, da je smiselno genetsko testiranje omogočiti tudi pri bolnikih z določenimi diagnozami raka, ki sicer nimajo znane družinske anamneze raka, saj je stopnja odkrivanja lahko večja od 10 %.

ZAKLJUČEK

Na podlagi ugotovitev lahko zaključimo, da ima genetsko testiranje pomembno vlogo tako pri načrtovanju zdravljenja rakave bolezni kot pri preventivi drugih rakavih bolezni in možnosti kaskadnega testiranja krvnih sorodnikov. Pozitivna družinska anamneza povečuje verjetnost odkritja zarodne PR/VPR, vendar genetsko testiranje ostaja pomembno tudi za bolnike z rakom brez bremenilne družinske anamneze, saj so tudi med njimi prisotni nosilci zarodnih PR/VPR. Zato je pomembno, da v prihodnosti odločevalci zdravstvenih politik razmislijo o univerzalnem populacijskem genetskem testiranju določenih bolnikov z rakom, ne glede na družinsko anamnezo. Prav tako bi testiranje lahko v varnem okolju ponudili širši populaciji ali pa vsaj tistim, ki so za to zainteresirani.

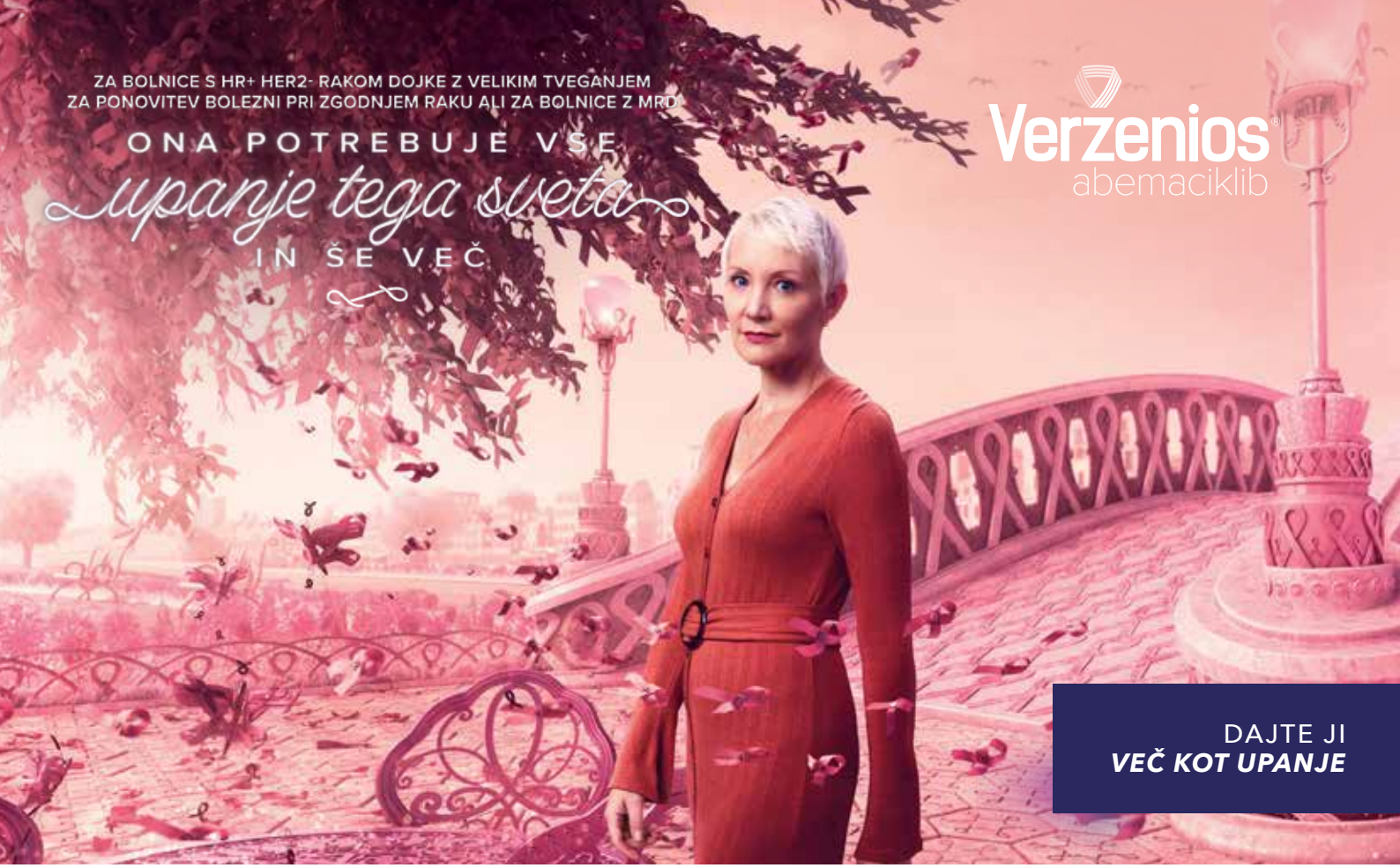
LITERATURA

1. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: http://www.slora.si/onkolosko-genetsko-svetovanje-in-testiranje.
2. Blatnik A, Krajc M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.
3. Clark NM, Roberts EA, Fedorenko C, Sun Q, Dubard-Gault M, Handford C, et al. Genetic Testing Among Patients with High-Risk Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Cancers. Ann Surg Oncol. 2023;30(3):1312–1326. doi: 10.1245/s10434-022-12755-y.
4. Foulkes WD. The ten genes for breast (and ovarian) cancer susceptibility. Nat Rev Clin Oncol. 2021 May;18(5):259-260. doi: 10.1038/s41571-021-00491-3.
5. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;18(7):493-502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
6. Kamel D, Gray C, Walia JS, Kumar V. PARP Inhibitor Drugs in the Treatment of Breast, Ovarian, Prostate and Pancreatic Cancers: An Update of Clinical Trials. Curr Drug Targets. 2018;19(1):21-37. doi: 10.2174/1389450118666170711151518.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5. 10. 2024]. Dostopno na: https://www.nccn.org/guidelines/.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, version 2. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5. 10. 2024]. Dostopno na: https://www.nccn.org/guidelines/.
9. Kotnik, U, Maver, A, Peterlin, B, Lovrecic, L. Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort. Sci Rep. 2023; 13(1):5307 https://doi.org/10.1038/s41598-023-32397-8.
10. Stegel, V, Blatnik, A, Škof, E, Dragoš Šetrajčič, V, Krajc, M, et al. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in BRCA1/2 and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. Cancers (Basel). 2022;14(6):1434 https://doi.org/10.3390/cancers14061434.
11. Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonalnim seroznim karcinomom. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [pridobljeno 1. 10. 2024]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/klinicne-poti.
12. Novaković S, Škerl P. Molekularna diagnostika v onkologiji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022.

© 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/



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemaciklib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije**: Zgodnji rak dojk: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberina LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone). Napredovali ali metastatski rak dojk: Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe**: Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacikliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. *Zgodnji rak dojk:* Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. *Napredovali ali metastatski rak dojk:* Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, 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 abemaciklibom 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 abemacikliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacikliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacikliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacikliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacikliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacikliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje 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 abemacikliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije**: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**: Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib, 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 dojk. 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 abemacikliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski trombembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciklibom. 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 antidiaroiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacikliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**: Abemaciklib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacikliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacikliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciklibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacikliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje 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 abemacikliba. Abemaciklib 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 abemacikliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelitid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciklib 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, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze *Pogosti:* povečano solzenje, venska trombembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost *Občasni:* febrilna nevtropenija, fotopsija **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 zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. **Datum zadnje revizije besedila**: 4. 7. 2024 **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 Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios 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-0306, 24.9.2024. Samo za strokovno javnost.

Kaskadno genetsko testiranje v družinah s sindromom Lynch

Cascade genetic testing in Lynch syndrome families

Praprotnik Lidija[1], Hotujec Simona[1], Stojanov Barbara[1], Krajc Mateja[1]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: izr. prof., dr.sc. (Belgija) Mateja Krajc, dr. med.
E-mail: mkrajc@onko-i.si
Poslano / Received: 10. 10. 2024
Sprejeto / Accepted: 17. 10. 2024
doi:10.25670/oi2024-013on

IZVLEČEK

Izhodišče: Sindrom Lynch (LS) je najpogostejša oblika podedovane genetske predispozicije za raka debelega črevesa in danke (RDČD). Prisotnost LS je posledica zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v enem od genov popravljanja neujemanja baznih parov (MMR). Ker je LS povezan s povečano ogroženostjo za raka, je pomembno testirati tako posvetovance kot njihove družinske člane (kaskadno testiranje).

Metode: Na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) smo opravili analizo podatkov, ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke oddelka. Analizirali smo podatke napotenih na genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2023, pri katerih je obstajal sum na prisotnost LS. Pri tem smo uporabili deskriptivne statistične metode.

Rezultati: Na genetsko svetovanje je bilo zaradi ugotovljene različice v enem od genov, ki jih povezujemo z LS, v 17-letnem obdobju, napotenih 246 posameznikov iz 97 pozitivnih LS družin. Od tega je bilo pozitivnih 170 posameznikov, kar predstavlja 69,1 % vseh testiranih. Kaskadnega testiranja se je udeležilo 157 družinskih članov iz 54 družin (55,7 % glede na vse pozitivne družine), in sicer 100 žensk (63,7 %) in 57 moških (36,3 %). 90 posameznikov (57,3 %) se je odzvalo v roku 12 mesecev od razkritja rezultata prvemu testiranemu. Povprečno število krvnih sorodnikov na družino, ki so se odločili za predsimptomatsko testiranje, je bilo 1,6. Če odštejemo družine, v katerih se ni javil nihče od svojcev, pa znaša to število povprečno 2,9 svojca na družino.

Zaključek: Kaskadno genetsko testiranje je uspešen sistematični proces zagotavljanja genetskega testiranja krvnih sorodnikov nosilcev PR/VPR. V primeru LS se je pri 55,7 % pozitivnih družin za kaskadno testiranje odločil vsaj en krvni sorodnik. V družinah, v katerih so sorodniki prišli na kaskadno genetsko testiranje, so v povprečju prišli skoraj trije – skoraj 60 % v enem letu.

Ključne besede: genetsko testiranje, kaskadno testiranje, dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke (HNPCC), sindrom Lynch, krvni sorodnik, gen, informiranje, *MSH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

ABSTRACT

Introduction: *Lynch syndrome (LS) is the most common form of inherited genetic predisposition to colorectal cancer (CRC). LS is caused by a germline pathogenic/likely pathogenic variant (P/LPV) in one of the mismatch repairs (MMR). Since LS is linked to an increased risk of cancer, it is crucial to test both individuals and their family members (cascade testing).*

Methods: *We performed the analysis of data from the Department of Clinical Cancer Genetics, the Institute of Oncology Ljubljana, i.e. the information on individuals suspected of LS who were referred for genetic counselling between 01/01/2007 and 31/12/2023. The research was conducted using descriptive statistical methods.*

Results: *A total of 246 individuals from 97 LS-positive families were referred for genetic counselling in 17 years. 170 individuals tested positive, representing 69.1% of all individuals tested. 157 family members from 54 families (55.7%) participated in cascade testing. There were 100 women (63.7%) and 57 men (36.3%). In families where the relatives opted for cascade testing, 90 individuals (57.3%) responded within 12 months after the positive result had been disclosed to the first individual tested. On average, 1.6 blood relatives per family participated in presymptomatic testing. In 54 families where relatives opted for testing, the average number of those who decided to test was 2.9 relatives per family.*

Conclusion: *Cascade genetic testing is a successful systematic method for providing genetic testing to blood relatives of P/LPV carriers. In the case of LS, 55.7% of positive families had at least one blood relative opting for cascade testing. In families where relatives underwent cascade testing, an average of nearly three relatives participated, with almost 60% responding within 12 months.*

Keywords: genetic testing, cascade testing, hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), Lynch syndrome, blood relative, gene, informing, MSH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

UVOD

Lynch sindrom (LS), včasih imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke (HNPCC), predstavlja najpogostejšo obliko podedovane genetske predispozicije za raka debelega črevesa in danke (RDČD), ter predstavlja približno 3 % na novo diagnosticiranih primerov RDČD. Je posledica zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v enem od genov za popravljanje neujemanja baznih parov (MMR) (*MLH1, MSH2, MSH6*, in *PMS2*) ali okvare v genu *EPCAM*, ki vpliva na izražanje *MLH2*. LS je poleg RDČD povezan tudi s povečano ogroženostjo za raka endometrija in drugih vrst rakov (na primer raka jajčnikov, prostate ali sečil (urotelni karcinom), redkeje tudi raka tankega črevesa, želodca, žolčnih vodov, trebušne slinavke in nekatere možganske tumorje). Za LS so značilne zgodnje diagnoze raka, ki se lahko pojavljajo 10–20 let prej, kot se bolezen običajno pojavlja v populaciji, bolniki lahko zbolijo tudi za več raki (sinhrono ali metahrono). Zato je pomembno testirati tako posvetovance kot njihove družinske člane (kaskadno testiranje), da jim lahko glede na genetski izvid pravočasno omogočimo preventivne programe v smislu preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka. Gre za avtosomno dominantno dedno predispozicijo s populacijsko prevalenco približno 1/440 (1). Po najnovejših slovenskih podatkih pa znaša prevalenca v Sloveniji 1 : 357 (2).

Pomen kaskadnega testiranja pri odkrivanju nosilcev zarodnih PR/VPR

Kaskadno genetsko testiranje je del pristopa v javnem zdravstvu, kjer imamo ob znani družinski PR/VPR priložnost omogočiti genetsko testiranje vsem krvnim sorodnikom prvega testiranega z znano okvaro. Običajno testiranje ponudimo sorodnikom v prvem kolenu, saj je pri njih 50 % verjetnost, da so tudi oni nosilci genetske okvare. Nosilcem PR/VPR tako lahko pravočasno omogočimo preventivne ukrepe glede na veljavne smernice (3,4), tistim, ki okvare niso podedovali, pa tako testiranje lahko predstavlja veliko olajšanje. V vsakem primeru je tudi pri negativnem izvidu smiselno opraviti genetski posvet, da se posameznikom pojasni, da so za raka lahko še vedno vsaj tako ogroženi kot drugi v populaciji in da je pomembno, da se udeležujejo presejalnih programov, ki veljajo za splošno populacijo. Včasih jim zaradi prisotnosti drugih, tudi negenetskih nevarnostnih dejavnikov, svetujemo pogostejše preglede. Pomembno je poudariti, da pozitiven rezultat genetskega testiranja ne pomeni nujno, da bo posameznik zbolel za rakom, napove pa, da obstaja veliko večje tveganje, da se bo bolezen pozneje v življenju razvila. Prav tako negativen rezultat ne pomeni, da posameznik ne bo zbolel za rakom, saj populacijska ogroženost zaradi drugih nevarnostnih dejavnikov za raka še vedno ostaja. S kaskadnim genetskim testiranjem za LS lahko torej odkrijemo posameznike, ki so bolj ogroženi, da bodo zboleli za raki, povezanimi z LS, in pri njih sprožimo ukrepe primarne in sekundarne preventive. Glede na navedeno je zato izjemnega pomena identificirati vse posameznike, ki so genetsko okvaro podedovali, saj jim lahko omogočimo preventivne ukrepe.

V raziskavi smo analizirali, kako pogosto v družinah z LS opravimo kaskadno genetsko testiranje. Prav tako smo analizirali značilnosti družin in posameznikov, kjer smo opravili kaskadno testiranje z namenom boljšega poznavanja kaskadnega testiranja pri LS v naši populaciji.

METODE

V raziskavi smo analizirali demografske podatke in podatke o genetskem testiranju za LS (gen, leto testiranja ter ali je bila PR/VPR pri krvnih sorodnikih potrjena), ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetko OIL med 2007 in 2023. Genetsko testiranje zarodnih PR/VPR je bilo izvedeno na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL.

Za analizo števila sorodnikov, ki so se odzvali na vabilo na kaskadno testiranje po tem, ko je bil v družini odkrit prvi nosilec zarodne PR/VPR, smo v analizo naknadno vključili še sorodnike, katerih izvide genetskega testiranja smo prejeli do 31. 8. 2024.

Vključitvena merila:

Na genetski posvet in test smo najprej povabili tistega družinskega člana, pri katerem je največja verjetnost, da bomo našli zarodno genetsko okvaro. To so onkološki bolniki, ki so bili ob diagnozi najmlajši in ki so izpolnjevali enega od meril, navedenih v Tabeli 1 (5).

Tabela 1: Merila napotovanja na genetski posvet ob sumu na prisotnost LS (5).

Onkološki bolniki – zadostuje eno od spodnjih meril:	Na posvet je smiselno napotiti tudi zdravega posameznika s pozitivno družinsko anamnezo:
V družini je že ugotovljena mutacija (oz. verjetno patogena/patogena različica).	≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom.
Negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije.	≥1 sorodnik/sorodnica v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija in drugim primarnim tumorjem, povezanim z LS.
Če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR-proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi.	≥2 sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim z LS, pri čemer je vsaj en zbolel pred 50. letom.
Če je v tumorju ugotovljena genetska okvara, ki bi bila lahko zarodna.	≥3 sorodniki v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s LS, ne glede na starost ob diagnozi.
Bolnik s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija, če: - je njegova starost ob diagnozi <50 let, - ima osebno anamnezo drugega raka, povezanega z LS, - ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih z LS, pri sorodniku pred 50. letom v 1. ali 2. kolenu.	
Ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih z LS, pri vsaj dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, ne glede na njihovo starost ob diagnozi.	

Legenda: IHK – imunohistokemično, MSI – mikrosatelitska nestabilnost, LS – Lynch sindrom

Prvo osebo v družini, ki je v genetski obravnavi, smo za namen analize poimenovali nosilec družine (angl. proband).

Za obdelavo podatkov smo uporabili deskriptivne statistične metode. Podatki so analizirali s pomočjo programske aplikacije Excel Microsoft Office Professional Plus 2019.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO-0025/2020).

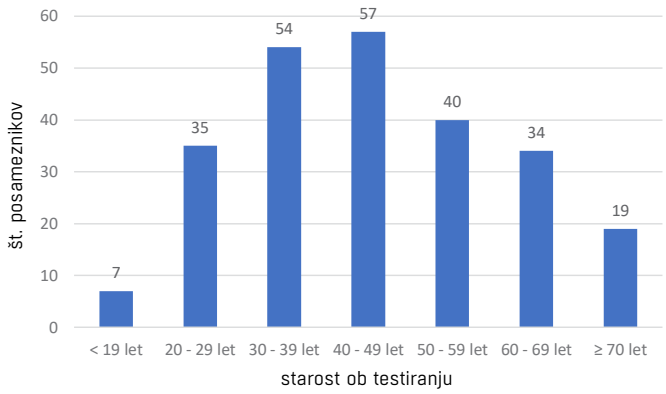
REZULTATI

Opis vzorca

Na genetsko svetovanje in testiranje je bilo zaradi ugotovljene zarodne PR/VPR v enem od genov, ki jih povezujemo z LS, v obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2023, napotenih 246 posameznikov iz 97 družin. Obravnavali smo 157 žensk (157/246; 63,8 %) in 89 moških (89/246; 36,2 %).

Povprečna starost posameznika ob testiranju je bila 46 ± 16 let, v starostnem razponu od 17 do 88 let. Starostno strukturo testiranih prikazuje Slika 1.

Slika 1: Število testiranih posameznikov po starostnih skupinah.



Najmanj testiranih je bilo v starostni skupini do 19 let (7), največ pa v starostnih skupinah od 40 do 49 let (57) ter od 30 do 39 let (54). 109 posameznikov je imelo ob testiranju najmanj eno onkološko diagnozo (109/246; 44,3 %), medtem ko je bilo 137 posameznikov brez diagnoze raka (137/246; 55,7 %).

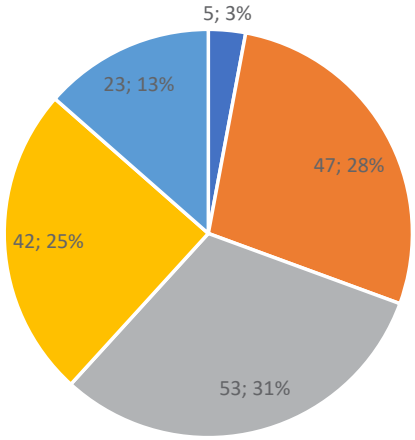
Povprečna starost (srednja vrednost), ko so posamezniki prvič zboleli za rakom, je bila 47 ± 13 let, s starostnim razponom od 8 do 80 let. Najpogosteje so posamezniki zboleli za rakom debelega črevesa (33/109; 30,3 %), rakom maternicnega telesa (24/109; 22 %) in rakom danke (14/109, 12,8 %), 11,9 % (13/109) pa je imelo raka dojk. Pri tem je imelo 80 posameznikov eno onkološko diagnozo (80/109; 80,4 %), 29 posameznikov pa je imelo dve ali več onkoloških diagnoz (29/109; 26,6 %).

Rezultati genetskega testiranja

Med 109 posamezniki z rakom je bila pri 103 posameznikih odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR v genu, povezanem z LS (103/109; 94,5 %), pri šestih testiranje ni pokazalo prisotnosti zarodnih PR/VPR (6/109; 5,5 %). Med 137 posamezniki, ki ob testiranju niso imeli onkološke diagnoze, je bila pri 67 posameznikih odkrita vsaj ena PR/VPR v genu, povezanem z LS (67/137; 48,9 %), pri 70 pa testiranje ni pokazalo prisotnosti PR/VPR (70/137; 51,1 %).

Skupno je imelo pozitiven genetski test 170 posameznikov (170/246; 69,1 %) iz 97 družin. Slika 2 prikazuje število pozitivnih pacientov glede na odkrite PR/VPR po genih, ki so povezani z LS.

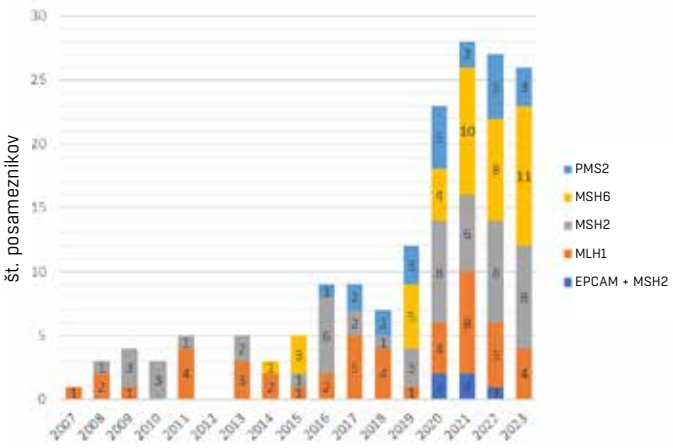
Slika 2: Prikaz števila pozitivnih pacientov glede na odkrito PR/VPR po genih, ki so povezani z LS.



Skupno je bilo največ odkritih posameznikov s PR/VPR v genih *MSH2* (53/170; 31,2 %), *MLH1* (47/170; 27,6%) in *MSH6* (42/170; 24,7 %). Pri tem je imel en posameznik poleg PR/VPR v genu *MSH6* še PR/VPR v genu *BRCA2*, en posameznik poleg PR/VPR v genu *PMS2* še PR/VPR v genu *BRCA1* ter en posameznik poleg PR/VPR v genih *EPCAM* in *MSH2* še PR/VPR v genu *ATM*.

Število posameznikov z odkrito PR/VPR v genu, povezanem z LS, je med leti naraščalo, rast se je nekoliko umirila v letih 2022 in 2023, kar prikazuje Slika 3.

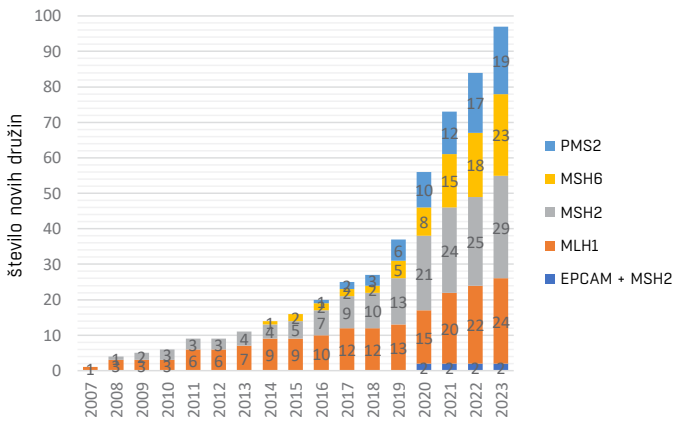
Slika 3: Število posameznikov z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS v posameznem letu v obdobju 2007 - 2023.



Skladno s tem je skozi opazovano obdobje naraščalo tudi skupno število novo odkritih družin z LS. Slika 4 prikazuje kumulativno število novih družin z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS.

Konec leta 2023 smo tako beležili 97 družin, katerih člani (170) so nosilci PR/VPR v genih, povezanih z LS.

Slika 4: Skupno (kumulativno) število novih družin z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS v letih 2007 – 2023.

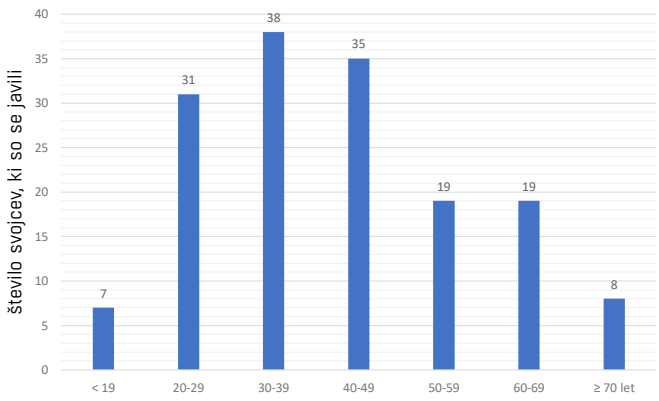


Kaskadno genetsko testiranje

Iz 97 pozitivnih družin se je na kaskadno testiranje javilo 157 posameznikov iz 54 družin (54/97; 55,7 %), iz 43 pozitivnih družin pa se ni do 31. 8. 2024 javil nihče.

Med 157 posamezniki, ki so se javili na kaskadno testiranje, je bilo 100 žensk (100/157, 63,7 %) in 57 moških (57/157, 36,3 %), njihovo starostno strukturo pa prikazuje Slika 5.

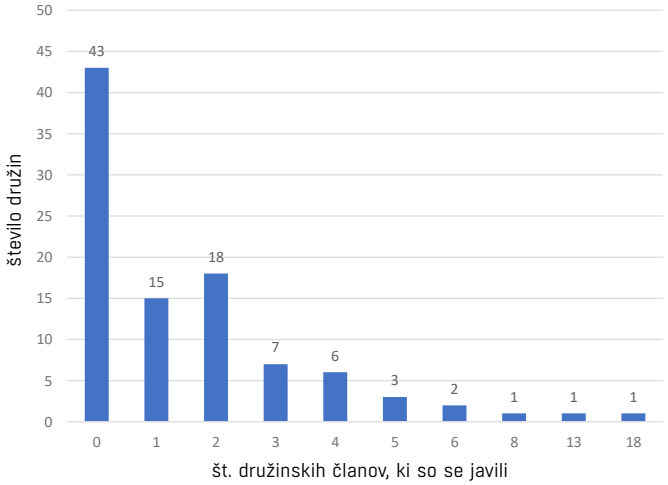
Slika 5: Starostna struktura krvnih sorodnikov, ki so se javili na posvet po diagnozi LS pri prvem testiranem.



Največ sorodnikov se je javilo v starosti od 30 do 39 let. Povprečno se je po odkritju prvega nosilca zarodne PR/VPR posvet javilo 1,6 sorodnika (glede na vse pozitivne družine).

Pri analizi 54 družin, iz katerih so se sorodniki javili, torej teh, iz katerih se je javil vsaj še en sorodnik, se je po odkritju nosilca zarodne PR/VPR javilo še 2,9 sorodnika. Slika 6 prikazuje razporeditev števila krvnih sorodnikov znotraj ene družine, ki so se javili na kaskadno testiranje.

Slika 6: Število krvnih sorodnikov znotraj ene družine, ki so se javili na kaskadno testiranje.



S Slike 6 je razvidno, da se v 43 družinah po razkritju prvega nosilca zarodne PR/VPR v LS genih ni javil nihče od družinskih članov, v 15 družinah se je javil en družinski član, v 18 družinah dva, v 7 družinah trije in v 6 družinah 4 družinski člani. V eni družini pa se je naknadno, po odkritju prvega nosilca, javilo 18 družinskih članov.

Časovno obdobje od odkritja prvega nosilca zarodne PR/VPR v družini do testiranja preostalih krvnih sorodnikov

Od 97 družin z LS se je za kaskadno testiranje odločilo 157 krvnih sorodnikov iz 54 družin. Sorodniki so se v povprečju javili v roku 23 ± 33 mesecev, mediana je znašala 10 mesecev, sorodniki pa so se javljali v razponu 1 do 144 mesecev, kar prikazuje Slika 7.

Slika 7: Čas (meseci) od testiranja prvega pozitivnega do testiranja prvega sorodnika, ki se je udeležil kaskadnega testiranja.

Po odkritju prvega nosilca PR/VPR v družini se je v roku 10 mesecev javilo 79 posameznikov, v roku 10 do 20 mesecev 43 posameznikov, dva posameznika pa 144 mesecev po odkritju prvega nosilca v družini.

V roku 12 mesecev se je javilo 90 krvnih sorodnikov (90/157; 57,3 %), 67 pa se jih je javilo kasneje (67/157, 42,7 %).

RAZPRAVA

Na OIL smo želeli z raziskavo analizirati in ugotoviti, kako uspešno je kaskadno testiranje sorodnikov v družinah, pri katerih je bila odkrita PR/VPR v genih, povezanih z LS. Prepoznavanje asimptomatskih nosilcev v PR/VPR v družinah z znano genetsko okvaro namreč nudi priložnosti bolj natančne ocene ogroženosti za raka, možnost primarne in sekundarne preventive in v primeru bolezni izvidu prilagojeno zdravljenje. Kaskadno genetsko testiranje je lahko stroškovno učinkovitejše od populacijskega presejanja, saj je verjetnost, da bomo odkrili PR/VPR pri testiranem sorodniku veliko večja, cena testiranja pa nižja.

Od leta 2007 do leta 2023 smo obravnavali 97 družin in odkrili 170 nosilcev zarodnih PR/VPR v genih, povezanih z LS. Babuder s sodelavci je v svoji raziskavi, ki je analizirala kaskadno testiranje pri dednem sindromu raka dojk in jajčnikov (HBOC, analiza samo za *BRCA1/2* pozitivne družine) na OIL ugotovila, da je bilo v sicer malenkost daljšem obdobju (1999–2020) odkritih veliko več pozitivnih družin (785), kar potrjujejo tudi letna poročila Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL, kjer poročajo o manj napotitvah za testiranje za dedno predispozicijo za LS (6).

Od leta 2007, ko smo odkrili prve nosilce LS na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL, vodimo seznam testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Pri analizi podatkov testiranih za LS smo ugotovili, da se od 97 LS pozitivnih družin, pri 43 (44,3 %) družinah na kaskadno genetsko testiranje ni odzval nihče od družinskih članov. Medtem ko Babuder s sodelavci pri analizi HBOC pozitivnih družin navaja, da se na kaskadno genetsko testiranje ni odzval nihče iz 27 % družin. V raziskavi Griffina s sodelavci pa na primer opisujejo, da se testiranja udeleži od 30 do 40 odstotkov tistih, ki so jih sorodniki obvestili. V drugih raziskavah ocenjujejo, da se samo devet odstotkov krvnih sorodnikov odzove vabilu za genetsko testiranje (7). Na podlagi teh izsledkov ugotavljamo, da je udeležba kaskadnega testiranja glede na družino veliko večja pri HBOC pozitivni populaciji (6) kot pri LS (73 % proti 55,7 %). Razlogi za to nam niso znani, podobno je tudi v tujini in ta velik odstotek neodziva pri LS kaže na izgubljene priložnosti preventive pri pozitivnih svojcih, ki svoje dedne predispozicije ne poznajo. Morda so svojci prejeli informacijo in se za obravnavo niso odločili ali pa se nosilec družine ni odločil informacije o LS v družini posredovati preostalim sorodnikom. Zavedamo se bremena obveščanja svojcev o rezultatih preiskav in njihovih posledicah, ki ga nosi predvsem prvi odkriti nosilec PR/VPR v družini, ki se lahko hkrati spopada s svojo diagnozo genetske predispozicije. Zakoni o varstvu osebnih podatkov izvajalcem zdravstvenih storitev onemogoča razkrivanje genetskih informacij o testiranemu posamezniku drugim osebam, razen če so za to pridobili posebno pooblastilo testiranca. Odgovornost za posredovanje rezultatov genetskih testov je vsaj v Sloveniji izključno na nosilcu potrjene PR/VPR, ki ima pravico, da teh informacij ne razkrije. Ta komunikacijska strategija deljenja informacije o PR/VPR v družini ima precejšnje omejitve tako pri zagotavljanju stika s sorodniki kot pri prenosu točnih informacij, kar so ugotavljali že drugi raziskovalci (8).

V 55,7 % pozitivnih družinah, kjer so se za kaskadno testiranje sorodniki odločili, je na posvet prišel vsaj en sorodnik. Pri dobri polovici je torej prišlo do prenosa informacije o zarodni PR/VPR v družini in o možnosti kaskadnega genetskega testiranja. V teh družinah so se sorodniki tudi sami odločili, da sprožijo postopek genetske obravnave. Med testiranimi, ki so se odločili za kaskadno testiranje, je v prvih dvanajstih mesecih na testiranje prišlo 90 krvnih sorodnikov, kar je več kot polovica vseh kaskadno testiranih (57,3 %), medtem ko Griffin s sodelavci opisuje, da nosilci v 80 % razkrijejo izvid v prvih šestih mesecih (7). Po drugi strani pa Babuder s sodelavci ugotavlja, da se je v 785 HBOC pozitivnih družinah, v katerih so se sorodniki odločili za posvet, v prvih 12 mesecih javilo 79 % posameznikov. Razlika med obema kohortama je velika. Najverjetneje gre razlog za boljši in hitrejši odziv na kaskadno testiranje v HBOC kohorti pripisati boljšemu ozaveščanju o HBOC. Še posebej po letu 2013, ko je slavna igralka Angelina Jolie sama razkrila, da je nosilka okvare za *BRCA1* in s tem močno povečala zavedanje populacije o dedni predispoziciji za raka dojk in jajčnikov. LS takega medijsko izpostavljenega predstavnika oziroma ambasadorja ozaveščanja nima, prav tako je v medijih veliko več informacij za laike na voljo ravno na področju HBOC. HBOC se neposredno bolj dotakne ženske populacije, ki se preventivnih pregledov za raka, ki vabijo splošno populacijo, začnejo udeleževati že zelo mlade (program za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu – program ZORA) in jih s tem pristopom prej ozavestimo o pomenu preventive raka. Nekatere raziskave kažejo, da je testiranje na prisotnost PR/VPR v visoko penetrantnih genih, kot so *BRCA1* in *BRCA2* (ob okvari ogrožata za sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov) ter *MLH1* in *MSH2* (gena, ki ob okvari ogrožata za sindrom Lynch), vzdržno tudi z vidika stroškov in učinkovitosti (9–14). Zato je zelo pomembno populacijo ozaveščati o možnosti genetskega testiranja za namen preventive raka.

Pri analizi 54 družin, iz katerih so se sorodniki javili, torej teh, iz katerih se je javil vsaj še en sorodnik, se je po odkritju nosilca PR/VPR javilo še 2,9 sorodnika. Zanimivo je, da Babuder s sodelavci ugotavlja podobno, saj so se v njeni analizi povprečno javili še trije sorodniki. To lahko pripišemo temu, da kadar se posameznik odloči obvestiti svoje svojce, to običajno, ne glede na prisotnost dednega sindroma, naredi podobno (6). V raziskavi, ki jo je opravil Finlay s sodelavci, ugotavljajo, da je v njihovi kohorti 115 pacientov s PR/VPR v *BRCA1*/2 77 % pacientov obvestilo vsaj enega krvnega sorodnika o svojem rezultatu genetskega testiranja, a se je samo polovica vseh obveščenih odločila za genetsko testiranje (15). Zanimivo bi bilo to področje bolj podrobno raziskati in ugotoviti, kako bi lahko testiranim pri informiranju zdravstvene ustanove pomagale. Še posebej v tistih primerih, ko se na kaskadno testiranje ni javil nihče. Razlogov za ta neodziv namreč še vedno ne poznamo. Nekatere raziskave poročajo, da je pogostost kaskadnega testiranja tudi za 50 % večja, če s sorodniki stopijo v stik zdravniki, ki so obravnavali prvega testiranega (16). V družinah, za katere zdravniki pripravijo informativno gradivo, v katerem pojasnijo tveganje in priporočila, povezana z zarodno PR/VPR, in ga sorodnikom posredujejo ali neposredno ali po nosilcu genetske okvare, se stopnja kaskadnega genetskega testiranja skoraj podvoji (7).

Pri testiranih osebah z dokazanim LS se priporočajo preventivni pregledi in operacije z namenom znižanja ogroženosti za raka. Najpomembnejši presejalni pregled je kolonoskopija, ki jo je priporočljivo začeti opravljati med 20. in 25. letom na eno do tri leta, oziroma 2–5 let prej, kot je zbolel najmlajši v družini – priporočila se nekoliko razlikujejo glede na to, v katerem genu je bila odkrita PR/VPR. Naša raziskava je pokazala, da se je na kaskadno testiranje javilo 38 posameznikov, mlajših od 30 let, ki bi s preventivnimi pregledi že lahko začeli. To informacijo posredujemo tudi nosilcem družine. Povemo jim, naj svojce že kmalu po polnoletnosti usmerijo v naše ambulante. Ženskam svetujemo še posvet pri ginekologu za preventivne preglede rodil in dogovor o preventivnih operacijah. Skladno s smernicami nosilcem PR/VPR priporočamo tudi gastroskopije in druge preglede. Posamezniki, pri katerih povečane ogroženosti ne dokažemo, lahko preventivne preglede opravljajo v daljši intervalih oziroma primerljivo s splošno populacijo. Zanje je smiselno, da se vključijo v program SVIT (program zgodnjega odkrivanja in preprečevanja raka debelega črevesa in danke) ter da upoštevajo priporočila za zdrav življenjski slog. (17).

V tujini so raziskovali tudi možnost univerzalnega populacijskega genetskega presejanja vseh v populaciji, ne glede na to, ali je v

posameznikovi družini kdo zbolel za rakom ali ne. Kljub raziskovalnim naporom za zdaj ostaja to področje še zelo neraziskano in nedorečeno (9–14). Nekatere raziskave so se posvetile možnostim univerzalnega testiranja za vse bolnike z rakom (na primer bolnike z rakom dojk, jajčnikov, debelega črevesa), prek katerih bi testiranje ponudili zdravim svojcem. Vendar naša raziskava in raziskava Babuder s sodelavci kaže na to, da se na kaskadno testiranje ne bi odzvali vsi krvni sorodniki, kljub znani PR/VPR v družini.

Čeprav ima genetsko testiranje za dedno predispozicijo za LS velik pomen za načrtovanje učinkovite preventive, se je treba zavedati, da obstajajo tudi omejitve. Dokazana prisotnost PR/VPR ne pomeni, da bo nosilec zbolel, lahko pa prinese psihološko stisko in obremeni testiranega in njegove bližnje. Po drugi strani pa negativen rezultat ne pomeni, da testiranec ne bo zbolel za rakom. Zaradi vseh teh omejitev je potreben in je tudi zakonsko obvezen genetski posvet, ki testirane obvešča o možnih rezultatih in posledicah ter ukrepih, ki sledijo glede na izvid, da se lažje odločijo o predsimptomatskem genetskem testiranju.

ZAKLJUČEK

Kaskadno genetsko testiranje je uspešen sistematičen proces zagotavljanja genetskega svetovanja in testiranja krvnih sorodnikov, po tem ko je pri prvem testiranem družinskemu članu potrjena PR/VPR. V primeru prisotnosti LS v družini lahko torej kaskadno genetsko testiranje krvnim sorodnikom zagotovi pomembne informacije o ogroženosti za raka, ponudi možnost soodločanja pri preventivnih ukrepih ter zagotovi informacijo o možnosti, da lahko PR/VPR prenesejo na svoje potomce. Predstavlja eno od poti odkrivanja nosilcev dedne predispozicije, kjer imamo na voljo učinkovite preventivne ukrepe že v predsimptomatski fazi, pri bolnih pa zgodnje odkrivanje in preprečevanje sekundarnih rakov ter izvidu prilagojeno zdravljenje.

LITERATURA

1. Leenen CH, Goverde A, de Bekker-Grob EW, Wagner A, van Lier MG, Spaander MC, et al. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. Genet Med. 2016 Oct;18(10):966-73. doi:https://doi.org/10.1038/gim.2015.206. Epub 2016 Mar 3.
2. Kotnik U, Maver A, Peterlin B, Lovrecic L. Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort. Sci Rep. 2023 Mar 31;13(1):5307. doi: 10.1038/s41598-023-32397-8.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: NCCN genetic colorectal: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, V.1.2024 [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.nccn.org/guidelines/.
4. Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko.
5. Nacionalni inštitut za javno zdravje, Program SVIT [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2023/11/Mateja-Krajc-Onkolosko-genetsko-svetovanje-in-testiranje-dedni-rak-debelega-crevesa-in-danke.pdf
6. Babuder B, Hotujec S, Blatnik A, Strojnik K, Banjac M, Novaković S, Krajc M. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov. Onkologija 2021;25(2):16–23.
7. Griffin NE, Buchanan TR, Smith SH,Leon AA, Meyer MF, Liu J et al. Low rates of cascade genetic testing among families with hereditary gynecologic cancer: An opportunity to improve cancer prevention. Gynecol Oncol. 2020 Jan;156(1):140-146. doi: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.005
8. Baroutsou V, Underhill-Blazey ML, Appenzeller-Herzog C, Katapodi MC. Interventions Facilitating Family Communication of Genetic Testing Results and Cascade Screening in Hereditary Breast/Ovarian Cancer or Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021 Feb 23; 13(4): 925. doi:https://doi.org/10.3390/cancers13040925.
9. Garcia C, Sullivan MW, Lothamer H, Harrison KM, Chatfield L, Thomas MH et al. Mechanisms to increase cascade testing in hereditary breast and ovarian cancer: Impact of introducing standardized communication aids into genetic counseling. J Obstet Gynaecol Res. 2020 Sep;46(9):1835-1841. doi: https://doi.org/10.1111/jog.14366
10. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. Nat Genet. 2018;50(9):1212-1218. doi: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0202-0
11. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;65:139-153. doi: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007
12. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. Eur J Hum Genet. 2016;24:S19-26. doi: https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.9
13. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A et al. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. J Natl Cancer Inst. 2018;110(7):714-725. doi: https://doi.org/10.1093/jnci/djx265.
14. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. J Clin Med. 2020;9(7):2125. doi: https://doi.org/10.3390/jcm9072125.
15. Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E, Evans KG, Nathanson KL, Weber BL et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. Genet Test. 2008 Mar;12(1):81-91. doi: https://doi.org/10.1089/gte.2007.0037.
16. Garcia C, Sullivan MW, Lothamer H, Harrison KM, Chatfield L, Thomas MH et al. Mechanisms to increase cascade testing in hereditary breast and ovarian cancer: Impact of introducing standardized communication aids into genetic counseling. J Obstet Gynaecol Res. 2020 Sep;46(9):1835-1841. doi: https://doi.org/10.1111/jog.14366.
17. Smernice Programa Svit: slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke [e-knjiga]. 2. dop. izd. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:DOC-EQ5N4YWG.

© 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/

Organizacija in analiza obravnav genomskih informatorjev na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letu 2023

Organisation and analysis of genomic counsellors' assessments at the Institute of Oncology Ljubljana in 2023

Krivec Matijašič Romana[1], Kerševan Tina[1], Krajc Mateja[1]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: izr. prof., dr.sc. (Belgija) Mateja Krajc, dr. med.
E-mail: mkrajc@onko-i.si
Poslano / Received: 10. 10. 2024
Sprejeto / Accepted: 18. 10. 2024
doi:10.25670/oi2024-014on

IZVLEČEK

Izhodišče: V Sloveniji je od leta 2021 uveden nov profil v zdravstvu – genomski informator. Genomski informator/svetovalec na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) prevzema del genetskih posvetov, ki jih v sklopu triaže opredeli specialist klinične genetike. V veliki meri gre za prednostne napotitve bolnikov z rakom, pri katerih je genetski izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja.

Metode: Analizirali smo podatke o napotitvah na genetsko obravnavo v letu 2023 in genetskem testiranju bolnikov, ki so jih obravnavali genomski svetovalci. Podatke smo pridobili iz zbirke podatkov Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL. Za pripravo analize smo uporabili deskriptivne statistične metode in bivariatne metode za analizo povezanosti spremenljivk. S pomočjo bivariatnih metod smo preučevali povezave med posameznimi spremenljivkami, kot so spol, starost in vrsta genetske obravnave, ter njihovo povezanost z rezultati genetskega testiranja, kar nam je omogočilo vpogled v morebitne vzorce ali odvisnosti med njimi.

Rezultati: Leta 2023 so štirje genomski svetovalci od skupno 2200 opravljenih genetskih posvetov pred testiranjem, opravili 669 svetovanj, kar predstavlja 30,4 % vseh. Od 669 obravnavanih pacientov (118 moških in 551 žensk) se jih je 662 odločilo za genetsko testiranje. Glede na stopnjo nujnosti obravnave, ki jo je označil napotni zdravnik, je bilo največ obravnavanih pod prednostno, in sicer 323 (48 %). Genetski izvid smo pri prednostno napotenih v povprečju prejeli v 29 (± 13) dneh od datuma prvega posveta. Pri 14,5 % (96) testiranih pacientih je bila patogena/verjetno patogena različica (PR/VPR) odkrita v vsaj enem od pregledanih genov. Največ PR/VPR je bilo odkritih v genih *BRCA1/2* (57,3 %). Po pogostosti jim sledijo PR/VPR v genu *ATM* (14,6 %) in genu *CHEK2* (10,4 %).

Zaključek: Vpeljava diplomiranih medicinskih sester s specialnimi znanji na področju genomskega svetovanja se je izkazala kot učinkovita strategija za zagotavljanje pravočasne genetske obravnave. Medicinske sestre po dodatnem usposabljanju samostojno izvajajo prve genetske posvete, kar je prispevalo k skrajšanju čakalnih dob in hitrejši obravnavi pacientov. Z dodatnimi posveti smo razbremenili specialiste klinične genetike, kar je pripomoglo k hitrejši obravnavi pacientov, ki niso bili napoteni prednostno.

Ključne besede: genetsko svetovanje in testiranje, genomsko informiranje, genomski svetovalec, prednostne napotitve, rak

ABSTRACT

Introduction: *In 2021, the role of genomic counsellor was introduced as a new profile in the Slovenian healthcare system, and likewise at the Institute of Oncology Ljubljana (IOL). In the triage process, clinical genetics specialists determine the number of genetic consultations performed by genomic counsellors, who usually provide counselling for patients who require genetic testing for treatment planning.*

Methods: *We evaluated the data on referrals to genetic counselling and the genetic testing of patients referred to genomic counsellors in 2023. The data were obtained from the database of the Department of Clinical Cancer Genetics at OIL. Descriptive statistical methods and bivariate methods were used for analysing the correlation between variables.*

Results: *In 2023, 2,200 pre-testing genetic counselling consultations were performed. Four genomic counsellors performed 30.4% (669/2.200) of all pre-test genetic counselling consultations. 662 out of 669 patients (i.e. 118 men and 551 women) opted for genetic testing. There were 323 (48%) urgent – fast–track listed patients. The test results of the fast–track listed group were received in 29 (±13) days after the first consultation. In 14.5% (96) of the patients tested a pathogenic/likely pathogenic variant (P/LPV) was identified. The most P/LPVs were found in BRCA1/2 genes (57.3%), followed by the ATM gene (14.6%) and CHEK2 gene (10.4%).*

Conclusion: *Introducing a new profile, a registered nurse with special knowledge in genomic counselling, working as a genomic counsellor, is a successful method of ensuring timely patient care. The additional consultations have helped shorten the waiting times for genetic counselling performed by clinical genetics specialists and speed up the process of genetic treatment for patients.*

Keywords: genetic testing, genetic counselling, genomic counsellor, fast track referrals, cancer

UVOD

Genetsko svetovanje je dejavnost, ki se zaradi velikega napredka v znanosti, tehnologiji in bioinformatiki na področju medicinske genetike, razvija z izjemno hitrostjo. Gre za komunikacijski proces, ki pacientom in družinam omogoča sprejemanje avtonomnih odločitev ob genetskem testiranju in učinkovito uporabo novih genetskih informacij za načrtovanje preventive in zdravljenja (1, 2, 3, 4, 5).

Genetsko svetovanje opravljajo strokovnjaki v zdravstvu, ki se ciljano ukvarjajo z medicinsko genetiko. Svetovanje je pomembno tako pred, kot po genetskem testiranju, saj mora pacient informirano odločati o možnostih testiranja in zdravstvenih odločitvah po rezultatu. Svetovanje običajno opravljajo zdravniki s specializacijo klinične genetike. V nekaterih državah pa je že dolgoletna tradicija, da genetsko svetovanje opravljajo tudi genetski svetovalci (6). Genetski svetovalec je mednarodno priznan poklicni naziv s specialno izobrazbo in ocenjenimi kompetencami na področju genetike (7, 8).

V Združenih državah Amerike se je poklic genetskega svetovalca začel pred skoraj petdesetimi leti. Poklic genetski svetovalec z magisterijem se je v ZDA prvič pojavil leta 1969. Danes ima ZDA 4000 genetskih svetovalcev ter 39 magistrskih študijskih programov. V zadnjih 30 letih se je mednarodno močno razširil (1). V Evropi se je genetsko svetovanje začelo v Angliji leta 1992. Poklic genetskega svetovalca je že vzpostavljen v več evropskih državah in se še razvija. Anglija letno usposablja približno 40 genetskih svetovalcev. Zgodovinsko gledano je v Združenem kraljestvu usposabljanje za genetsko svetovanje obsegalo 2-letni magistrski študij, čemur je sledilo 2-letno plačano pripravništvo. Trenutno je magistrski študij sestavljen iz dveh stopenj: poučna stopnja traja skupno 24 mesecev, stopnja z zaključno nalogo pa traja nadaljnjih 12 mesecev po dokončani stopnji izobraževanja. Skupno trajanje celotnega magistrskega programa je običajno tri akademska leta od datuma prve prijave na program (1,2).

Poklic genetskega svetovalca obsega delo na področju dednih bolezni in s tem povezanih genetskih testiranj, pri čemer zagotavljajo izobraževanje ter čustveno podporo pacientom in družinam, ki jih te bolezni prizadenejo (9). Od leta 2018 je genetsko svetovanje zdravstveni poklic, ki je prisoten v skoraj vseh medicinskih specialnostih, najpogosteje v porodništvu, pediatriji, onkologiji, kardiologiji in nevrologiji (3, 7, 10).

V Sloveniji izvajajo genetsko svetovanje zdravniki, ki so specializirani na področju klinične genetike. Specializacija je bila uvedena leta 1998. Zaradi vse večjih potreb po genetskem testiranju in svetovanju je od leta 2021 genomski informator uveden kot nov profil v zdravstvu, ki ga opravljajo dodatno usposobljeni strokovnjaki po zaključku študija zdravstvene nege. Na podiplomski študij genomskega informiranja se lahko vpiše diplomant z dokončano VII/1 stopnjo izobrazbe. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) lahko delo genomskega svetovalca, skladno s klinično potjo, opravlja diplomirana medicinska sestra z uspešno zaključenim podiplomskim študijem genomskega informiranja in z dvema letoma delovnih izkušenj s področja genetskega svetovanja, po uvajalnem obdobju skupnega dela s specialistom klinične genetike (11). Genetsko svetovanje opravlja pod nadzorom zdravnika specialista klinične genetike. Skladno s klinično potjo dela v genetski ambulanti (11, Slika 1), del genetskih posvetov, ki jih opredeli v sklopu triaže specialist klinične genetike, prevzema genomski svetovalec. Ta korak je namenjen prenosu kompetenc in skrajševanju čakalnih dob, ki se zaradi povečanega števila prednostnih napotitev za načrtovanje zdravljenja ter zaradi napotitev pacientov na genetsko obravnavo zaradi že dokazane PR/VPR v družini, močno podaljšujejo.

Klinična pot se nanaša na prednostno genetsko obravnavo pacientov, ki jih v procesu triaže zdravnik specialist klinične genetike razvrsti v ustrezne čakalne sezname in umesti pod novo kategorijo »genetski posvet prvi«, ki ga opravi genomski svetovalec. Za bolnike in zdrave posameznike s tega seznama genomski svetovalec opravi prvo genetsko svetovanje pod nadzorom specialista klinične genetike. Napotnico za molekularno genetsko preiskavo izpolni in podpiše nadzorni specialist klinične genetike, ki tudi prejme izvid genetskega testiranja. V primeru pozitivnega genetskega izvida opravi genetsko svetovanje po testiranju specialist klinične genetike. Genomski svetovalec pa v primeru negativnega genetskega izvida pripravi zaključek obravnave ob negativnem genetskem rezultatu, pregleda in avtorizira pa ga nadzorni specialist klinične genetike (11).

Kompetence in usposobljenost genomskega informatorja

Genomski informator je usposobljen za:

- razumevanje in prepoznavanje značilnosti dednih onkoloških bolezni ter obvladovanje postopkov obravnave pacientov v procesu onkološkega genetskega svetovanja;
- poznavanje osnov onkološke epidemiologije in onkološkega genetskega svetovanja;
- izdelavo osebne in družinske anamneze (izris družinskega drevesa), preverbo anamnestičnih diagnoz raka, prepoznavo načinov dedovanja in genetskega tveganja;
- razumevanje genetskega testiranja v klinični praksi ter etičnih, pravnih in socialnih implikacij genetskega testiranja;

- pojasniti možne rezultate genetskega testiranja (pozitiven rezultat, negativen rezultat, najdba različic z nejasnim kliničnim pomenom, kaj pomeni »de novo« mutacija);
- možen pomen izvida za zdravljenje;
- osnovno interpretacijo genetskih testov in kritično presojo uporabnosti genetskih testov;
- razloži pomen rezultata za svojce;
- aktivno promoviranje zdravja, ocenjevanje tveganja za nastanek raka;
- varovanje pacientovega dostojanstva, zasebnosti in zaupnosti podatkov;
- primerno komuniciranje v negovalnem, zdravstvenem, multidisciplinarnem timu;
- razvoj in vzdrževanje profesionalnih medsebojnih odnosov med zaposlenimi, pacienti, njihovimi družinami, skupinami in skupnostjo (11).

V nalogi smo analizirali prvo leto delovanja genomskih svetovalcev na OIL, ki izvajajo posvete pred genetskim testiranjem. Zaradi vsakoletno večjega števila napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje želimo zagotoviti večjo dostopnost pacientom do pravočasne obravnave, saj je specialistov klinične genetike zaradi vse večjih potreb v državi premalo. Z analizo smo želeli preveriti število genetskih obravnav in stopnjo nujnosti napotitev pacientov, ki so prvi posvet opravili pri genomskem informatorju/svetovalcu, ter proučiti obravnave glede na diagnozo raka in kasneje dokazan dedni sindrom (12, 13).

METODE

Analizirali smo podatke o napotitvah na genetsko obravnavo v letu 2023 in genetskem testiranju pacientov, ki so bili obravnavani pri genomskih svetovalcih na OIL. Genetsko testiranje je bilo opravljeno na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL. Podatke smo pridobili iz zbirke podatkov Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL. Za analizo smo uporabili deskriptivne statistične metode in bivariatne metode, s katerimi smo raziskali povezanost med spremenljivkami. Zaradi boljše interpretacije rezultatov smo pri analizi določene onkološke diagnoze med seboj združili. Pod diagnozo raka dojk smo vključili vse bolnike, ki so jim diagnosticirali duktalni karcinom in situ ali invazivni rak dojk. Pod diagnozo rak jajčnikov smo združili raka jajčnikov, raka jajcevodov ter primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC), pod ostale rake pa smo vključili ostale diagnosticirane onkološke diagnoze (rak debelega črevesa, rak maternice, rak ledvic ter limfom). Vse podatke smo zbirali v Microsoftovi Excelovi preglednici in jih analizirali s pomočjo programske opreme IBM SPSS Statistics Version 29. Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL ter etična komisija (ERIDNPVO-0025/2020).

REZULTATI

Opis vzorca

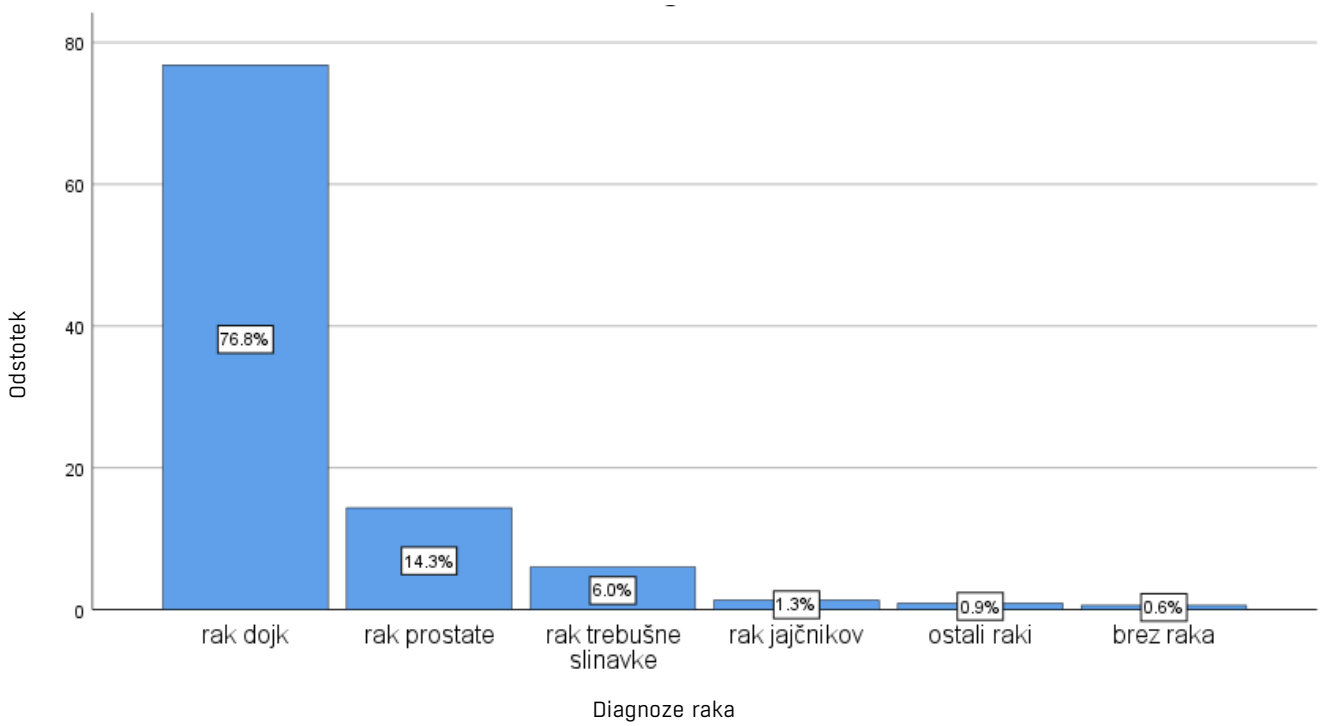
Na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL so v letu 2023 specialisti klinične genetike in genomski svetovalci skupno opravili 2907 genetskih posvetov, od tega je bilo 2200 prvih posvetov. Genomski svetovalci so obravnavali 669 pacientov, kar predstavlja 30,4 % vseh prvih posvetov, kar smo analizirali tudi v nadaljevanju.

Od 669 obravnavanih pacientov se jih je 662 (99,0 %) odločilo za genetsko testiranje, 5 (0,7 %) jih je genetsko testiranje zavrnilo, 2 (0,3 %) pa nista bila ustrezna za genetsko testiranje.

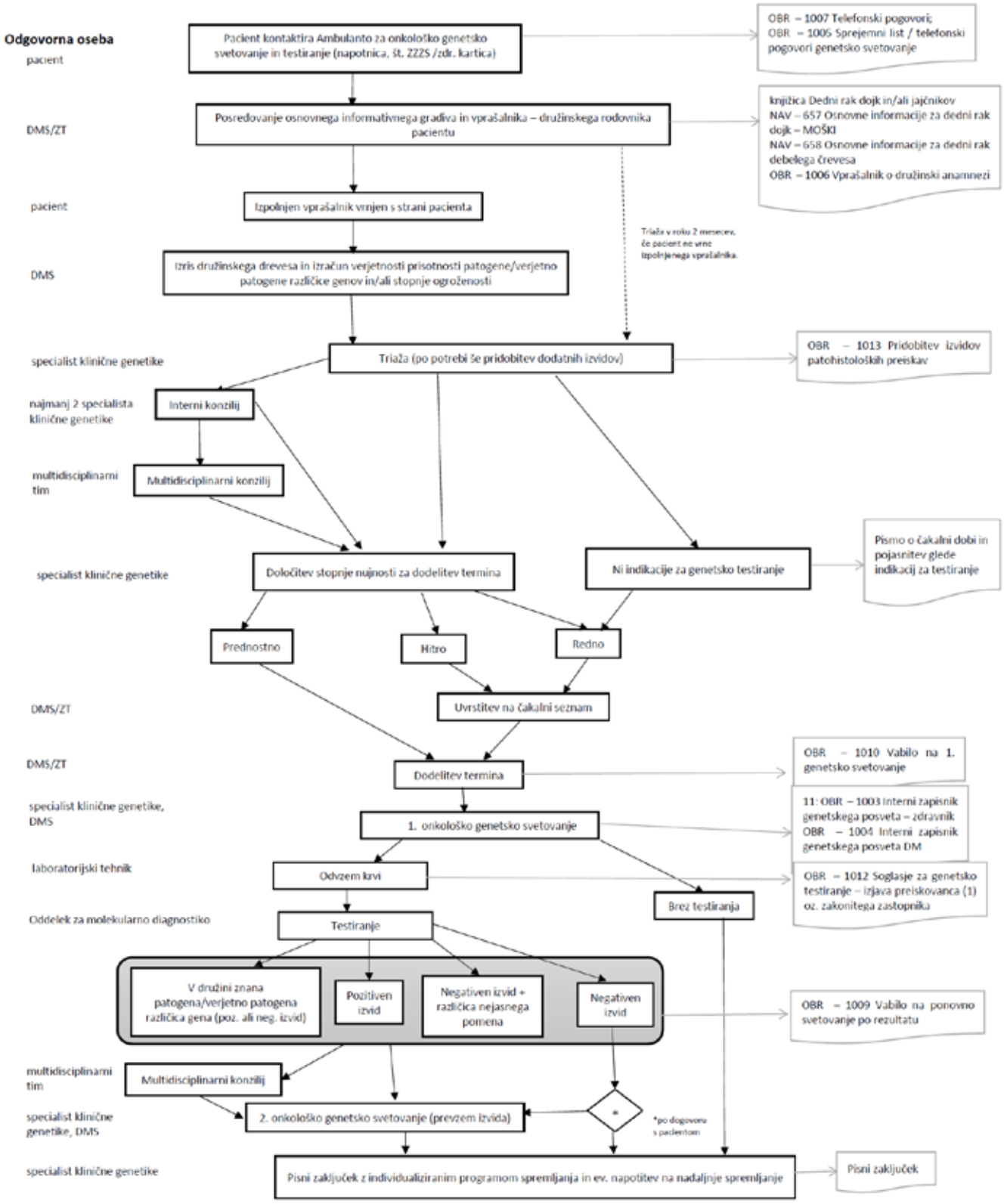
Genetskega svetovanja se je udeležilo 118 moških ter 551 žensk.

V obravnavi je bilo 514 (76,8 %) bolnikov z rakom dojk, 96 (14,3 %) bolnikov z rakom prostate, 40 (6 %) bolnikov z rakom trebušne slinavke, 9 (1,3 %) bolnic z rakom jajčnikov, 6 bolnikov (0,9 %) je imelo druge diagnoze raka, 4 (0,6 %) obravnavani pa niso imeli onkološke diagnoze (Graf 1).

Graf 1: Obravnavani bolniki glede na diagnozo raka (v %).



Slika 1: Diagram procesa obravnave pacienta v ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu Ljubljana



Starost ob postavljeni diagnozi in testiranju zarodnih PR/VPR

Kot je razvidno iz Grafa 2, je bila povprečna starost ob postavljeni onkološki diagnozi 52 let s standardnim odklonom 12 let. Najmlajši bolnik je bil ob diagnozi star 23 let, najstarejši pa 92. Štirje obravnavani pacienti niso zboleli zaradi onkološke bolezni.

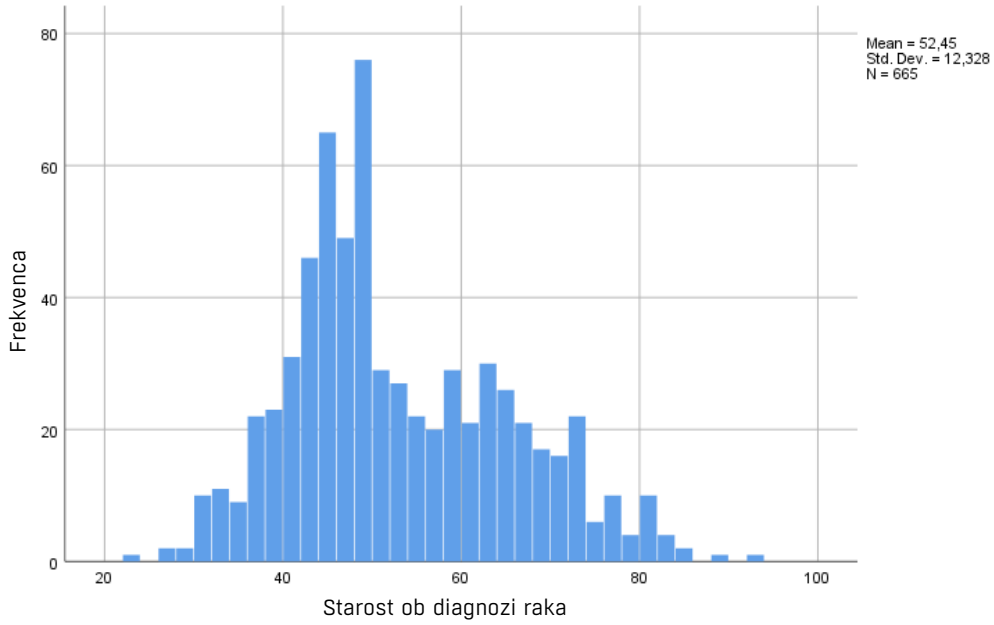
Povprečna starost pacientov ob genetskem testiranju je bila 57 let, s standardnim odklonom 13 let. Najmlajši je bil star 24 let, najstarejši pa 95 let.

Vrsta napotitve in čas do izvida

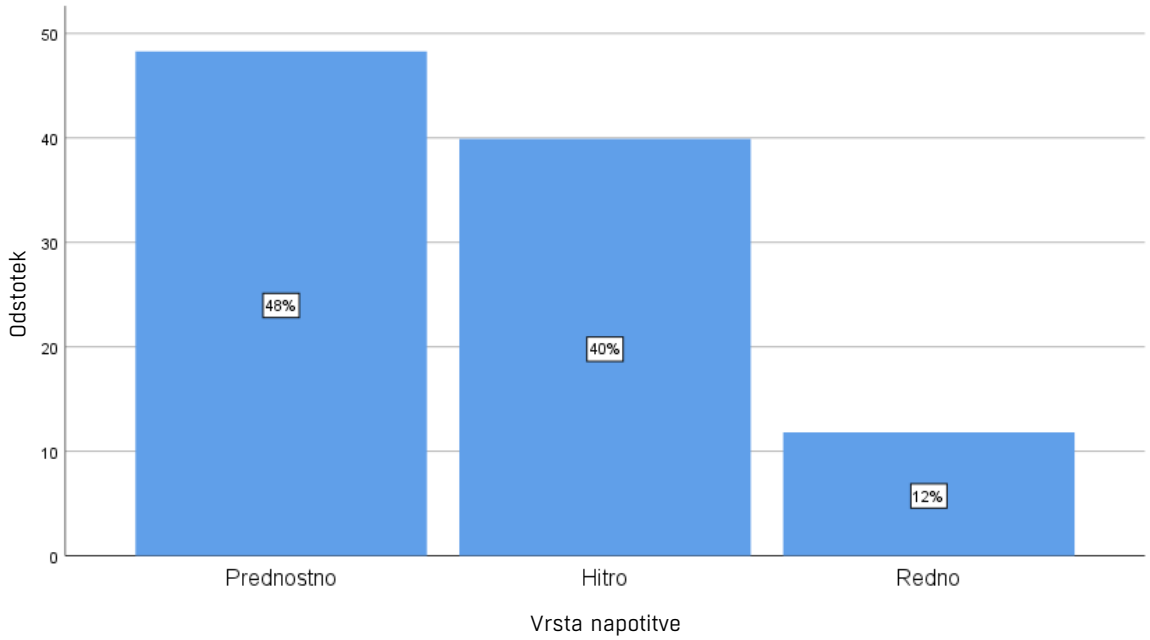
Graf 3 prikazuje število obravnavanih pacientov glede na vrsto napotitve (stopnjo nujnosti obravnave, kot jo je označil napotni zdravnik). Med 669 obravnavanimi je bilo napotenih pod prednostno 323 pacientov, kar predstavlja 48 %, pod hitro 267 (40 %) in pod redno 79 pacientov (12 %).

Povprečen čas od genetskega svetovanja do genetskega izvida je bil 32 dni s standardnim odklonom 16 dni. Najkrajši čas do izvida je bil 11 dni, najdaljši pa 185 dni.

Graf 2: Starost obravnavanih bolnikov ob postavljeni diagnozi raka.



Graf 3: Vrste napotitev bolnikov glede na stopnjo nujnosti.



Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR

Paciente, ki niso bili genetsko testirani, smo iz nadaljnje analize izključili. Iz Grafa 4 je razvidno, da je bila zarodna PR/VPR odkrita pri 14,5 % (96/662) testiranih.

Graf 5 prikazuje odstotek odkritih zarodnih PR/VPR po genih, glede na vse pozitivne rezultate genetskega testiranja. Okvaro v genu *BRCA1* smo našli pri 29,2 % vseh pozitivnih rezultatov, v genu *BRCA2* pri 25 %, v genu *ATM* pri 14,6 %, v genu *CHEK2* pri 10,4 % in v genu *PALB2* pri 4,2 % vseh pozitivnih rezultatov.

Kot je razvidno iz Grafa 5, je bila pri treh pacientih dokazana poleg zarodnih PR/VPR v *BRCA1* ali *BRCA2* še zarodna PR/VPR v drugih genih.

Okvaro v genu *BRCA1* smo odkrili pri 29 testiranih, kar predstavlja 30,2 % vseh pozitivnih. Njihova povprečna starost ob diagnozi je bila 45 let s standardnim odklonom 9 let, najmlajši je bil star 23 let, najstarejši pa 65 let. Med *BRCA1* pozitivnimi smo PR/VPR odkrili v 86,2 % pri raku dojk, v 6,9 % pri raku jajčnikov ter v 6,9 % pri ostalih rakavih obolenjih.

Graf 4: Odstotek pozitivnih in negativnih rezultatov genetskega testiranja zarodnih PR/VPR

Zarodna okvara v genu *BRCA2* je bila odkrita pri 26 testiranih, kar predstavlja 27,1 % vseh pozitivnih. Njihova povprečna starost ob diagnozi je bila 51 let s standardnim odklonom 11 let. Med *BRCA2* pozitivnimi smo zarodno PR/VPR odkrili v 65,4 % pri bolnikih z rakom dojk, v 30,8 % pri bolnikih z rakom prostate ter v 3,8 % pri bolnikih z rakom trebušne slinavke.

Po pogostosti smo takoj za zarodno PR/VPR v *BRCA1/2* odkrili še zarodno PR/VPR v *ATM* v 14,6 % in *CHEK2* v 10,4 % glede na vse pozitivne rezultate genetskega testiranja.

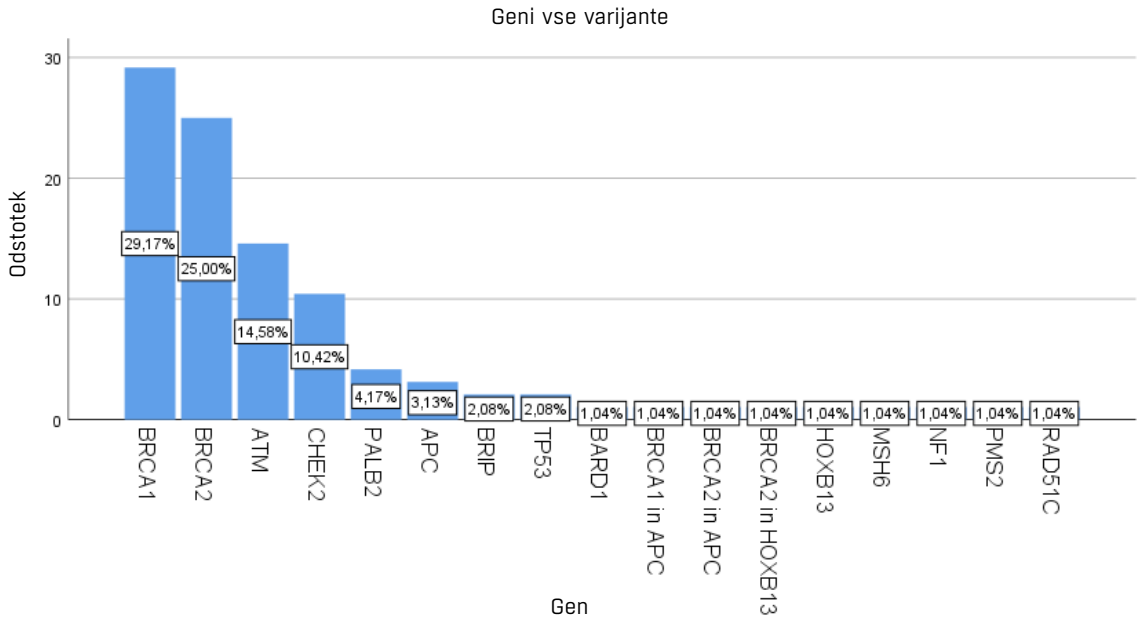
RAZPRAVA

Z raziskavo smo želeli analizirati prispevek uvedbe novega profila diplomirane medicinske sestre s specialnimi znanji s področja genomskega informiranja v zdravstvu. Na OIL lahko genetsko svetovanje pod nadzorom zdravnika specialista klinične genetike opravlja diplomirana medicinska sestra z uspešno zaključenim podiplomskim študijem genomskega informiranja in z dvema letoma delovnih izkušenj s področja genetskega svetovanja, po uvajalnem obdobju skupnega dela s specialistom klinične genetike.

Prvi diplomanti študijskega programa za izpopolnjevanje Genomsko informiranje Univerze v Novem mestu, Fakultete za zdravstvene vede, so uspešno zaključili študij leta 2021. Na OIL smo delo štirih genomskih informatorjev kmalu po pridobitvi dodatnih znanj naših diplomiranih medicinskih sester po uvajalnem obdobju leta 2023 umestili v klinično pot genetskega svetovanja in testiranja Oddelka za onkološko klinično genetiko.

V ZDA in Združenem kraljestvu že več desetletij obstajajo študijski programi in usposabljanja za opravljanje samostojnega poklica genetskega svetovalca. Genetski svetovalci so usposobljeni za različna področja medicinske genetike. Večinoma programi za usposabljanje za poklic genetski svetovalec obsegajo magistrski študij v akreditiranih programih, ki vključujejo kombinacijo znanstvenega in svetovalnega dela, kliničnega usposabljanja z najmanj petdeset primerov in raziskovalnega projekta. Študij se zaključi z akreditacijskim izpitom. Po diplomi in pridobitvi certifikata lahko genetski svetovalci izvajajo klinično prakso brez neposrednega nadzora zdravnikov, vendar ne samostojno.

Graf 5: Odstotek odkritih zarodnih PR/VPR po genih, glede na vse pozitivne.



V Angliji so svetovalci usposobljeni za samostojno delo ali kot del multidisciplinarne ekipe (1, 3, 4, 10).

Za uspešno implementacijo programa magistrskega študija s kliničnim usposabljanjem za genomske svetovalce v Sloveniji bi bilo ključno, da se zagotovi širša in globlja izobrazba s področja genomskega informiranja in svetovanja. Takšen program bi omogočil genetskim svetovalcem, da prevzamejo zahtevnejše primere in opravljajo samostojne posvete pred in po genetskem testiranju. To bi ne le pospešilo obravnave pacientov, temveč tudi skrajšalo čakalne dobe in izboljšalo učinkovitost zdravstvenih storitev.

V raziskavi smo ugotovili, da so genomski svetovalci na OIL opravili največ genetskih posvetov za prednostne napotitve, 30,4 % vseh prvih posvetov pred genetskim testiranjem, kar je bil tudi namen uvedbe novega profila. Zagotovili so pravočasno obravnavo pacientom, kjer je bil izvid genetskega testiranja pomemben za odločitev o zdravljenju. Hkrati pa so lahko zdravniki specialisti klinične genetike opravili več zahtevnejših obravnav po rezultatu genetskega testiranja. Pri 14,5 % testiranih, ki so bili obravnavani pri genomskih svetovalcih, smo v zelo kratkem času (od napotitve do genetskega izvida) odkrili zarodno genetsko okvaro in poleg možnosti hitrega zdravljenja glede na izvid omogočili kasneje tudi kaskadno genetsko testiranje njihovim svojcem.

ZAKLJUČEK

Na OIL smo uvedli nov profil diplomirane medicinske sestre s specialnimi znanji s področja genomskega informiranja, ki pod posebnimi pogoji v vlogi genomskega svetovalca opravlja prve genetske posvete za paciente, ki so napoteni na genetsko testiranje zarodnih PR/VPR, kjer je v večini primerov izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Tako smo del kompetenc specialista klinične genetike prenesli na diplomirano medicinsko sestro ob upoštevanju kriterija dodatnega izobraževanja in dela pod nadzorom. Na tak način smo omogočili pravočasno obravnavo vsem napotenim ter skrajšali čakalno dobo za druge profile genetskih posvetov, ki jih izvajajo specialisti klinične genetike.

Po prvem letu od uvedbe dela genomskih svetovalcev v redno klinično prakso prek klinične poti smo v tej raziskavi ovrednotili njihovo delo in pripravili analizo. Rezultati analize bodo služili za postavitev normativov in kazalnikov kakovosti dela genomskih svetovalcev v onkologiji. To bo omogočilo lažje načrtovanje novih zaposlitev ter ob spremljanju kazalnikov kakovosti tudi bolj varno in hitrejšo obravnavo pacientov.

LITERATURA

1. Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession. Eur J Hum Genet. 2019; 27(2):183–197.
2. Biesecker B. Genetic Counseling and the Central Tenets of Practice. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020; 10(3): a038968.
3. Middleton, A., Marks, P., Bruce, A., Protheroe-Davies, L. K., King, C., Claber, O., et al. The role of genetic counsellors in genomic healthcare in the United Kingdom: a statement by the Association of Genetic Nurses and Counsellors. Eur J Hum Genet. 2017;25(6):659–661. https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.28
4. Madlensky, L., Trepanier, A. M., Cragun, D., Lerner, B., Shannon, K. M., Zierhut, H. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. J Genet Couns. 2017; 26(3): 361–378. https://doi.org/10.1007/s10897-017-0067-x
5. Paneque, M., Moldovan, R., Cordier, C., Serra-Juhé, C., Feroce, I., Pasalodos, S., et al. The perceived impact of the European registration system for genetic counsellors and nurses. Eur J Hum Genet. 2017; 25(9):1075–1077. https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.84
6. Ormond, K. E., Laurino, M. Y., Barlow-Stewart, K., Wessels, T. M., Macaulay, S., Austin, J., et al. Genetic counseling globally: Where are we now?. Am J Med Genet C Sem in Med Genet. 2018;178(1):98–107. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31607
7. Patch, C., Middleton, A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. Br Med Bull.. 2018;126(1): 27–36.
8. Pestoff, R., Ingvoldstad, C., Skirton, H. Genetic counsellors in Sweden: their role and added value in the clinical setting. Eur J Hum Genet. 2016;24(3):350–355. https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.110
9. Eisler, I., Flinter, F., Grey, J., Hutchison, S., Jackson, C., Longworth, L., et al. Training Genetic Counsellors to Deliver an Innovative Therapeutic Intervention: their Views and Experience of Facilitating Multi-Family Discussion Groups. J Genet Couns. 2017;26(2):199–214. https://doi.org/10.1007/s10897-016-0008-0
10. Middleton, A., Hall, G., Patch, C. Genetic counselors and Genomic Counseling in the United Kingdom. Mol Genet Genomic Med. 2015;3(2):79–83. https://doi.org/10.1002/mgg3.123
11. Klopčič, N., Novak, S., Kerševan.T., Babuder, B., Blatnik, A., Strojnik, K. et al. Klinična pot in obseg dela genomskega svetovalca v procesu obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje Oddelka za onkološko klinično genetiko. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
12. Blatnik, A. in Krajc, M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.
13. Krajc, M., Novaković, S., Žgajnar, J., Blatnik, A., Škof, E., Vrečar, A., et al. Dedni rak dojk in/ali jajčnikov [e-knjiga]. 2. dop. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2017. [pridobljeno dne 29.11.2024]. Dostopno na: https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=9392.

© 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/

BAVENCIO® avelumab

ZDRAVILO BAVENCIO® JE INDICIRANO[1]

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklovih 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).

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila BAVENCIO®, julij 2024.

MERCK

SI-AVE-00021; 09/2024

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelo 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 Merklovih 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 60minutnega 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 posredovane neželene učinke je treba z ustrezno 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 posredovani 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: julij 2024

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 3800, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Učinkovitost in varnost zdravljenja s trastuzumab derukstekanom: analiza podatkov iz realnega sveta

Efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan Therapy: Analysis of real-world data

Privšek Nina[1,2,3], Borštnar Simona[3,4], Grašič Kuhar Cvetka[3,4]

[1]Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
[2]Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
[3]Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[4]Univarza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: Nina Privšek, dr. med.
E-mail: nprivsek@onko-i.si
Poslano / Received: 14. 11. 2024
Sprejeto / Accepted: 24. 11. 2024
doi:10.25670/oi2024-015on

IZVLEČEK

Nova generacija zdravil, ki se imenuje konjugat protitelesa in zdravila (ADC), trenutno predstavlja eno najučinkovitejših zdravil pri zdravljenju raka. Usmerjena je proti specifični tarči (antigenu), selektivno izraženi na tumorski celici, po vezavi nanjo sledi tarčna znotrajcelična dostava citostatika, ki povzroči celično smrt. Pri razsejanem raku dojk je ADC z imenom trastuzumab derukstekan (T-DXd) pokazal izjemno učinkovitost v več raziskavah pod imenom DESTINY. Naprej so bili na voljo podatki pri razsejanem HER2+ raku dojk, kasneje še pri drugih HER2+ solidnih rakih ter nato še pri raku dojk z nizko izraženostjo HER2. V prispevku predstavljamo prve podatke o učinkovitosti in varnosti T-DXd v Sloveniji. V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana od novembra 2021 do aprila 2024. Ugotavljamo dobre odgovore na zdravljenje (objektivni odgovor 59 % pri HER2+ raku dojk, 38 % pri drugih HER2+ solidnih rakih ter 33 % pri nizkem izražanju HER2). Po kratkem srednjem času spremljanja 8,8 (95 % IZ 0,8–33,3) meseca je preživetje brez progresa v realnem svetu (rwPFS) 13 mesecev pri HER2+ raku dojk, 5,8 meseca pri raku dojk z nizko izraženostjo HER2 in 7,7 meseca pri ostalih solidnih HER2+ ali HER2 mutiranih rakih. Varnostni profil je v skladu s poročili v registracijskih raziskavah, razen za pnevmonitis, ki smo ga beležili v bistveno nižjem odstotku (le 1 %). Zaključimo lahko, da je kljub poznim linijam zdravljenja in heterogeni populaciji delež odgovorov na T-DXd visok, ocena rwPFS pa je ob kratkem času spremljanja še nezanesljiva.

Ključne besede: rak, rak dojk, HER2, konjugat protitelesa in zdravila, trastuzumab derukstekan

ABSTRACT

Antibody-drug conjugates (ADCs) are a new generation of drugs that currently represent one of the most effective treatment options for cancer. ADCs target a specific target (antigen) that is selectively expressed on a tumour cell. Binding of ADCs to a tumour cell results in targeted intracellular delivery of cytotoxic drugs which causes cell death. An ADC called trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has shown remarkable efficacy in several clinical trials called DESTINY. Initial data were available for patients with metastatic HER2-positive breast cancer, followed by data on other HER2-positive solid cancers and breast cancer with low HER2 expression. In this article, we present the first data on the efficacy and safety of T-DXd in Slovenia. We conducted a retrospective study of patients treated with T-DXd at the Institute of Oncology Ljubljana from November 2021 to April 2024. We observed good responses to treatment (objective response 59% in HER2-positive breast cancer, 38% in other HER2-positive solid cancers and 33% in breast cancer with low HER2 expression). After a short median follow-up of 8.8 (95% CI 0.8-33.3) months, real world progression-free survival (rwPFS) was 13 months in HER2-positive breast cancer, 5.8 months in HER2-low breast cancer, and 7.7 months in other HER2 positive or HER2-mutated solid cancers. The safety profile was consistent with that reported in the registration studies, with the exception of pneumonitis, which was reported in a much lower percentage (only 1%). We can conclude that the response rate to T-DXd is high despite the late treatment lines and the heterogeneous population, while rwPFS assessment is unreliable due to the short observation period.

Keywords: cancer, breast cancer, HER2, antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan

UVOD

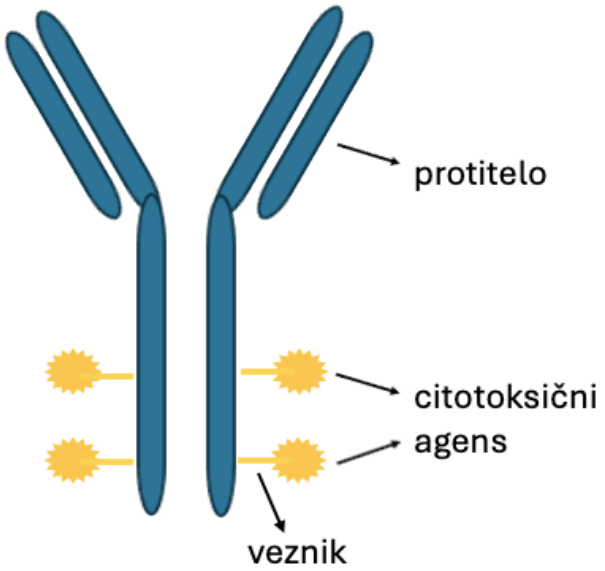
Konjugati protitelesa in zdravila (*angl. antibody-drug conjugates, v nadaljevanju ADC*) so nova skupina zdravil, ki je prinesla preboj v zdravljenju številnih rakov. Združuje delovanje monoklonskih protiteles in citostatikov. Gre za koncept tarčne dostave citostatika v tiste rakave celice, ki izražajo odločen antigen (tarčo), ki se v idealnem primeru izraža le na rakavih celicah, ne pa tudi na normalnih celicah. ADC so sestavljena iz monoklonskega protitelesa proti specifičnemu receptorju (tarči) na površini rakave celice, nanj je preko kemičnega veznika (*angl. linker*) vezan citostatik. Citostatiki so tipično iz skupin zaviralcev mikrotubulov, topoizomeraze 1 ali alkilirajočih agensov (slika 1). Takšna sestava ADC omogoča visoko specifičnost vezave, ciljano dostavo citostatika v notranjost rakave celice in boljšo učinkovitost, ki je odraz večje koncentracije citostatika na mestu delovanja (1, 2).

Sam koncept sestave zdravila ADC sicer ni nov. Zasledimo ga že leta 1967 (3), kljub temu pa je do odobritve prvega ADC v klinično prakso (gemtuzumab ozogamicin, leta 2000) preteklo dobrih 30 let. Prvi ADC-ji so bili sestavljeni iz mišjih protiteles z vezanimi običajnimi citostatiki in so bili slabo uspešni. Trenutno se na tržišču pojavljajo ADC-ji tretje generacije, ki imajo za osnovo humanizirana protitelesa (povečini IgG1, redkeje IgG4), kar omogoča, da jih imunski sistem ne odstrani iz cirkulacije. Na podlagi nizke učinkovitosti prvih dveh generacij so izboljšali učinkovitost ADC-jev z uporabo tehnologij, ki povečajo razmerje števila vezanih citostatikov na protitelo (*angl. drug-to-antibody ratio, DAR*), z uporabo novejših cepljivih veznikov, ki omogočajo sproščanje citostatika šele v tumorski celici, in z uporabo potentnejših citostatikov, ki so učinkoviti že v nanomolarnih koncentracijah. Tarčne celice tako prejmejo 100- do 1000-krat večjo koncentracijo citostatika, kot bi jo prejele s klasično aplikacijo kemoterapije. Zaradi omenjenih izboljšav so ADC-ji nove generacije učinkovitejši, imajo boljši profil neželenih učinkov in širše terapevtsko okno (2, 4).

1.1 PREGLED RAZISKAV S TRASTUZUMAB DERUKSTEKANOM

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) je ADC tretje generacije. Sestavljen je iz humaniziranega IgG1 monoklonskega protitelesa, usmerjenega proti receptorju humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (*angl. Human epidermal growth factor receptor 2; HER2 receptor*), na katerega je preko razcepljivega veznika pritrjen citostatik derukstekan (DXd), ki je zaviralec topoizomeraze I. Na eno protitelo je vezanih 8 molekul citostatika (DAR je 1 : 8), kar močno poveča potentnost citostatika, vendar je tudi potencialna toksičnost večja. Vezava T-DXd na zunajcelični del HER2 receptorja sproži ne samo zavoro kaskade prekomerno aktivirane HER2 poti, temveč tudi internalizacijo kompleksa receptorja in ADC. Znotrajcelično v lizosomih pride do encimske razcepitve veznika s posledično sprostitvijo citostatika DXd iz protitelesa. Antigen ali kompleks antigen-protitelo se nato recirkulirata nazaj na membrano celice. DXd zlahka prehaja membrane in tako v jedru zavira delovanje topoizomeraze 1, s čimer poškoduje deoksiribonukleinsko kislino (DNK) in sproži celično smrt z apoptozo. Obenem DXd deloma lahko prehaja tudi ven iz celice in uničuje celice v neposredni okolici, ki ne izražajo tega receptorja (t. i. »bystander effect«) (2, 5). Ta učinek je zelo pomemben za učinkovitost T-DXd, še posebej v poznih linijah zdravljenja, ko postane tumor heterogen glede izražanja HER2 receptorja.

Slika 1: Shematski prikaz sestave konjugata monoklonskega protitelesa in citostatika (ADC). Slika je narejena v Biorenderju.



Učinkovitost T-DXd je bila sprva dokazana v študiji faze II **DESTINY-Pan-Tumor02**, ki je vključila 262 močno pretretiranih bolnikov z različnimi solidnimi raki s HER2+ statusom (definiranim kot imunohistokemično (IHC) 3+ ali IHC2+/in situ hibridizacija (ISH) pozitiven). Zdravljenje s T-DXd je privedlo do visokega deleža objektivnih odgovorov (ORR, kar je vsota popolnega in delnega odgovora) 40,9 %, srednji čas preživetja brez progresa (PFS) pa je znašal 11,1 (95 % IZ 5,4–20,5) meseca (6).

Najobširneje je bil T-DXd preučevan pri raku dojk. Izpostaviti bi želeli dve pomembni študiji, ki sta privedli do registracije T-DXd pri metastatskem HER2+ raku dojk. Pri **Destiny-Breast02** (7) so bile bolnice, ki so bile močno pretretirane, randomizirane med zdravljenje po izboru zdravnika (trastuzmab + kapecitabin ali trastuzumab + lapatinib) ali zdravljenje s T-DXd. Mediani PFS je bil za 10,9 meseca daljši pri T-DXd (17,8 vs 6,9 meseca), $p < 0,0001$. Obetavni rezultati so vodili do najpomembnejše študije v zadnjih letih pri HER2+ raku dojk, to je **Destiny-Breast03**. Ta je spremenila zlati standard zdravljenja v 2. redu metastatskega HER2+ raka dojk, ko je namesto predhodnega ADC 2. generacije (trastuzumab emtansina (T-DM1)) ustoličila T-DXd (8). Šlo je za izboljšanje medianega PFS za 20 mesecev (28,8 vs 6,8 meseca; $p < 0,0001$) in znižanje tveganja za smrt za tretjino (HR 0,64; 95 % IZ 0,47–0,87; $p = 0,0037$).

Nadalje so preučevali učinkovitost T-DXd še pri bolnicah z razsejanim rakom dojk z nizko vsebnostjo HER2, ki so prejele eno ali dve predhodni liniji kemoterapije (raziskava **Destiny-Breast04**) (9). Nizko izražanje HER2 je bilo opredeljeno kot rezultat IHC 1+ ali IHC 2+ in HER2 ni pomnožen (ISH). Bolnice so bile randomizirane v razmerju 2 : 1 med T-DXd in kemoterapijo po izbiri zdravnika (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel ali nab-palitaksel). 87 % bolnic je imelo hormonsko pozitiven rak, ostale trojno negativen. V tej kohorti se je srednji PFS podaljšal za 4,7 meseca (s 5,4 na 10,1 meseca, $p < 0,001$), prav tako se je povečalo skupno preživetje (OS) za 6,4 meseca (s 17,5 na 23,9 meseca, $p = 0,003$). Poročajo tudi o dobri učinkovitosti pri možganskih zasevkih, kar je zelo pomembno, saj polovica bolnic z razsejanim HER2+ rakom dojk doživi možganske zasevke (10).

Ob zabeleženi učinkovitosti je bil T-DXd nadalje preizkušan še pri določenih drugih solidnih rakih (želodec, pljuča, debelo črevo). **DESTINY-Lung01** (raziskava faze II) in **DESTINY-Lung02** (raziskava faze II) sta preizkušali T-DXd pri bolnikih s HER2 mutiranim razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč, refraktarnim na standardno zdravljenje. Ob zdravljenju s T-DXd so beležili visok delež objektivnih odgovorov (55 %), srednji PFS je bil 8,2 meseca, srednji OS 17,8 meseca (11, 12). Ob primerjavi prenoslji-

vosti in učinkovitosti se je odmerek 5,4 mg/kg telesne teže napram 6,4 mg/kg telesne teže izkazal za neinferiornega in je ob manjši toksičnosti preferiran (12). V **DESTINY-Gastric02** (raziskava faze II) so T-DXd preizkušali pri bolnikih z neresektabilnim ali razsejanim HER2+ rakom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, pri katerih je bolezen napredovala med prvo linijo sistemskega zdravljenja ali po njej. Ob zdravljenju s T-DXd je bil dokazan visok delež objektivnih odgovorov (42 %) (13). Pregled študij in njihovih rezultatov je podan v tabeli 1. Iskanje je bilo opravljeno v bibliografski zbirki PubMed z uporabo iskalnih nizov: »trastuzumab deruxtecan«, »breast cancer«, »lung cancer«, »gastric cancer«.

Ob uporabi T-DXd v redni klinični praksi zasledimo v literaturi, predvsem v zadnjem letu, tudi vse več analiz o učinkovitosti in varnosti T-DXd iz realnega sveta, t. i. »real world data«. Eno največjih na področju raka dojk predstavlja italijanska študija DE-REAL, ki je preučevala učinkovitost in varnost T-DXd pri polnoletnih bolnicah z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojk. V študijo so vključili 143 (4 moški) močno pretretiranih bolnikov z medianim številom 4 predhodnih linij za metastatsko bolezen. Beležili so dober ORR na zdravljenje 68 %, klinična dobrobit (ORR + stabilna bolezen) pa je bila dosežena v 93 %. Ob medianem spremljanju 12 mesecev je mediani real world PFS (rwPFS), definiran kot čas od pričetka zdravljenja s T-DXd do progresa bolezni ali smrti iz katerega-koli razloga, znašal 16 mesecev. Varnostni profil je bil boljši od pričakovanega, saj so le pri 84 (59 %) bolnikih beležili neželene učinke, ki so bili večinoma (v 69 %) blagi (stopnje 1 ali 2 glede na Skupne terminološke kriterije poročanja neželenih učinkov, CTCAE). Pnevmonitis je bil redek, poročan le pri 3 bolnikih (2 %) (14). Francoska skupina je v študiji REALITY-01 preučevala 305 pretretiranih (≥ 2 predhodni antiHER2 liniji) bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojk, ki so bili zdravljeni s T-DXd. Poročala je o visokem ORR 49,7 %

Tabela 1: Pregled najpomembnejših študij s T-DXd.

Študija	Vzorec	Zasnova študije	Objektivni odgovor na zdravljenje (ORR)	Čas do progresa bolezni	Ocena preživetja (OS)
Destiny-Pan-Tumor02	268	učinkovitost T-DXd pri močno pretretiranih solidnih tumorjih (hepatobiliarni trakt, mehur, endometrij, ovarij, pankreas, žleze slinavke, ORL raki, cerviks ipd) z izraženim HER2 receptorjem	T-DXd: 61,3 %	srednji PFS: 11,9 meseca	srednji OS: 21,1 mesecev
Destiny-Breast03	524	primerjava učinkovitosti in varnosti T-DXd s T-DM1	T-DXd: 79,7 % T-DM1: 34,2 %	T-DXd: 28,8 meseca vs T-DM1: 6,8 meseca	T-DXd: ni dosežen vs T-DM1: ni dosežen
Destiny-Breast04	557	učinkovitost in varnost T-DXd pri močno pretretiranih bolnicah z metastatskim rakom dojk z nizko izraženostjo HER2 receptorja	T-DXd: 52,6% vs terapija po izboru: 16,3 %	T-DXD: 9,9 meseca vs terapija po izboru: 5,1 meseca	T-DXD: 23,4 mesecev vs terapija po izboru: 16,8 mesecev
Destiny-Breast12	263 bolnic z možganskimi metastazami	učinkovitost T-DXd pri zdravljenju možganskih metastaz	stabilne metastaze: 49,7% aktivne metastaze: 54,7 %	12-mesečni PFS v centralnem živčevju: 57,8 % aktivne metastaze: 60,1 %	12-mesečni OS: stabilne metastaze: 93,2 % aktivne metastaze: 86,1 %
Destiny-Lung01	91	učinkovitost in varnost T-DXd pri bolnikih z metastatskim HER2 mutiranim nedrobnoceličnim rakom pluč, refraktarnim na standardno zdravljenje	T-DXd: 55 %	srednji PFS: 8,2 meseca	srednji OS: 17,8 mesecev
Destiny-Gastric01	187	učinkovitost in varnost T-DXd pri bolnikih s HER2 pozitivnim napredovalnim rakom želodca	T-DXd: 51 % vs terapija po izboru: 14 %	T-DXd: 11,3 meseca vs terapija po izboru: 5,6 meseca	T-DXd: 12,5 mesecev vs terapija po izboru: 8,4 mesecev
Destiny-CRC	86	učinkovitost in varnost T-DXd pri pretretiranih bolnikih z metastatskim HER2 pozitivnim kolorektalnim karcinomom	T-DXd: 45,3%	srednji PFS: 6,9 meseca	srednji OS: 15,5 mesecev

s 24,9-% deležem popolnih odgovorov (CR). Ob medianem času spremljanja 17,7 meseca je bil mediani PFS (mPFS) 17,4 meseca (15). Tudi britanska skupina je v svoji analizi 280 pretretiranih (mediana 3 predhodnih linij zdravljenja) bolnikov z metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojk ob zdravljenju s T-DXd beležila visok ORR 63 %, obenem pa tudi precejšen delež (56 %) ukinitev zdravljenja s T-DXd. Med razlogi za ukinitev zdravljenja so bili progres bolezni ali smrt (100 bolnikov (64 %)), toksičnosti zdravila (39 bolnikov (25 %), od tega 22 (14 %) zaradi pnevmonitisa) in bolnikova odločitev (8 bolnikov (5 %)) (16).

Podatki iz realnega sveta o učinkovitosti in varnosti zdravljenja s T-DXd pri raku želodca so bili poročani v dveh japonskih študijah – multicentrični retrospektivni študiji in EN-DEAVOR študiji. Obe sta vključevali bolnike s HER2 pozitivnim (IHC 3+ ali IHC 2+/ISH pozitiven) neresektabilnim ali metastatskim rakom želodca oz. gastroezofagealnega prehoda (GEJ) (17, 18). V multicentrično retrospektivno študijo je bilo vključenih 18 močno pretretiranih (≥ 2 predhodni liniji zdravljenja) bolnikov. Ob zdravljenju s T-DXd so beležili ORR 41 % in klinično dobrobit v 76 %. Ob kratkem srednjem času spremljanja (5,8 meseca) je bil mPFS 3,9 meseca in srednje preživetje (mOS) 6,5 meseca (17). V študijo EN-DEAVOR je bilo vključenih 312 bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom želodca ali GEJ po progresu na prvolinijskem zdravljenju za metastatsko bolezen. Ob zdravljenju s T-DXd je bil ORR 42,9 %, klinična dobrobit pa je bila dosežena v 81,4 %. Mediani čas spremljanja je bil 8,3 meseca, ob tem je rwPFS znašal 4,6 meseca. Zdravljenje s T-DXd je bilo prekinjeno pri 299 (95,8 %) bolnikih, večinoma zaradi progresa bolezni (72,1 %), neželenih učinkov (23,7 %) in drugih razlogov (3,2 %). Med hujšimi (≥ 3 stopnja po CTCAE) neželenimi učinki so beležili hematotoksičnost, predvsem nevtropenijo (19,6 %) in anemijo (9,3 %), medtem ko je bila pojavnost pnevmonitisa (≥ 3 stopnje po CTCAE) pričakovana (1,6 %). Večina bolnikov (78,2 %) je zdravljenje pričela z reduciranim odmerkom (> 5,4 mg/kg ≤ 6,4 mg/kg), ki ga je bilo treba zgodaj v poteku zdravljenja zaradi neželenih učinkov še dodatno znižati (> 4,4 mg/kg ≤ 5,4) (18).

1.2 PROFIL NEŽELENIH UČINKOV

Toksičnost T-DXd je vezana na lastnosti citostatika in izražanje HER2 na netumorskih celicah (npr. na srcu). Profil neželenih stranskih učinkov ob zdravljenju s T-DXd je bil med raziskavami primerljiv. Tako so najpogostejši neželeni učinki podobni kot pri kemoterapiji (nevtropenija, driska, slabost, alopecija). Neželeni stranski učinki stopnje 3 po CTCAE so bili poročani v 30–55 % (v DESTINY Breast03 pri 45 %, v DESTINY Breast04 pri 28 %, v DESTINY Pantumor02 v 35–52 % in v DESTINY Gastric01 pri 38 %) (6, 8, 9, 13). Med njimi so bili najpogostejši nevtropenija (15–20 %), anemija (8–10 %), slabost (5–9 %) in bruhanje (2 %).

Neželeni učinek posebnega pomena pri T-DXd je pljučna toksičnost, ki je bila v prvih raziskavah poročana pri okrog 20 %, v zadnjih pa pri 4–12 % (6–14). Gre za resen stranski učinek, ki je v redkih primerih (1–2 %) privedel do smrti, povezane z zdravljenjem, in predstavlja enega glavnih razlogov za znižanje prvotno izbranega terapevtskega odmerka. Za T-DXd sta bili namreč v študijah dokazani povezavi med odmerkom in učinkovitostjo ter odmerkom in toksičnostjo. Ob iskanju primernega odmerka so testirali doze med 0,8 mg/kg telesne teže do 8 mg/kg telesne teže. Ob odmerku 6,4 mg/kg so beležili največji odgovor na zdravljenje, obenem pa pomembno več resnih neželenih učinkov, posebej pnevmonitisa, kot ob nižjem odmerku 5,4 mg/kg, ki je posledično postal priporočen za večino indikacij (19, 20).

Razvita so bila tudi posebna priporočila za ravnanje v primeru pojava pljučne toksičnosti oz. pnevmonitisa, ki jih povzemamo v tabeli 2.

1.3 NAMEN DELA

Na podlagi izkazane učinkovitosti ob sprejemljivem toksičnem profilu je bil T-DXd odobren za uporabo pri zdravljenju različnih solidnih rakov. Namen raziskave je preliminarna analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja s T-DXd pri bolnikih, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), in primerjava z rezultati registracijskih študij.

Tabela 2: Prikaz ukrepanja ob sumu ali pojavu pnevmonitisa (21).

Neželeni učinek	Stopnja	Prilagoditev zdravljenja
intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis	asimptomatska IPB, asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1)	Prekinitev zdravljenja s T-DXd, dokler ne izzveni do stopnje 0 po CTCAE, nato: • če izzveni v 28 dneh ali manj od pojava ohranite isti odmerek; • če izzveni v več kot 28 dneh od pojava, zmanjšajte odmerek za eno stopnjo; • v vseh primerih, še posebej pri vztrajanju pnevmonitisa, je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (≥ 0,5 mg/kg/dan do izboljšanja simptomov, nato postopno nižati odmerek v 4 tednih). Kortikosteroidi so ob vztrajanju pnevmonitisa > 28 dni priporočeni.
	simptomatska IPB/ simptomatski pnevmonitis (stopnja 2 ali višja)	Trajno ukinite zdravljenje s T-DXd. Takoj je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi: • stopnja 2: ≥ 1 mg/kg/dan v trajanju 14 dni oz. do izzvenetja simptomov in radioloških sprememb, nato postopno nižanje odmerka v 4 tednih. V primeru slabšanja oz. pomanjkljivega kliničnega izboljšanja je potreben dvig odmerka kortikosteroida na 2 mg/kg/dan, prehod na parenteralno aplikacijo in dodatna diagnostična obravnava; • stopnja 3 ali 4: potrebna je hospitalizacija in zdravljenje z visokimi dozami kortikosteroidov 500–1000 mg za 3 dni, čemur sledi ≥ 1 mg/kg/dan za > 14 dni oz. do popolnega izzvenetja radiografskih sprememb in nato postopno nižanje odmerka > 4 tedne. V primeru pomanjkljivega izboljšanja na kortikosteroidno zdravljenje v 3–5 dneh je potreben premislek o izboru druge imunosupresivne terapije (infliksimab, mikofenolat mofetil).

2 METODE DELA

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike in bolnice, ki so na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) prejeli zdravljenje s T-DXd v obdobju od novembra 2021 do septembra 2024. Analizirali smo jih po naslednjih kohortah: HER2 pozitiven razsejan rak dojk, nizko izražen HER2 razsejan rak dojk, ostali solidni raki (HER2 pozitiven rak želodca, HER2 mutirani pljučni rak in HER2 pozitiven rak hepatobiliarnega trakta). HER2 status smo določali imunohistokemično (IHC), v primeru rezultata IHC 2+ pa je bil HER2 določen še z in situ hibridizacijo (ISH). Kot HER2 pozitiven status smo šteli HER2 IHC 3+ ali IHC 2+ ob pozitivnem izvidu ISH (število kopij gena HER2 ≥ 2). Rake z nizkim izražanjem HER2 smo opredelili kot HER2 IHC 1+ ali IHC 2+/ISH negativen. Bolnike, pri katerih je bila prisotna točkovna mutacija v genu HER2, smo opredelili kot HER2 mutiran tumor. Primarni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v realnem svetu (rwPFS), ki smo ga definirali kot čas od uvedbe zdravljenja s T-DXd do radiološko dokazanega progresa bolezni (22). Sekundarni cilj je bil najboljši odgovor (ORR in klinična dobrobit) na zdravljenje s T-DXd in smo ga opredelili s slikovnimi metodami (računalniško tomografijo, CT) z upoštevanjem RECIST 1.1 kriterijev (23). Analizirali smo tudi neželene sopojave, ki smo jih kategorizirali skladno s 5. verzijo CTCAE (24), prekinitve/ukinitve zdravljenja, zniževanje odmerka in vpliv demografskih dejavnikov, vrste raka, HER2 izraženosti, linije zdravljenja in lokacije metastaz na preučevane izide.

Raziskava je bila odobrena od komisije za protokole kliničnih raziskav in etične komisije Onkološkega inštituta Ljubljana (št. odobritve: ERIDNPVO-0045/2024). Bolniki so pred pričetkom zdravljenja podali splošno soglasje za obdelavo podatkov. Podatke smo pridobili iz evidenc lekarne Onkološkega inštituta in elektronske dokumentacije (Webdoctor, Think Clinical). Deskriptivno analizo smo opravili v programih Excel in SPSS v.22.

3 REZULTATI

3.1 KARAKTERISTIKE BOLNIKOV IN PREDHODNEGA ZDRAVLJENJA

Od novembra 2021 do aprila 2024 je z zdravljenjem pričelo 79 bolnikov, od tega 66 bolnic z rakom dojk (32 (49 %) HER2 pozitiven, 34 (51 %) rak dojk z nizkim izražanjem HER2) in 13 bolnikov z drugimi solidnimi raki (4 z rakom distalne tretjine požiralnika, 5 z rakom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, 2 bolnika z rakom debelega črevesa in danke, 1 bolnica z rakom jajčnikov in 1 bolnik z rakom pljuč). V tortnem diagramu (slika 2) prikazujemo podtipe solidnih rakov, zdravljenih s T-DXd, glede na delež zastopanosti.

Klinični podatki bolnikov so prikazani v tabeli 3. Mediana starost bolnic je bila 55 let (HER pozitiven rak dojk) in 60 let oz. 61,6 leta (rak dojk z nizkim HER2 in drugi solidni raki). Večina bolnic (62 %) je imela ob diagnozi lokalno ali lokoregionalno napredovalo bolezen, medtem ko je bila bolezen pri 38 % bolnic odkrita v razsejanem stadiju. Ob uvedbi zdravljenja s T-DXd so bile bolnice večinoma že močno pretretirane, z medianim številom predhodnih linij sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen 3 (za HER2+ rak dojk) oz. 4 (za rak dojk z nizko izraženostjo HER2). Več kot 30 % v HER2 pozitivni kohorti in več kot 40 % v kohorti z nizkim HER2 je imelo slabo stanje zmogljivosti (≥ 2). Pri HER2+ kohorti je imelo 41 % bolnic možganske in 72 % bolnic visceralne zasevke.

3.2 UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA

3.2.1 rwPFS

Srednji čas spremljanja je bil 8,8 (95 % IZ 0,8–33,3) meseca. Mediani rwPFS je bil 13 (95 % IZ 9,9–16,2) mesecev pri HER2 pozitivnem raku dojk, 5,8 (95 % IZ 2,8–8,8) meseca pri raku dojk z nizkim izražanjem HER2 in 7,7 (95 % IZ 1,9–11,2) meseca pri ostalih solidnih rakih (slika 3). RwPFS je bil značilno daljši pri HER2 pozitivni kohorti raka dojk ($p = 0.019$). Analize OS zaradi kratkega časa opazovanja nismo opravili.

3.2.2 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

63 (95 %) bolnic z rakom dojk je imelo merljivo bolezen, od teh 1 (2 %) v času analize še ni opravila evalvacijske diagnostike, zato smo pri analizi odgovora na zdravljenje upoštevali podatke 62 bolnic. Skupno smo beležili 45-% ORR (59-% pri HER2 pozitivnem in 33-% pri raku z nizkim izražanjem HER2). Nadzor bolezni (ORR + stagnacija) je bil dosežen pri 71 % bolnic (83

Slika 2: Prikaz solidnih tumorjev, zdravljenih s T-DXd, glede na podtip tumorja.

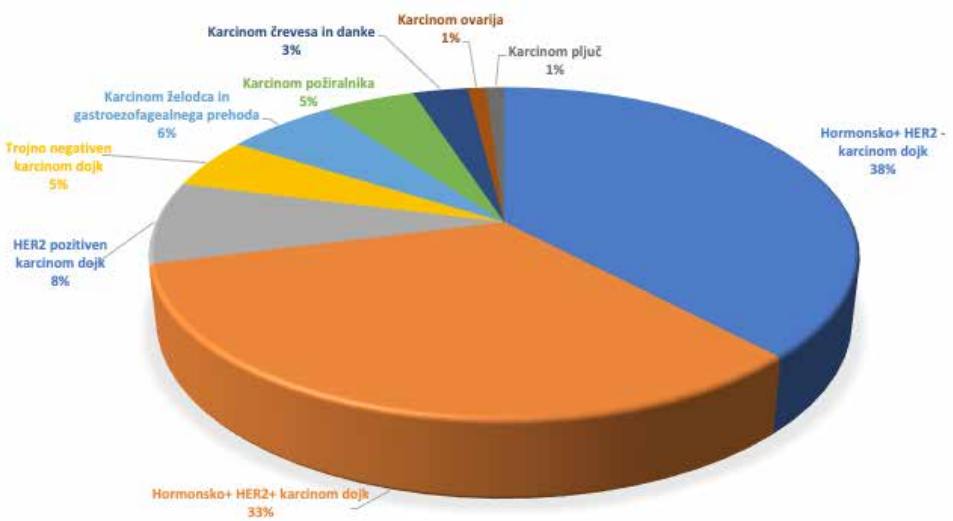


Tabela 3: Prikaz demografskih in kliničnih podatkov bolnikov, zdravljenih s T-DXd.

		Naša analiza		
		dojka		ostali
		HER2 +	HER2 low	
število vključenih bolnikov		32	34	13
mediana starost (leta)		55	60	61,6
PS				
	0	7 (22 %)	3 (9 %)	1 (8 %)
	1	15 (47 %)	17 (50 %)	7 (54 %)
	2	8 (25 %)	13 (38 %)	5 (38 %)
	3	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
mesta metastaz				
	samo kostni zasevki	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	visceralni zasevki	23 (72 %)	29 (85 %)	9 (69 %)
	CŽS zasevki	13 (41 %)	3 (9 %)	2 (15 %)
predhodno zdravljenje				
	mediana preteklih linij	3	4	1
	0	1 (3%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	1	11 (34 %)	3 (9 %)	8 (62 %)
	2	6 (19 %)	5 (15 %)	3 (23 %)
	3	7 (22 %)	6 (17 %)	1 (7,5 %)
	4 +	7 (22 %)	20 (59 %)	1 (7,5 %)
	predhodno hormonska terapija	9 (28 %)	27 (79 %)	0 (0 %)
	predhodno kemoterapija	26 (81 %)	34 (100 %)	0 (0 %)
	predhodno druga terapija	0 (0 %)	7 (21 %)	0 (0 %)

% pri HER2 pozitivnem in 60 % pri raku z nizkim izražanjem HER2). Trinajst bolnikov z drugimi solidnimi raki je imelo merljivo bolezen, ORR je bil dosežen v 38 %, nadzor bolezni pa v 69 % (slika 4).

V kohorti bolnic z rakom dojk smo nadalje primerjali odgovore na zdravljenje s T-DXd v odvisnosti od linije sistemskega zdravljenja in ugotovili, da ORR ostaja visok ne glede na linijo zdravljenja (slika 5).

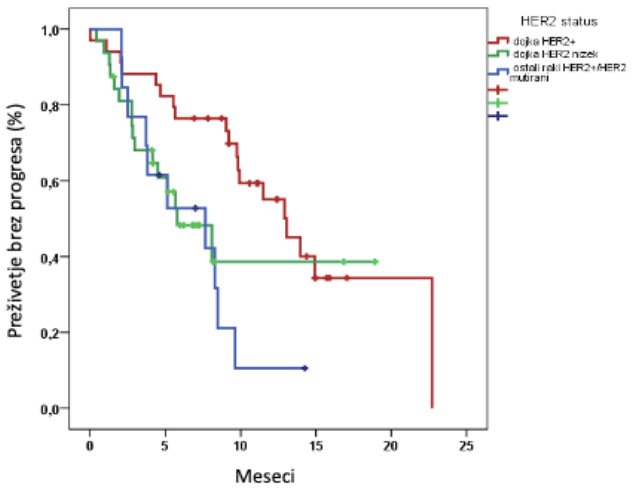
3.3 NEŽELENI UČINKI

Podajamo analizo za vseh 79 zdravljenih bolnikov. Pri skoraj vseh bolnikih – 78 (98,7 %) smo zabeležili vsaj en neželeni učinek. Po pogostnosti so si sledili: utrujenost pri 44 (56 %) bolnikih, slabost pri 38 (48 %) bolnikih in anemija pri 33 (42 %) bolnikih. Nekoliko redkejši so bili hepatopatija pri 17 (22 %) bolnikih, bruhanje pri 16 (20 %) bolnikih, inapetenca pri 15 (19 %) bolnikih, okužbe pri 12 (15 %) bolnikih, alopecija pri 11 (14 %) bolnikih in nevtropenija pri 8 (10 %) bolnikih. Večinoma so bili neželeni učinki blagi ali zmerni (stopnje 1 ali 2 po CTCAE), med resnimi (stopnja 3 po CTCAE) sta bili utrujenost in anemija, vsaka pri 2 (2,5 %) bolnikih. Natančnejši pregled neželenih učinkov je na sliki 6. Pri treh bolnicah (4 %) je bilo zdravljenje zaradi resnih neželenih učinkov prekinjeno (pri dveh (2,5 %) bolnicah zaradi nodularne hiperplazije jeter, katere etiologija ni popolnoma jasna, pri eni (1 %) bolnici zaradi pnevmonitisa stopnje 1).

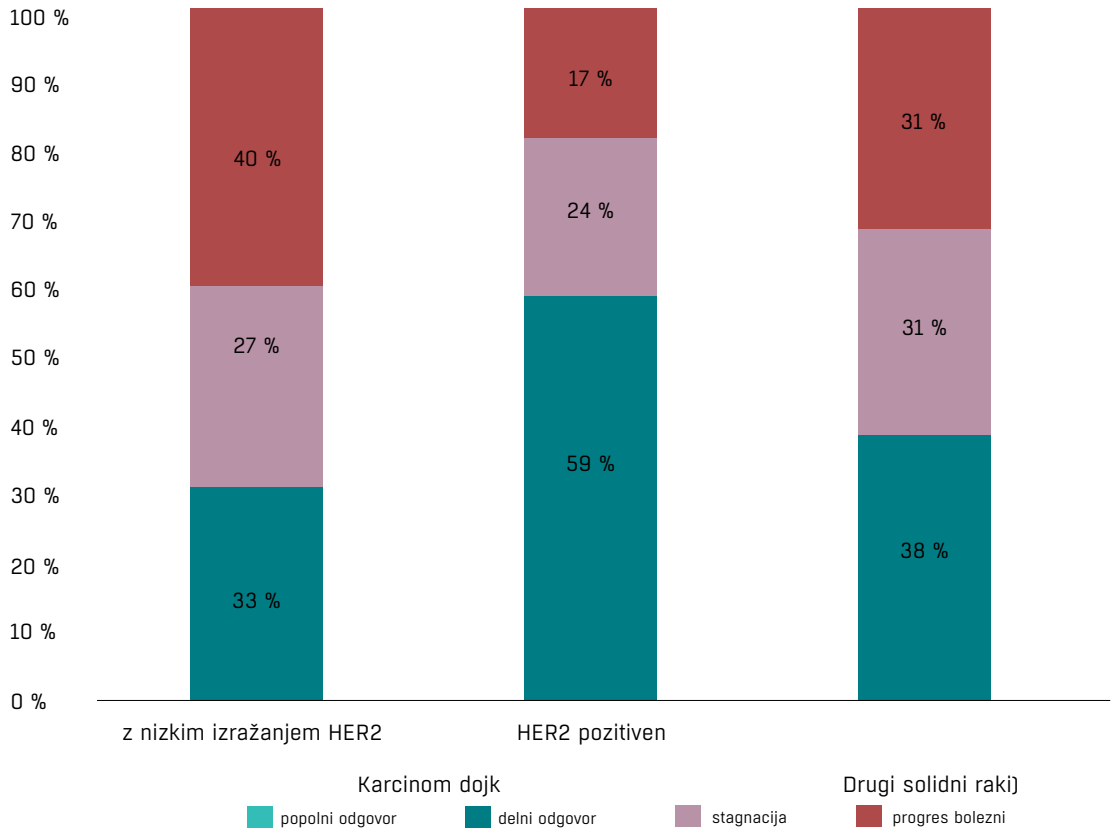
3.4 ODMERJANJE

V klinični praksi se želimo pri močno pretretiranih bolnikih nekaterim predvidljivim neželenim učinkom izogniti z znižanjem odmerka ali s profilaktičnim zdravljenjem. Pri HER2 pozitivni kohorti raka dojk je priporočen začetni odmerek 5,4 mg/m^2. V 97 % smo zdravljenje s T-DXd uvedli v 100 % odmerku, pri bolnicah z nizkim izražanjem HER2 pa le v 59 %. Posledično smo pri HER2 pozitivni kohorti zaradi neželenih učinkov odmerek T-DXd pri skoraj tretjini bolnic (31 %) znižali, pri drugi skupini bolnic pa le pri 18 %. Pri slednjih smo se tudi v večji meri posluževali uporabe granulocitnih rastnih dejavnikov, saj jih je prejemala skoraj ena tretjina bolnic. Pri bolnikih z drugimi solidnimi raki, ki so prejemali T-DXd, smo pri 62 % zdravljenje pričeli z nižjim odmerkom, kot je priporočen (5,4 mg/m^2 pri raku pljuč in 6,4 mg/m^2 pri raku želodca), nižanje odmerka je bilo potrebno pri 7 % bolnikov, rastnih dejavnikov pa ti bolniki niso prejemali. Povzetek odmerjanja po skupinah je prikazan v tabeli 4.

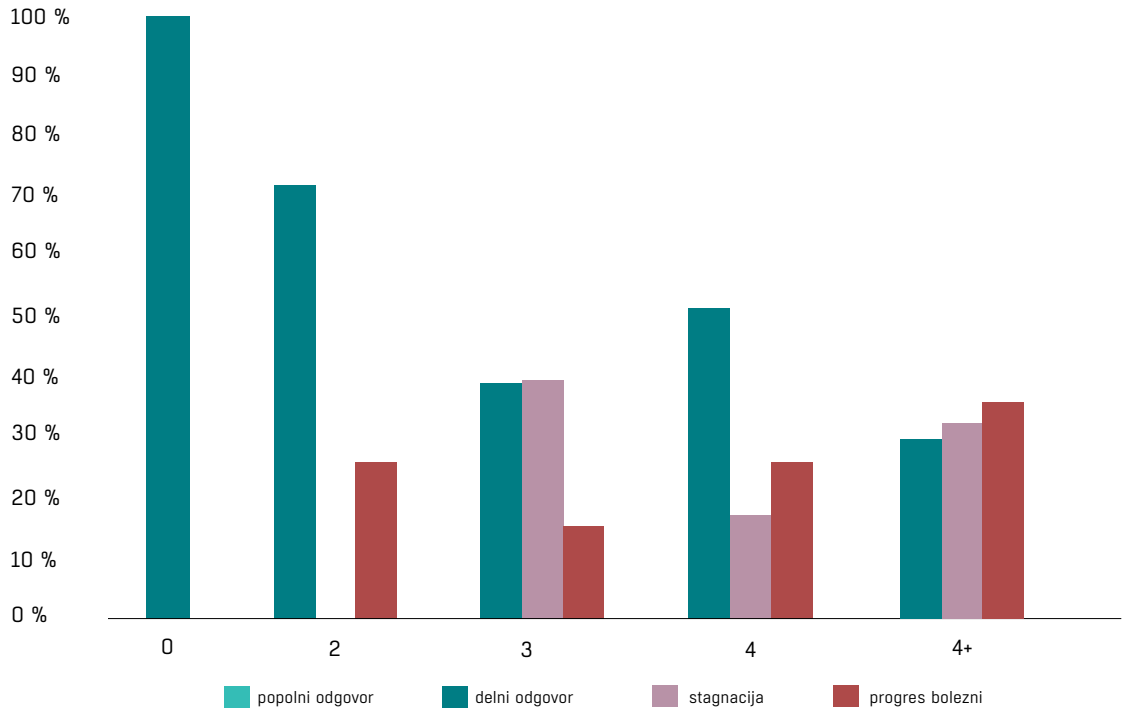
Slika 3: Preživetje brez progresa v realnem svetu pri bolnikih, zdravljenih s T-DXd; srednje spremljanje 8,8 mes.; p = 0,019.



Slika 4: Prikaz odgovorov na sistemsko zdravljenje s T-DXd.



Slika 5: Prikaz odgovorov na sistemsko zdravljenje v odvisnosti od linije sistemske terapije.



Slika 6: Prikaz najpogostejših neželenih učinkov ob zdravljenju s T-DXd.

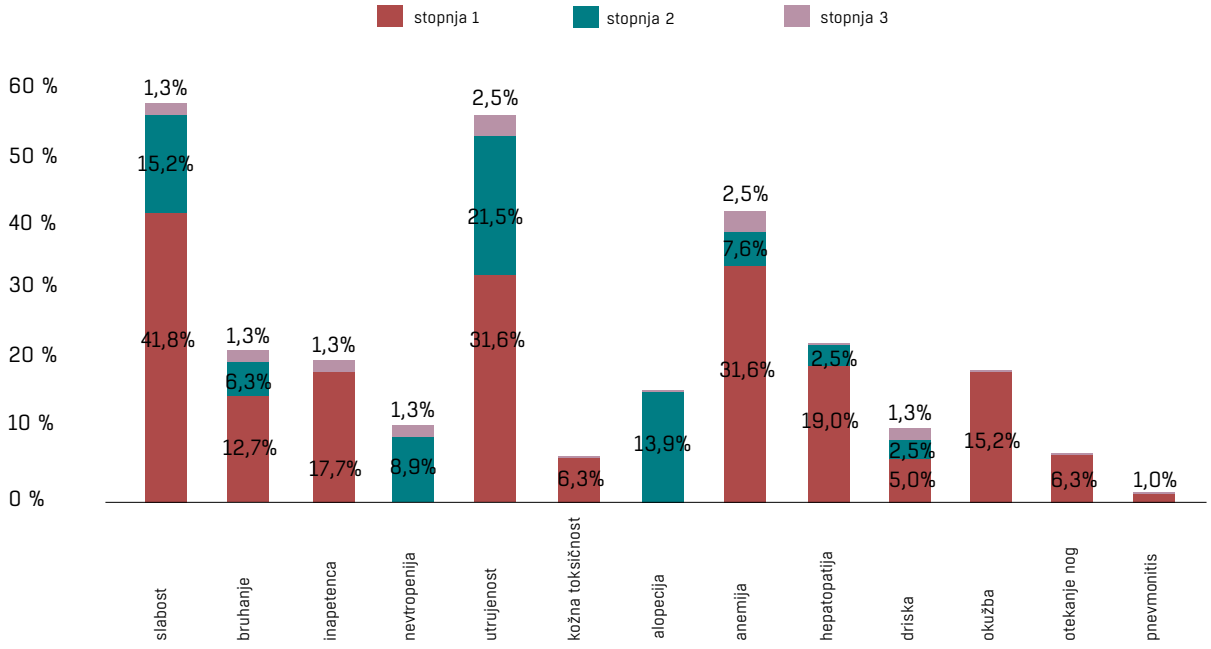


Tabela 4: Prikaz odmerjanja T-DXd.

		DOJKA		OSTALI
		HER2 pozitiven	z nizkim izražanjem HER2	
doza	mediana	5,4 mg/kg	5,35 mg/kg	5,4 mg/kg
	povprečje	5,2 mg/kg	5 mg/kg	5,5 mg/kg
začetek s polno dozo	število/delež	31 (97 %)	23 (59 %)	5 (38 %)
začetek z nižjo dozo	število/delež	1 (3 %)	11 (32 %)	8 (62 %)
bolniki, ki prejemajo nižjo dozo	število/delež	11 (34 %)	15 (50 %)	9 (69 %)
nižanje doze zaradi neželenih učinkov	število/delež	10 (31 %)	6 (18 %)	1 (7 %)
uporaba GCSF	število/delež	3 (9 %)	10 (29 %)	0 (0 %)

GCSF – rastni dejavnik za granulocitno vrsto

4 RAZPRAVA

Naši podatki kažejo, da je T-DXd učinkovito in varno zdravilo. Z njim smo na OI Ljubljana v obdobju od novembra 2021 do aprila 2024 zdravili heterogeno skupino 79 bolnikov. Približno tretjina bolnikov je imela slabo stanje zmogljivosti po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije 2 ali več (31 % v skupini s HER2 pozitivnim rakom dojk, 41 % v skupini z nizkim izražanjem HER2 in 38 % v skupini drugih solidnih rakov). Delež tovrstnih bolnikov je v naši raziskavi višji, kot je bil poročan v drugih študijah iz realnega sveta s T-DXd, denimo v francoski raziskavi bolnic s HER2 pozitivnim rakom dojk (15) ali japonski študiji EN DEAVOR (18), obenem pa je to skupina bolnikov, ki so bili iz različnih raziskav pod imenom DESTINY povsem izključeni (7–14). Podobno kot v drugih raziskavah, ki so preučevale podatke o T-DXd iz realnega sveta, so bili naši bolniki močno pretretirani. Bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojk so prejele mediano 3 predhodne linije zdravljenja, bolnice z rakom dojk z nizkim izražanjem HER2 pa 4. V italijanski študiji iz realnega sveta DE-REAL so bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojk pred zdravljenjem s T-DXd povprečno prejele 4 linije sistemske terapije (14).

Učinkovitost zdravljenja s T-DXd pri raku dojk je bila v naši raziskavi nižja kot v registracijskih študijah zdravila, vendar primerljiva s podatki iz realnega sveta. Skupno smo beležili 45-% ORR–59-% ORR v podskupini s HER2 pozitivnim rakom in 33-% ORR v skupini z nizkim izražanjem HER2. Klinična dobrobit je bila dosežena pri skupno 71 % bolnic z rakom dojk, v 83 % pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojk in v 60 % pri bolnicah z rakom dojk z nizkim izražanjem HER2. O podobnih rezultatih sta v študijah iz realnega sveta poročala Botticelli s sod. in Cheng s sod., ki sta pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojk ob zdravljenju s T-DXd ugotavljala 68-% (14) oz. 63-% ORR (16), klinična dobrobit pa je bila dosežena v 93 % (14). V registracijskih raziskavah DESTINY Breast03 so pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojk poročali o ORR 79,7 % (8), v študiji DESTINY Breast04 pri bolnicah z nizkim izražanjem HER2 pa o ORR 52,6 % (9). Klinična dobrobit je bila v DESTINY Breast03 dosežena pri 96,6 % bolnic, v DESTINY Breast 04 pa pri 88 % (8, 9). Nasprotno pa so naši podatki glede ORR pri HER2 pozitivnem raku želodca in GEJ primerljivi tako z japonskimi študijami iz realnega sveta (38 % vs 41 % oz. 42,9 %) kot z registracijsko študijo (ORR 42 %) (13). Dodatno smo v naši raziskavi beležili visoke deleže odgovorov na zdravljenje z ADC tudi v višjih linijah sistemskega zdravljenja, kar potrjuje izsledke predhodno objavljenih raziskav (6, 9).

Ob kratkem srednjem času opazovanja 8,8 meseca smo beležili spodbuden mediani rwPFS, posebej pri HER2 pozitivni kohorti raka dojk z 41-% deležem možganskih in 71-% deležem visceralnih zasevkov, kjer je bil mediani rwPFS 13 mesecev. Podobno sta italijanska in francoska raziskava iz realnega sveta ob nekoliko daljšem času spremljanja (12 mesecev in 17,7 meseca) poročali o rwPFS 16 mesecev (14) oz. 17,4 meseca (15). V DESTINY Breast02 so pri pretretiranih bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojk poročali o PFS 17,8 meseca (7). V študiji DESTINY Breast04, ki je preučevala kohorto bolnic z nizkim izraženjem HER2, vendar v pomembno boljšem stanju zmogljivosti kot v naši raziskavi in manj predhodnih linij zdravljenja, je bil mediani PFS 10,1 meseca (9). Pri naši tovrstni kohorti je bil mediani rwPFS pričakovano nižji in je znašal 5,8 meseca. Dodatno smo pri bolnikih z drugimi solidnimi raki (večinoma rak želodca in GEJ) v naši raziskavi ugotavljali mediani rwPFS 7,7 meseca, kar je skladno s poročanim v raziskavi DESTINY Gastric01 (7,6 meseca) (13) in boljše, kot je poročala japonska študija iz realnega sveta EN-DEAVOR, ki je ob podobnem času spremljanja (8,3 meseca) beležila rwPFS 4,6 meseca (18).

Varnostni profil T-DXd v naši raziskavi je bil skladen s predhodno poročanim v različnih raziskavah DESTINY. Neželene učinke, ki so bili večinoma blagi, smo zabeležili pri 98,7 % bolnikov, kar sovpada z rezultati raziskav DESTINY Breast03 in Gastric01 (98,10 % in 100 %) (6–14). Najpogosteje smo beležili slabost (48,1 %), utrujenost (55,7 %) in anemijo (41,7 %). Slabosti in bruhanja je bilo v naši raziskavi za približno polovico manj kot v raziskavah DESTINY Breast03 in Gastric01 (48,1 % vs 72,8 % oz. 59,9 % in 20,3 % vs 44 % oz. 41,8 %), prav tako je bilo manj nevtropenij (10,1 % vs 42 % oz. 8,9 %) in alopecije (14 % vs 36 % oz. 24,1 %) (8, 13). Beležili smo tudi zelo nizko pojavnost pnevmonitisa, zgolj pri 1 (1 %) bolnici, in to v blagi obliki. O podobno nizkem deležu je v študiji iz realnega sveta poročal Botticelli s sod., ki je pnevmonitis beležil v 3 (2 %) primerih, le da je bila stopnja v vseh primerih huda (14). Nasprotno pa je bila incidenca pnevmonitisa v registracijskih študijah praktično 10× višja (10,5 % v DESTINY Breast 03 in 12,1 % v DESTINY Breast 04) (8, 9). Možnih vzrokov za neskladje med incidenco poročanih simptomov v registracijskih študijah in študijah iz realnega sveta je več, Botticelli je med pomembnejšimi navedel uporabo intenzivnejše profilakse pričakovanih neželenih učinkov, pogostejše prilagajanje odmerka in pomanjkljivost retrospektivnih raziskav z nedoslednim beleženjem podatkov (14). Menimo, da so vsi trije razlogi botrovali tudi pri zabeleženi pojavnosti in intenzivnosti neželenih učinkov v naši raziskavi, še posebno prejemanje nižjega odmerka (prejemala ga je skoraj polovica bolnikov (47 %)), s čimer razlagamo zelo nizko zabeleženo pojavnost pnevmonitisa, katerega pojavnost narašča z odmerkom.

Naša raziskava je prva tovrstna v Sloveniji, ki poroča o izkušnjah zdravljenja s T-DXd. Pomembna je z vidika analize izbora bolnikov, odmerjanja in prilagajanja odmerkov, stopnje odgovora na terapijo in neželenih učinkov. Kljub temu pa je rezultate treba interpretirati ob upoštevanju nekaterih omejitev. Med slednjimi je gotovo unicentričnost raziskave, saj so bili vključeni zgolj bolniki, ki so zdravljenje s T-DXd prejemali na OIL. Kot dodatno slabost vidimo še majhen nabor bolnikov, predvsem tistih z drugimi raki kot rakom dojk, kar onemogoča smiselno statistično obdelavo in primerjavo s podatki iz literature. Tudi čas spremljanja je v naši raziskavi še kratek, zaradi česar je ocena rwPFS nezanesljiva, ocena OS pa še ni smiselna.

5 ZAKLJUČEK

T-DXd je ADC s tarčo na HER2. Prve izkušnje zdravljenja kažejo na dober ORR in nadzor bolezni ter obetaven rwPFS. Varnostni profil zdravila je ugoden in dobro obvladljiv. Po obravnavi dodatnih bolnikov in daljšem času spremljanja bo potrebna ponovna analiza obravnavanih vprašanj.

LITERATURA

1. Gupta, Nikita, L. Sai Geethika, and Payavula Sneha. "Antibody-Drug Conjugates in Cancer Treatment: An Overview". J Cancer Tumor Int. 2024;14(3):33-45. https://doi.org/10.9734/jcti/2024/v14i3259
2. He J, Zeng X, Wang C, Wang E, Li Y. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: mechanisms and clinical studies. MedComm (2020). 2024 Jul 28;5(8):e671. doi: 10.1002/mco2.671.
3. Ghose T, Cerini M, Carter M, Nairn RC. Immunoradioactive agent against cancer. Br Med J. 1967;1(5532):90-9
4. Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, et al. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index. Nat Biotechnol. 2008 Aug;26(8):925-32. doi: 10.1038/nbt.1480. Epub 2008 Jul 20
5. Trastuzumab deruxtecan, summary of product characteristics, [spletna stran na internetu] [pridobljeno 29.11.2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf

6. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et. al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58. doi: 10.1200/JCO.23.02005. Epub 2023 Oct 23.

7. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Epub 2023 Apr 20. Erratum in: Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. Erratum in: Lancet. 2024 Mar 9;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3.

8. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et. al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. Epub 2022 Dec 7. Erratum in: Lancet. 2023 Feb 18;401(10376):556.

9. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et. al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.

10. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et.al. DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. 2024 Sep 13. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub ahead of print.

11. Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 Jan 20;386(3):241-251. doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18.

12. Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4852-4863. doi: 10.1200/JCO.23.01361

13. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et. al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29.

14. Botticelli A, Caputo R, Scagnoli S, Pisegna S, De Laurentiis M, Curigliano G, et. al. Real-World Outcomes of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: The DE-REAL Study. Oncologist. 2024 Apr 4;29(4):303-310. doi: 10.1093/oncolo/oyad308.

15. Pierga J-Y, Asselain B, Teixeira L, Tiong FL, Kotti S, Bachelot T, et al. French real-world safety and effectiveness of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in the treatment of patients (pts) with HER2+ metastatic or unresectable breast cancer (m/u BC): First results of REALITY-01 ambispective study. ESMO Open 2024; 9(Suppl4):103212

16. Cheng A, Frank S, Baines K, Nathan M, Douglas RV, Sylva R, et al. Real world experience of trastuzumab deruxtecan for the treatment of breast cancer in UK. J Clin Oncol 2024; 42(16 Suppl.):1024. doi.org:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.).1024.

17. Matsumoto T, Yamamura S, Ikoma T, Kurioka Y, Doi K, Boku S, et. al. Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. J Clin Med. 2022 Apr 17;11(8):2247. doi: 10.3390/jcm11082247.

18. Kawakami H, Nakanishi K, Makiyama A, Konishi H, Morita S, Narita Y, et. al. EN-DEAVOR Study Group. Real-world effectiveness and safety of trastuzumab-deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric cancer (EN-DEAVOR study). Gastric Cancer. 2024 Oct 10. doi: 10.1007/s10120-024-01555-w. Epub ahead of print.

19. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et. al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1512-1522. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30604-6. Epub 2017 Oct 13.

20. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et. al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):816-826. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X. Epub 2019 Apr 29. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):e293. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30292-X.

21. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. Cancer Treat Rev. 2022 May;106:102378. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102378. Epub 2022 Mar 12.

22. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 2021 Apr 15;11(4):1121-1131.

23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et. al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); dostopano 30. 9. 2024

© 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/

Črevesni mikrobiom pri bolnikih z rakom

Gut microbiome in cancer patients

Ivkovič Jakob[1], Unk Mojca[2,3]

[1]Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana
[2]Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
[3]Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: Jakob Ivkovič
E-mail: ji4406@student.uni-lj.si
Poslano / Received: 9. 9. 2024
Sprejeto / Accepted: 24. 9. 2024
doi: 10.25670/oi2024-009on

IZVLEČEK

Črevesni mikrobiom predstavlja genetsko zasnovo vseh mikrobov, ki obstajajo v človeškem prebavnem traktu in vsebuje približno 38 bilijonov mikroorganizmov, ki kodira več kot tri milijone genov. Razvoj novih tehnik molekularnega sekvenciranja je omogočil poglobljeno raziskovanje človeškega mikrobioma, ki je vpleten v presnovo hranil, zdravil, vzdržuje celovito bariero črevesne sluznice, varuje pred patogenimi mikroorganizmi in lahko spreminja imunski odziv gostitelja. Vse več je dokazov, da je črevesni mikrobiom vpleten v razvoj nekaterih malignih bolezni in vpliva na učinkovitost onkološkega zdravljenja, predvsem na imunoterapijo. Sedanje razumevanje številnih zapletenih interakcij med črevesnim mikrobiomom, gostiteljevim imunskim sistemom, prehrano, zdravili in malignimi celicami temelji na manjših retrospektivnih in opazovalnih raziskavah. Namen tega prispevka je pregled razpoložljivih podatkov o mikrobiomu in naše dosedanje razumevanje vloge črevesnega mikrobioma pri bolnikih z rakom.

Ključne besede: črevesni mikrobiom, kancerogeneza, imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk

ABSTRACT

The gut microbiome represents the genetic makeup of all the microbes in the human digestive tract. It contains about 38 trillion microorganisms with more than three million genes. The development of new sequencing techniques has made possible in-depth research of the human microbiome, which is involved in the metabolism of nutrients, and drugs, maintains a barrier of the intestinal mucosa, protects against pathogenic microorganisms, and can alter the host's immune response. There is compounding evidence that the microbiome is involved in the development of certain malignant diseases and affects the effectiveness of oncological treatment, specifically immunotherapy. Currently, the understanding of the numerous complex interactions between the gut microbiome, the host immune system, diet, drugs, and malignant cells is based on smaller retrospective and observational studies. This paper aims to review the available data on the microbiome and our current understanding of the role of the human microbiome in cancer patients.

Keywords: gut microbiome, cancerogenesis, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors

UVOD

Črevesni mikrobiom (ČM) predstavlja genetsko zasnovo vseh mikrobov, ki obstajajo v človeškem prebavnem traktu, vključno z bakterijami, virusi, kvasovkami, protozoji, glivami in arhejami. Vsebuje približno 38 bilijonov mikroorganizmov, ki jih kodira več kot tri milijone genov (1). Končni produkt teh genov je na tisoče metabolitov, ki nadomeščajo ali spreminjajo številne funkcije gostitelja (2). Dokazano je, da delujejo mikrobi v črevesu drug na drugega in da delujejo na gostiteljev imunski sistem na način, da uravnavajo fiziološko homeostazo gostitelja, prav tako pa lahko vplivajo tudi na razvoj bolezni. Normalen človeški ČM obsega dve veliki skupini, in sicer Bacteroidetes in Firmicutes. Dokazi kažejo, da pride do prvega stika gostitelja z mikrobi že v maternici. Materin mikrobiom tvori prvo mikrobno okolje, ki se po rojstvu številčno in po raznolikosti povečuje in doseže obseg odraslega mikrobioma do konca prvih 3–5 let življenja. Različni dejavniki oblikujejo kolonizacijo, med drugim način poroda, materina in/ali perinatalna izpostavljenost antibiotikom, način hranjenja, vrsta prehrane. Ko je enkrat vzpostavljen, je sestava ČM razmeroma stabilna skozi celotno odraslo življenje, lahko pa se spremeni kot posledica bakterijskih okužb, zdravljenja z antibiotiki, kajenja, različnih bolezenskih stanj, medicinskih in kirurških posegov ter dolgotrajne spremembe prehrane (3).

Črevesni mikrobiom je opredeljen kot "zadnji neodkriti človeški organ". Mikrobi v človeškem črevesju pomembno vplivajo na zdravje ljudi in delovanje imunskega sistema zaradi njihove bližine imunskemu okolju v prebavnem traktu. Kompleksne interakcije omogočajo toleranco zaužitih komenzalnih bakterij in živilskih

antigenov ter sposobnost imunskega sistema, da prepozna in napade oportunistične bakterije. Poleg vpliva na lokalni imunski odziv imajo mikrobi tudi širše učinke na prirojeno in pridobljeno imunost z vplivom na regulatorni fenotip gastrointestinalnih dendritičnih celic (4). To potrjuje živalski model sterilnih miši brez črevesnega mikrobioma, ki imajo hude okvare imunosti, kot so odsotnost plasti sluznice v črevesu, spremenjeno izločanje imunoglobulinov A (IgA) ter zmanjšano velikost in funkcionalnost Peyerjevih vozličev ter mezenteričnih bezgavk (5).

Manjšo raznolikost bakterij v črevesju kot običajno so opisali pri ljudeh z različnimi pridruženimi stanji, vključno z debelostjo, boleznimi srca in ožilja, avtoimunimi boleznimi, nevrološkimi motnjami, kar kaže na neposredno povezavo med raznolikostjo mikrobioma in funkcionalnim stanjem organizma (6–10). Porušeno občutljivo razmerje komenzalnih bakterij imenujemo disbioza, za katero je značilen manj raznolik in manj stabilen mikrobiom, ki omogoča razrast oportunističnih patogenih bakterij (11). Takšno neravnovesje lahko povzroči moten lokalni, lokoregionalni in sistemski imunski odziv prek porušene mukozne bariere, sprememb v signalizaciji citokinov, zaviranja kolonizacije probiotičnih komenzalnih bakterij in razraščanja enteropatogenih bakterij, kar vodi v aktivacijo vnetnega fenotipa tako lokalno kot sistemsko (12) (slika 1).

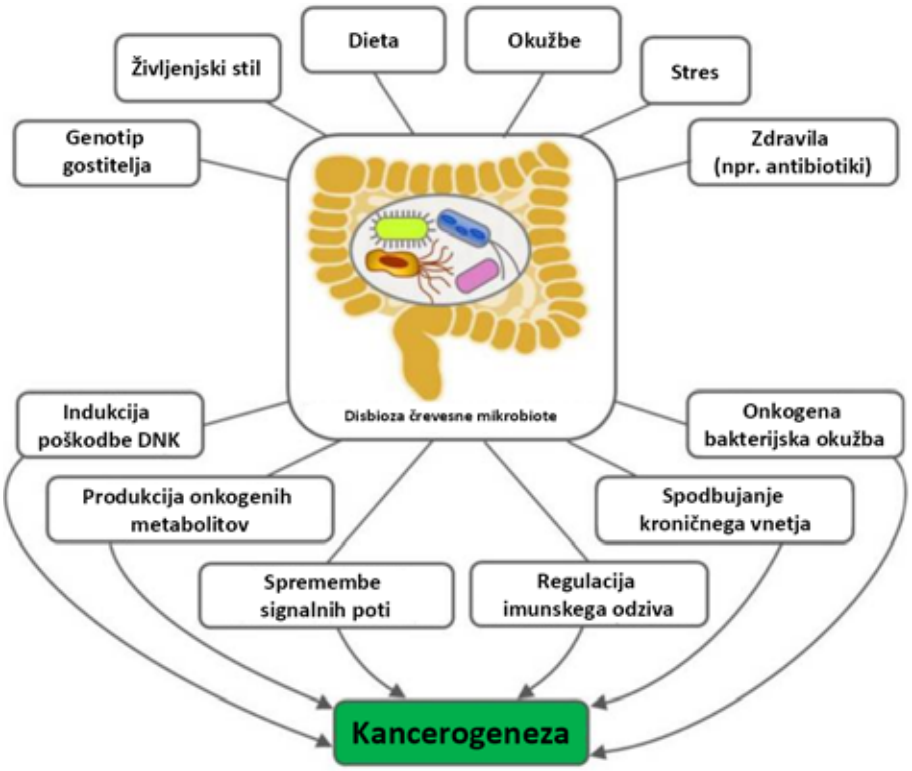
S staranjem postaja ČM zdravih posameznikov vedno bolj edinstven, medtem ko tega pri starejših posameznikih z različnimi bolezenskimi stanji ne opazimo. Za identificirani mikrobiomski vzorec zdravega staranja je značilno krnjenje osnovnih rodov, ki jih najdemo pri večini ljudi, predvsem Bacteroides. Ohranjanje visoke prevlade roda Bacteroides v starosti ali nizka mera edinstvenosti ČM napoveduje krajše preživetje (13).

Namen tega članka je pregled literature o vlogi ČM pri bolnikih z rakom – tako pri nastanku raka kot zdravljenju z različnimi onkološkimi in drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo v onkologiji, kliničnim odzivom na onkološko zdravljenje ter možnostjo spreminjanja kliničnega odziva na zdravila s spreminjanjem ČM. V članku povzemamo dosedanje znanje o vzdrževanju zdravega ČM in odstopanju sestave ČM pri bolnikih z napredovalim rakom v primerjavi z zdravimi posamezniki, tako imenovani onkološki podpis ČM (*angl. Gut OncoMicrobiome Signature (GOMS)*) in njegovo uporabnost kot biomarker med sistemskim onkološkim zdravljenjem.

METODE

Vire in literaturo smo poiskali v spletnih zbirkah PubMed in Google scholar z uporabo kombinacij ključnih besed gut microbiome, cancer patients, cancerogenesis, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, intestinal microbiology, prognostic and predictive biomarkers, systemic treatment. V prvem krogu ocenjevanja smo izključili članke, ki niso ustrezali raziskovalni temi. Preverili smo navzkrižne vire, dostopne v publikacijah. Upoštevali smo samo literaturo v angleškem jeziku in v pregled vključili relevantne članke, raziskave ter strokovne monografije.

Slika 1: Mehanizmi, na katerih temelji kancerogeneza, povzročena z disbiozo črevesne mikrobiote.



Genotip gostitelja, življenjski slog, prehrana, okužbe, psihološki stres in zdravila so pomembni dejavniki, ki povzročajo črevesno disbiozo. Disbioza črevesne mikrobiote spodbuja karcinogenezo prek različnih mehanizmov, vključno z indukcijo poškodb DNK, proizvodnjo metabolitov, ki spodbujajo rast tumorjev, regulacijo različnih signalnih poti, spreminjanjem imunskega odziva gostitelja, aktivacijo kroničnega vnetja in spodbujanjem okužbe z onkogenimi bakterijami.

Prirejeno po Wang M, et all. The Effects and Mechanisms of Flavonoids on Cancer Prevention and Therapy: Focus on Gut Microbiota. Int J Biol Sci. 2022 Jan 24;18(4):1451-1475.

REZULTATI

V nadaljevanju povzemamo pomembnejša dognanja zadnjih desetletij o ČM pri zdravih ljudeh in spremembah ČM, ki jih opažamo pri bolnikih z rakom, bodisi zaradi bolezni ali zdravljenja.

Rraziskovanje črevesnega mikrobioma

Za raziskovanje črevesnega mikrobioma se uporabljajo vzorci blata, saj postopek ni invaziven in se lahko ponavlja. Vedno več je dokazov o pomembnih razlikah v sestavi mikrobioma na površini črevesne sluznice in v blatu, zato sestava v blatu ne odraža natančno kompleksnih interakcij, ki se pojavijo neposredno na površini črevesne sluznice (14). Analiza bi idealno potekala na svežih nekontaminiranih vzorcih blata, vendar to večinoma ni mogoče. Za ohranitev mikrobne deoksiribonukleinske kisline (DNK) bi bilo zato treba shraniti vzorce blata pri temperaturi −80 °C brez dodatka konzervansov (15). Ker tudi to večinoma ni mogoče, se vzorce hrani in prenaša pri temperaturi 4 °C, kar zmanjša možnost spremembe vsebine vzorca (16). Obstajajo tudi druge metode z uporabo ohranjevalnih medijev, ki inaktivirajo nukleaze in s tem stabilizirajo celično ribonukleinsko kislino (RNK) in DNK mikrobioma, kar omogoča kratkotrajno shranjevanje vzorcev pri sobni temperaturi (17). Velika variabilnost v vzorčenju blata vodi v večjo možnost sistemskih napak, zato sta potrebni vzpostavitev preverjene metode in standardizacija z namenom pridobitve kakovostnih podatkov in relevantnih analiz.

Napredek v tehnikah molekularnega sekvenciranja je v zadnjih 15 letih pospešil naše razumevanje ČM. Z novimi tehnikami lahko raziskovalci sekvencirajo celotne genome mikrobov, kar omogoča prepoznavanje funkcionalnih genov v genomih mikrobov (18). Analiza metagenomskih podatkov se lahko skupaj z identifikacijo specifičnih metabolitov uporablja za razvoj napovednega podpisa ČM ter razvoj potencialnih novih terapevtskih intervencij (19). Podatki, pridobljeni s sekvenciranjem, so pogosto obsežni, razdrobljeni in kontaminirani z veliko šuma. Z uporabo računalniških metod, s t. i. bioinformacijskimi tehnikami, lahko očistimo in analiziramo velike količine bioloških podatkov za identifikacijo bakterijskih taksonov. Analiza mikrobiote lahko razkrije različne ekosisteme, kot je α-diverziteta (raznolikost vrst znotraj istega osebka), β-diverziteta (medindividualna vrstna raznovrstnost) in relativna številčnost. Prav tako je razvoj drugih tehnik, na primer visoko zmogljivih tehnik kultiviranja, t. i. kulturomika, v kombinaciji z masno spektrometrično mikrobno identifikacijsko tehniko, občutno razširil naše znanje o koristnosti mikrobioma kot tudi omogočil identificirati nove seve in vrste črevesnih bakterij (20, 21).

Črevesni mikrobiom in kancerogeneza

Črevesni mikrobiom je povezan z nastankom številnih rakov, pretežno gastrointestinalnega in hepatobiliarnega izvora, vključno z rakom požiralnika (22), jeter (23), trebušne slinavke (24) in zlasti rakom debelega črevesja ter danke (RDČD) (22,23,24,25). Rak debelega črevesa in danke je tretji najpogostejši rak na svetu in je povezan s precejšnjo obolevnostjo in umrljivostjo (26). Stopnja pojavnosti narašča pri mlajših od 50 let, kar je povezano z uživanjem alkohola, kajenjem, debelostjo, sladkorno boleznijo in telesno neaktivnostjo (25). Evropska prospektivna raziskava rak in prehrana (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study) je leta 2016 potrdila, da je prehrana, bogata s predelanimi živili, živalskimi maščobami in rdečim mesom, skupaj z nizkim vnosom vlaknin in sadja, pomemben dejavnik tveganja za razvoj sporadičnega RDČD (25). Patogeneza poteka večstopenjsko, s kopičenjem genetskih sprememb v povezavi z morfološkimi spremembami in genetsko nestabilnostjo. Dokazali so statistično pomembno relativno povečevanje vrste Fusobacterium nucleatum od zgodnjih intramukoznih karcinomov do razvoja napredovalih stadijev. Prisotnost vrst Atopobium parvulum in Acintomyces ondontolyticus se je znatno povečala le pri številnih polipoznih adenomih in intramukoznih karcinomih v primerjavi s solitarnimi lezijami ($p < 0,005$). Ta obsežna kohortna raziskava (vključenih je bilo 616 oseb) kaže tudi, da se določeni mikrobi in presnovne spremembe lahko pojavijo zelo zgodaj v patogenezi RDČD, kar bi bilo lahko klinično in diagnostično pomembno (25).

Črevesni mikrobiom podpira številne mehanizme za rast probiotične in zaviranje enteropatogene kolonizacije neodvisno od imunske aktivnosti gostitelja. Mikrobi tvorijo baktericidne in bakteristatične majhne molekule, protimikrobne peptide in fermentirajo prehranska vlakna v kratko verižne maščobne kisline (KVMK). Celice debelega črevesa uporabljajo tri glavne KVMK, in sicer acetat, propionat in butirat kot vire energije, medtem ko so celice RDČD primarno podvržene aerobni glikolizi. V primerjavi z normalnimi celicami so celice RDČD občutljive na KVMK, kar pomeni, da imajo KVMK verjetno vitalno vlogo pri celični homeostazi (27). S spreminjanjem ravni KVMK v črevesju, ki vodijo v spremembe ČM, bi torej morda lahko zaustavljali razvoj RDČD.

V kancerogenezo RDČD je prav tako vpletena disfunkcija črevesne sluznice s povečanim vstopom bakterij in patogenih metabolitov prek epitela v mezenhim zaradi izgube proteinov tesnega stika (28). Vse to povečuje lokalno in sistemsko vnetje ter posledično lahko sproži kancerogenezo. V zadnjih letih je bilo identificiranih več vrst bakterij, ki imajo vzročno vlogo pri patogenezi RDČD, zaradi spodbujanja škodljivega črevesnega mikrobnega ekosistema. To so Fusobacterium nucleatum, Streptococcus gallolyticus (prej znan kot Streptococcus bovis tip 1), enterotoksični sevi Bacterioides fragilis (proizvaja B. fragilis toksin, BFT), sevi, pozitivni na poliketidno sintazo Eshericia coli (ki proizvaja kolibaktin), Enterococcus faecalis in Peptostreptococcus anaerobius, ki so vpleteni v proliferacijo tumorja, indukcijo provnetnih stanj in izgubljanje protitumorske imunosti (29–34). Po drugi strani pa so nekatere bakterije, kot so vrste Lachnospiraceae, Bifidobacterium animalis in Streptococcus thermophilus, pri bolnikih z RDČD okrnjeno zastopane (35,36).

Dobro znani peridontalni komenzal in oportunistični patogen, Fusobacterium nucleatum, je pritegnil pozornost kot rezultat raziskav sekvenciranja vzorcev blata bolnikov z RDČD. V raziskavah se je pokazalo, da in vitro spodbuja celično proliferacijo RDČD, v mišjih modelih spodbuja celično proliferacijo v ksenotransplantatih RDČD prek adhezina in s tem aktivira onkogeno signalizacijo Wnt/β-katenina (37,38). Fusobacterium nucleatum lahko oslabi imunski odziv z zaviranjem citotoksične funkcije limfocitov, ki infiltrirajo tumor, in naravnih celic ubijalk (NK) z vezavo na zaviralni imunski receptor TIGIT prek adhezina Fap2 (39).

Vpliv črevesnega mikrobioma na onkološko zdravljenje

Kemoterapija

Pri številnih bolnikih z rakom je kemoterapija (KT), ki jo uporabljamo v onkologiji že več kot pol stoletja, glavni način sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom. Raziskav, ki bi ugotavljale povezavo med ČM in učinkovitostjo KT, je malo. Večina razpoložljivih podatkov je iz predkliničnih raziskav, le nekaj iz kliničnih, vse pa kažejo na povezavo med ČM in učinkovitostjo in toksičnostjo KT. Prej omenjen Fusobacterium nucleatum lahko vpliva na odpornost celic RDČD na KT, kar so pokazali z veliko kohortno raziskavo, ki je potrdila povezavo med številčnostjo Fusobacterium nucleatum in krajšim celokupnim preživetjem (CP) (40).

Druge raziskave so pokazale vlogo Fusobacterium nucleatum v spodbujanju kemorezistence pri bolnikih z RDČD, ki so npr. bolj odporni na zdravljenje z oksaliplatinom (39).

V raziskavi na sterilnih miših ali miših, ki so imele svoj ČM, vendar osiromašen z antibiotiki, so ugotovili slabši odziv na oksaliplatin v primerjavi s tistimi, pri katerih je ČM ostal nedotaknjen (41). V raziskavi z mišmi s pljučnim tumorjem, ki so bile zdravljene s cisplatinom in dodatkom antibiotika, ki deluje na ČM, so ugotovili hitrejšo rast tumorjev in slabše CP. Poleg tega je kombinacija cisplatina s probiotiki, kot je Lactobacillus, izboljšala odziv na terapijo (42). V drugi raziskavi so ugotavljali, da je kombinacija s peroralnim dajanjem Lactobacillus johnsonii in Enterococcus hirae ob terapiji s ciklofosfamidom privedla do pretvorbe naivnih celic T v provnetne celice T pomagalke 17, kar je vodilo v izboljšanje učinkovitosti ciklofosfamida pri miših s tumorjem (43).

V raziskavah so opažali tudi vpletenost ČM v nevrološko toksičnost, ki jo povzroča KT, vključno z razvojem periferne nevropatije ter kognitivnimi in psihološkimi motnjami (44). Razvoj s KT povzročene nevropatske bolečine naj bi bil moduliran s prehodom bakterijskih metabolitov prek poškodovane sluznične pregrade, kar naj bi vodilo v spremembo črevesno-imunske osi in posledično potenciranje dojemanja bolečine. Primer je citostatik paklitaksel, ki zmanjša številčnost ugodne Akkermansia muciniphila v črevesju in s tem zmanjša integriteto črevesne sluznice, kar vodi v povečan prehod proinflamatornih in nevromodulatornih metabolitov (44).

Zaviralci imunskih kontrolnih točk

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), kot so ligand programirane celične smrti 1 (PD-L1), njegov protein (PD-1) in citotoksični protein-4, povezan s T-limfociti (CTLA-4), predstavljajo revolucijo v sistemskem zdravljenju raka in so v zadnjem desetletju korenito spremenili standardno sistemsko zdravljenje onkoloških bolnikov (45,46). Vendar se učinkovitost ZIKT med različnimi vrstami raka precej razlikuje. Kot se je izkazalo v raziskavah odziv na ZIKT, poleg tumorskih značilnosti narekujejo številni gostiteljevi genetski in imunski dejavniki (47-50).

Že leta 2015 sta dve predklinični raziskavi nakazali potencialno vpletenost ČM pri moduliranju učinkovitosti na anti-CTLA-4 in anti-PD-1 terapijo (51,52). Vétizou je s sodelavci dokazal, da je učinkovitost zdravljenja s protitelesom proti CTLA-4 pri miših s sarkomom znatno večja, če je ČM obogaten z vrstama Bacteroides fragilis in Burkholderia cepacia (51). Prav tako je v mišjem modelu Sivan s sodelavci ugotovil, da je učinkovitost protiteles proti PD-L1 pri malignem melanomu večja, kadar je ČM obogaten z Bifidobacterium spp. (52). V tej raziskavi so dokazali, da peroralno dajanje Bifidobacterium spp. V kombinaciji s protitelesi proti PD-L1 poveča odziv T-celic z infiltracijo v tumorskem mikrookolju, kar je povečalo zaviranje rasti celic malignega melanoma (52).

Kasneje so objavili več raziskav, ki so podprle vlogo ČM pri moduliranju odziva na ZIKT (53–55). Routy je s sodelavci ugotovil, da so imeli bolniki z malignim melanomom, zdravljeni z antibiotiki med zdravljenjem z anti-PD-1/anti-PD-L1, slabše CP. (53). Bolniki, ki so odgovorili na zdravljenje, so imeli ČM bogato z dvema vrstama, Akkermansia spp. in Alistipes spp. Ob presaditvi fekalne mikrobiote iz bolnikov v sterilne miši so avtorji ugotovili, da je Akkermansia muciniphila povečala intratumorski citotoksični T-celični odziv in s tem odgovor na zdravljenje z anti-PD-1 pri miših (53). Gopalakrishnan je s sodelavci pri bolnikih z malignim melanomom dokazal, da je bila ČM bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje z anti-PD-1, drugačna po sestavi v primerjavi z bolniki, ki na zdravljenje niso odgovorili (54). Avtorji so med bolniki, ki so odgovorili, opazili večjo prisotnost vrst Clostridiales in Ruminococcaceae. Prav tako je Matson s sodelavci potrdil ugotovitev, da ima blato bolnikov z malignim melanomom, ki odgovorijo na zdravljenje z ZIKT, drugačno sestavo ČM kot tisti, ki na zdravljenje ne odgovorijo (55). Identificirali ter "in vivo" dokazali so pomen vrst Bifidobacterium longum, Enterococcus faecium in Collinsella aerofaciens na večjo učinkovitosti zdravljenja z anti-PD-1 (55). V več drugih manjših raziskavah so raziskovali vlogo ČM na odziv na zdravljenje z ZIKT, rezultati so bili predstavljeni v metaanalizi (56), ki je pokazala, da v ČM odzivnikov prevladuje vrsta Faecalibacterium in bogata zastopanost vrste Barnesiella intestinihominis in metabolitov vitamina B. V raziskavi so lahko neodvisno napovedali kohorto bolnikov, ki odgovorijo na zdravljenje z ZIKT, kar je tudi napovedovalo prognozo bolnikov.

Sopojavi zdravljenja z ZIKT je velik izziv pri zdravljenju bolnikov in pogosto vodi do odložitve in/ali prekinitve zdravljenja. V predkliničnih modelih so ugotavljali izboljšanje imunsko pogojenih neželenih učinkov pri oralnem jemanju vrst Bacteroides fragilis in B urkholderia cepacia (51). Pri bolnikih, zdravljenih s protitelesi anti-CTLA-4, so ugotavljali, da so imunsko pogojeni neželeni učinki pogostejši pri tistih, katerih je ČM bogata z vrsto Firmicutes in številčno okrnjena z vrsto Bacterioides (56,57). Vse to kaže, da sestava ČM pomembno vpliva tudi na pojav neželenih učinkov zdravljenja z ZIKT.

Veliko vprašanj o ČM in zdravljenju z ZIKT ostaja neodgovorjenih, predvsem vprašanje mehanizma delovanja in medsebojnih vplivov. Odziv na ZIKT je morda vsaj delno povezan s ČM, saj mikrobiom lahko vpliva na učinkovitost obstoječega imunskega odziva, ki ga ZIKT okrepi. Bakterijske vrste Bifidobacterium animalis, Lachnospiraceae spp. in Streptococcus thermophilus v ČM so pri bolnikih z RDČD slabo zastopane, vendar imajo zaščitni učinek proti kancerogenezi RDČD (36). Ni jasno, ali je ugoden odziv na ZIKT povezan samo z eno bakterijo ali s specifično kombinacijo vrst. Pred nedavnim je bilo odkrito, da vrsta Bifidobacterium pseudolongum proizvaja presnovek, imenovan inozin, ki je povečal učinek ZIKT na mišjih modelih (58). Prav tako je bilo v predklinični raziskavi pokazano, da dodatek inozina poveča učinek ZIKT in prenos T-celic pri solidnih rakih (59,60). Metaboliti, kot je inozin, predstavljajo funkcionalni učinek ČM, in morda se bo v prihodnosti izkazalo, da so bolj pomembni pri napovedovanju odgovora na zdravljenje z ZIKT kot pa sam ČM.

Vpliv drugih zdravil na črevesni mikrobiom

Antibiotiki

Vse več je dokazov, ki kažejo, da izpostavljenost antibiotikom pred začetkom zdravljenja z ZIKT moti sestavo črevesne mikrobiote in negativno vpliva na klinični odgovor bolnikov z različnimi solidnimi malignomi (61, 62).

Rezultati nedavno objavljene največje metaanalize doslej, ki je vključevala veliko skupino bolnikov (n = 46.232) z različnimi solidnimi raki (nedrobnocelični pljučni rak (NDPR), maligni melanom, genitourinarni in gastrointestinalni raki), ki so prejemali antibiotike v času od 90 dni pred začetkom do 90 dni po začetku zdravljenja z ZIKT v monoterapiji ali v kombinaciji s KT, so potrdili značilno krajši čas do napredovanja bolezni (ČNB) in CP (62). Posebej v skupini bolnikov z NDPR je bilo zdravljenje s kombinacijo KT-ZIKT in izpostavljenostjo antibiotikom povezano z značilno krajšim ČNB in CP tudi ob upoštevanju drugih znanih prognostičnih dejavnikov. Bolniki, ki so hkrati prejeli več kot eno vrsto antibiotikov, so imeli najslabše rezultate preživetja, kar kaže, da je uporaba antibiotkov širokega

spektra lahko povezana s posebej slabimi rezultati. Bolniki, ki so prejemali peroralne antibiotike, so imeli podobno slabe rezultate preživetja kot tisti, ki so bili zdravljeni z intravenskimi antibiotiki, kar nakazuje, da način uporabe verjetno ni pomemben dejavnik odgovora na zdravljenje (63) . Opazili so tudi, da je bil učinek cefalosporinov drugačen pri bolnikih, ki so prejemali kombinacijo KT-ZIKT v primerjavi z monoterapijo z ZIKT (63). Pokazalo se je tudi, da so slabši rezultati preživetja tudi v primeru antibiotčne terapije v časovnem oknu od 60 dni pred in 42 dni po začetku zdravljenja z ZIKT +/- KT. Zanimivo pa se ni pokazal vpliv na preživetje ob uporabi antibiotikov neposredno po začetku KT-ZIKT (63).

Čeprav se antibiotikom večkrat ni mogoče izogniti, je priporočljivo skrajšati trajanje izpostavljenosti in izbrati antibiotike z ožjim spektrom. V prihodnosti bo treba preučiti možnosti za zmanjšanje negativnega vpliva uporabe antibiotikov na izide zdravljenja, npr. z uporabo oglja (64). Prihodnje študije, vključno s funkcionalnimi študijami "in vivo", bodo potrebne za razumevanje diferencialnega vpliva na kategorije antibiotikov in rezultat zdravljenja z ZIKT.

Nedavno objavljen raziskave ČM pri bolnikih z rakom, ki so bili zdravljeni z ZIKT, so opisale z antibiotiki povezano disbiozo. Te raziskave so pokazale nižjo izhodiščno raznolikost ČM in znižano prisotnost bakterij, ki so povezane z odzivom na ZIKT, kot je vrsta Ruminococcus (65,66,67). V raziskavi 70 japonskih bolnikov z NDPR je analiza sestave ČM pokazala, da je uporaba antibiotikov povezana z občutno zmanjšano alfa raznolikostjo, in porazdelitev ČM v dve skupini glede na izpostavljenost antibiotiku (65). Bolniki, ki niso prejemali antibiotika, so imeli bogato zastopanost vrste Ruminococcaceae, Clostridiales in Agathobacter, medtem ko so imeli bolniki, izpostavljeni antibiotiku, bogato zastopanost vrste Hungatella, kar je bilo povezano tudi s krajšim CP pri bolnikih z NDPR, zdravljenih z ZIKT (68). Velika prospektivna raziskava je ugotavljala vpliv vrste Akkermansia muciniphila na odgovor na zdravljenje z ZIKT pri 338 bolnikih z NDPR. Zanimivo je, da so v skupini z najvišjim deležem vrste Akkermansia muciniphila ugotavljali odpornost na ZIKT, obenem pa je bila ta skupina tudi bolj izpostavljena antibiotikom pred začetkom zdravljenja z ZIKT (68). Raziskave so tudi pokazale, da lahko traja 30 dni in več, da si ČM opomore po zdravljenju z antibiotiki (69).

Antibiotiki lahko spremenijo ČM tako, da povzročijo izgubo raznolikosti, izgubo vitalnih taksonov, spremembe v profilu metabolitov ČM, pa tudi zmanjšajo odpornost na kolonizacijo proti invazivnim patogenom, kar povzroči spremembo celovitosti črevesne pregrade, kot je npr. okužba s Clostridium difficile (70). Do nedavnega mehanizem delovanja antibiotikov na slabši odziv na ZIKT ni bil jasen. Pred nedavnim pa je Fidelle s sodelavci v predkliničnih modelih ugotovil, da z antibiotiki povzročena črevesna disbioza spodbuja znižanje regulacije celične adhezijske molekule-1 (MAdCAM-1) v sluznici ileuma, čemur sledi postantibiotična ponovna kolonizacija črevesja z vrstama Enteroclosterj in Hungatella (71). Pokazali so, da znižana regulacija MAdCAM-1 povzroči znižanje imunosupresivnih celic T in odpornosti na anti-PD-1. Opazili so, da se s presaditvijo fekalnih mikrobov nivo MAdCAM-1 obnovi. Prav tako so v neodvisnih kohortah bolnikov z napredovalim NDPR pri bolnikih z rakom ledvic in sečnega mehurja opažali nizke ravni topnega MAdCAM-1 v obtoku, kar se je odražalo s črevesno disbiozo in odpornostjo na zdravljenje z anti-PD-1 (71). Rezultati kažejo na možni mehanizem za slab odziv na zdravljenje z ZIKT, ki ga posreduje MAdCAM-1, in možnost potencialnega biooznačevalca za odkrivanje z antibiotiki povezane disbioze. Ta raziskava prav tako kaže na potencialno klinično uporabnost obnove ali izboljšanja ČM pred začetkom zdravljenja z ZIKT. Trenutno poteka več raziskav presaditve fekalne mikrobiote, uporabe prebiotikov ali probiotikov, ki bodo v prihodnosti morda podale tudi možne rešitve za optimalni odgovor na zdravljenje z ZIKT.

Druga zdravila

Številna druga zdravila imajo lahko škodljive učinke na ČM. Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so najbolj raziskani in njihovo dolgotrajno uporabo povezujejo s povečanim tveganjem za raka želodca (72). Številni raziskovalci so dokazali povečano številčnost vrst Streptococcaceae in Micrococcaceae v ČM pri uporabnikih ZPČ (73,74). Medtem ko se je pokazalo, da je dolgotrajna uporaba ZPČ povezana s povečanim tveganjem za raka želodca tudi po eradikaciji Heliobacter pylori, kakovostnih raziskav, ki bi dokazale povezavo med učinkovitostjo ZIKT, uporabo ZPČ in specifično mikrobioto, ni.

Uporaba kortikosteroidov med zdravljenjem z ZIKT je pomembna, ker se kortikosteroidi pogosto uporabljajo za obvladovanje neželenih učinkov zdravljenja z ZIKT. Uporaba kortikosteroidov se je v raziskavah izkazala kot negativni neodvisni prognostični dejavnik preživetja. V kohorti 640 bolnikov z NDPR, zdravljenih z ZIKT, so imeli tisti, ki so neprekinjeno prejemali kortikosteroide v odmerku ≥10 mg ekvivalenta prednizona na dan pred začetkom zdravljenja z ZIKT, krajši ČNB in CP, kar sta potrdili tako univariatna kot multivariatna analiza (75). Uporaba kortikosteroidov med zdravljenjem z ZIKT za obvladovanje sopojavov ZIKT pa nima vpliva na CP (76). Poleg protivnetnih in imunosupresivnih učinkov lahko kortikosteroidi povzročijo tudi znatne spremembe v sestavi ČM. Deksametazon tako v mišjem modelu povzroča povečanje številčnosti vrst Clostridiales in Lactobacillaceae, vendar podatkov o spremembi sestave ČM pri ljudeh nimamo (77).

Spreminjanje črevesnega mikrobioma

Ideja o spreminjanju ČM z namenom izboljšanja izidov zdravljenja bolnikov z rakom je vznemirljiva. Kljub obsežnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih ostaja sestava "idealnega" ČM neznana. Medtem ko so bile identificirane nekatere ugodne in neugodne bakterije, pa kompleksnost ČM in veliko število kompleksnih interakcij presega naše razumevanje in preprosta identifikacija mikrobov predstavlja le vrh ledene gore našega vedenja o ČM. Malo verjetno je, da bo enak ČM idealen za vsakega posameznika, saj je odvisen od številnih drugih dejavnikov. V svetu trenutno potekajo številne intervencijske raziskave s poudarkom na zdravljenju z ZIKT pri različnih oblikah raka in drugih boleznih. Bistvenega pomena je celostno razumevanje uspešnosti onkološkega zdravljenja glede na sestavo ČM. Razvoj strategij za oblikovanje idealnega terapevtskega ČM pred specifičnim sistemskim onkološkim zdravljenjem bi lahko pomenil novo ero v razvoju onkologije.

Presaditev črevesnega mikrobioma

Presaditev črevesnega mikrobioma (PČM) je postopek, pri katerem se tekoče blato (ali njegova kriokonzervirana mikrobna vsebina) darovalca vnese v debelo črevo drugega posameznika prek kislinsko odpornih kapsul, nazogastrične sonde ali rektalno. Teoretično je črevesne vzorce mogoče pridobiti bodisi iz blata bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje z ZIKT, kar predvideva ugoden ČM, ali preprosto iz blata razmeroma mladih in zdravih oseb z raznolikim GM in jih presaditi v na ZINT odporne bolnike (78). Pri okužbi s Clostridioides difficile se PČM uspešno uporablja za obvladovanje na zdravljenje odpornega kolitisa (79).

Poleg tega je bil PČM uporabljen pri uravnavanju zavrnitve po alogenski presaditvi matičnih celic (80). V nedavno objavljeni klinični raziskavi faze I pri predhodno nezdravljenih 20 bolnikih z razsejanim malignim melanomom, v kateri so kombinirali PČM zdravega darovalca z zdravljenjem z zaviralcema PD-1 nivolumabom ali pembrolizumabom, so ugotavljali varnost in odgovor na zdravljenje. Za PČM niso poročali o neželenih sopojavih stopnje 3 ali več, pet bolnikov (25 %) je imelo imunsko pogojene neželene učinke stopnje 3. Opažali so 65 % (13 od 20 bolnikov) objektivni odgovor na zdravljenje, štirje bolniki (20 %) so imeli popolen odgovor (81). V drugi raziskavi z 10 bolniki z razsejanim malignim melanomom, ki primarno niso odgovorili na zdravljenje z ZIKT, so po PČM opažali odgovor na zdravljenje pri treh bolnikih, od tega sta bila dva delna in en popoln odgovor (82). V svetu poteka trenutno več kot 20 raziskav, ki ugotavljajo vpliv PČM na odgovor na zdravljenje z ZIKT. V nekaj manjših raziskavah so poročali tudi o primerih PČM, s katerimi so uspešno zdravili z ZIKT povzročen kolitis (83), kar predstavlja dodatno področje možnih nadaljnjih raziskav.

Probiotiki in bakterijske združbe

Koristne bakterije, ki krepijo imunski sistem, je mogoče pripraviti kot prehranski dodatek. Probiotiki so žive bakterije, za katere domnevajo, da zagotavljajo zdravstvene koristi in pomagajo pri homeostazi ČM. Bakterijske združbe so kombinacija dveh ali več mikrobnih skupin, katerih mešanica se uporablja z namenom izkoriščanja posebnih funkcij posamezne mikrobiote ali sinergističnih učinkov več mikrobiot kot intervencije s terapevtskim potencialom. Prenos živih bakterij v črevo predstavlja težavo zaradi kislega okolja zgornjega prebavnega trakta, vendar je vedno več metod, s katerimi se lahko izognemo temu vplivu. Trenutno potekajo številne klinične raziskave zdravljenja bolnikov s solidnimi tumorji z uporabo terapevtskega mikrobioma (imenovan tudi "probiotiki naslednje generacije"). Gre za koncept sočasnega jemanja živih bioterapevtskih izdelkov v kombinaciji z zdravljenjem s konvencionalnimi ZIKT. Poteka kar nekaj raziskav z namenom pridobivanja zgodnjih podatkov o uporabnosti teh izdelkov, odmerkih in varnosti (84).

Številni bolniki uživajo komercialno dostopne, »konvencionalne« probiotike, ki pa so ozkega razpona in vključujejo predvsem Lactobacillus spp. in Bifidobacterium spp. Klinični dokazi kažejo, da običajni probiotiki nimajo pomembnih koristi za zdravje, zlasti za zdrave posameznike (85). Rezultati nedavnih raziskav so celo nakazali možnost, da lahko uporaba probiotikov po antibiotičnem zdravljenju upočasni obnovo ČM (69). V raziskavi s 312 bolniki z malignim melanomom, ki so prejemali zdravljenje z ZIKT, je 42 % bolnikov jemalo probiotike, vendar je imela ta skupina manjšo mikrobiotsko genetsko raznolikost, kar je bilo povezano s slabšim odgovorom na zdravljenje z ZIKT in krajšim preživetjem (86). V nedavno objavljeni randomizirani raziskavi faze 1 so ocenjevali učinke CBM588 (probiotični sev Clostridium butyricum CBM 588) na sestavo ČM, ki so ga dajali v kombinaciji s kabozantinibom in nivolumabom pri bolnikih z napredovalim ali razsejanim svetloceličnim rakom ledvice (RCC) (87). Primarni cilj raziskave je bil obogatitev ČM s sevom Bifidobacterium spp., vendar dodatek CBM588 kabozantinibu in nivolumabu ni povečal številčnosti Bifidobacterium spp. ali alfa raznolikosti. Objektivni odgovor na zdravljenje je bil znatno višji pri udeležencih, zdravljenih s CBM588, v primerjavi s tistimi v kontrolni skupini (74 % v primerjavi 20 %; P = 0,01). Čas do napredovanja bolezni po šestih mesecih je bil 84 % v eksperimentalni skupini v primerjavi s 60 % v kontrolni skupini (87). Potrebne so nadaljnje raziskave za potrditev teh ugotovitev in boljšo opredelitev mehanizma tega učinka.

Uživanje probiotikov je v več raziskavah pokazalo tudi ugodne učinke na izboljšanje driske, povzročene s KT. Vsaj deloma naj bi bila to posledica vzpostavitve zdrave in prožne ČM (88). Nekatera združenja, vključno z Večnacionalnim združenjem Podpornega zdravljenja pri raku (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) in Mednarodnega združenja za oralno onkologijo (International Society of Oral Oncology, ISOO) in Evropsko združenje za internistično onkologijo (European society for Medical Oncology, ESMO) uradno priporočajo uporabo probiotikov z Lactobacillus spp. za preprečevanje driske pri tistih bolnikih, ki prejemajo KT in/ali obsevanje zaradi maligne bolezni na področju medenice (89).

Zaradi sinergije in interakcij, kot so horizontalni prenos genov, navzkrižno hranjenje in medsebojna signalizacija, lahko bakterijski skupki zagotavljajo fiziološko prednost v primerjavi z enim organizmom (90). Primer je VE800, zbir 11 komenzalnih črevesnih bakterijskih sevov, ki so v predkliničnih modelih spodbudili indukcijo CD8+ T celic v črevesju, ki proizvajajo interferon-γ (91). Trenutno poteka več kliničnih raziskav, ki ugotavljajo varnost, toksičnost in učinkovitost bakterijskih skupkov skupaj z ZIKT pri bolnikih z različnimi razsejanimi raki.

Dieta

Prednost prehranskih posegov je varnost, stroškovna učinkovitost, prav tako pa so razmeroma lahko izvedljivi. Sprememba prehrane lahko hitro in učinkovito vpliva na ČM, sestava se lahko spremeni že v petih dneh.Vsako živilo lahko spremeni sestavo mikrobioma. V nadaljevanju se bomo osredotočili na glavne in najpomembnejše sestavine v prehrani.

Prehranske vlaknine so polimeri ogljikovih hidratov z vsaj 3 monomernimi enotami in so odporni na endogene prebavne encime. Nanje lahko delujejo črevesni mikrobi, tako da nastanejo metaboliti, kot so kratkoverižne maščobne kisline. Prebiotiki so sestavine hrane (večinoma prehranske vlaknine), ki jih človeško telo ne prebavi, lahko pa spodbujajo rast koristnih mikroorganizmov v debelem črevesu. Čeprav je priporočeno uživanje 30 g vlaknin na dan, povprečni odrasli Slovenec zaužije le približno 20 g vlaknin na dan (92). Tako nizek vnos vlaknin lahko zmanjša proizvodnjo kratkoverižnih maščobnih kislin in preusmeri metabolizem črevesnega mikrobioma v uporabo manj ugodnih hranil in povzroči nastanek potencialno škodljivih metabolitov. Raziskava o učinku prehrane na bolnike z malignim melanomom, ki so prejemali zdravljenje z ZIKT, je pokazala, da so imeli bolniki ob prehrani z visoko vsebnostjo vlaknin značilno daljši ČNB kot tisti, ki so uživali hrano z nizko vsebnostjo vlaknin (86).

Polifenoli so spojine, ki vsebujejo več kot eno fenolno hidroksilno skupino in sestavljajo največjo skupino fitokemikalij. Najdemo jih v številnih živilih, kot so barvito sadje, zelenjava, zelišča, semena, kava, čaj, kakav in vino. Fenolne spojine in njihovi presnovki naj bi prispevali k ugodnim učinkom na zdravje prebavil z uravnavanjem ravnovesja črevesnih mikrobov in sočasnim zaviranjem patogenov. Uživanje polifenolov, pridobljenih iz kakava, je bilo povezano s pomembnim povečanjem lipoproteinov visoke gostote (HDL) v plazmi in znatno zmanjšanje koncentracije trigliceridov in C-reaktivnega proteina (CRP) v plazmi (93). Prav tako je uživanje polifenolov, ki jih najdemo v sadju, semenih, vinu ter čaju, povezano z nižjo mikrobiološko obremenitvijo s patogenim Clostridium spp. (93).

Fermentirani izdelki (npr. kefir, jogurti, kislo zelje, kruh iz kislega testa, kimči, kombuča), ki jih predelujejo mikrobni organizmi in encimi iz nekaterih živil, kažejo potencialno aktivnost za preprečevanje in obvladovanje vrste bolezni, vključno z rakom. Metaanaliza 61 raziskav z več kot 1,9 milijona udeležencev je pokazalo statistič-

no značilno povezavo med vnosom fermentiranih mlečnih izdelkov in splošnim zmanjšanjem tveganja za raka (94).

Umetna sladila z malo kalorijami se pogosto uporabijo kot alternativa sladkorju. Regulatorni organi jih prepoznajo kot varne, vendar so raziskave na živalih pokazale, da ta sladila lahko negativno vplivajo na ČM (95). Dokazano je, da sukraloza, aspartam in saharin porušijo ravnovesje in raznolikost mikrobioma tako pri ljudeh kot v živalskih modelih (96). Prehranski dodatki, kot so emulgatorji, ki so pogosto prisotni v predelani prehrani, prav tako vplivajo na črevesno mikrobioto v živalskih modelih (97).

Medtem ko rastlinske beljakovine zvišajo prisotnost kratkoverižih maščobnih kislin, ki so povezane z ugodnim ČM, uživanje mesa poveča število in delež neugodnih anaerobov, kot so Bacteroides, Alistipes in Bilophila, poleg tega pa okrni vrste Roseburia in Agathobacter rectalis v črevesnem mikrobiomu in zniža koncentracijo butirata v blatu (98,99). Podatki iz literature kažejo, da dnevno uživanje rdečega ali predelanega mesa poveča tveganje za razvoj RDČD, in podpirajo priporočilo, da je v zahodnem svetu treba zmanjšati porabo in vnos mesa in predelanega mesa (100,101).

RAZPRAVA

Vse bolj postaja pomembno zavedanje onkologov in drugih specialistov o pomenu ČM pri zdravljenju bolnikov z rakom in zavedanje o potencialnih učinkih antibiotikov in drugih zdravil na učinkovitost onkološkega zdravljenja, zlasti bolnikov na zdravljenju z ZIKT, za katere imamo tudi največ podatkov. Sprememba prehrane je najlažja in najbolj neinvazivna metoda, s katero je mogoče spremeniti ČM. Kljub temu je sprememba prehrane malo uporabljena intervencija pri bolnikih z rakom, ki niso podhranjeni. Glede na podatke lahko svetovanje bolnikom o zdravih prehranskih posegih pripomore k učinkovitosti onkološkega zdravljenja. Dosedanji podatki jasno kažejo, da je raznolikost prehrane, zlasti rastlinske (sadje, zelenjava, oreščki, semena in žita), uživanje polnovredne hrane ter izogibanje predelani hrani in prekomernemu uživanju rdečega mesa, ključna za zdrav in uravnavotežen ČM, ki lahko prispeva k boljši učinkovitosti specifičnega onkološkega zdravljenja (102). Zato moramo takšno prehrano svetovati vsem bolnikom z rakom, ki nimajo drugih prehranskih motenj, kot so npr. kaheksija ali težave z uživanjem peroralne hrane.

Glede na dosedanje podatke je sestava ČM verjetno veliko bolj pomembna v onkologiji, kot je bilo znano do sedaj, vendar so za nesporne dokaze potrebne dobro zasnovane raziskave z večjim številom preiskovancev, večjimi vzorci in bolj doslednim standardiziranim odvzemom in obdelavo vzorcev ter daljši čas spremljanja. Prav tako je zelo verjetno, da ni enoznačnega odgovora, ki bi ustrezal vsem bolnikom; kako doseči in ohraniti uravnotežen ČM, se verjetno razlikuje med bolniki, prav tako med različnimi raki. Čeprav smo lahko povsem prepričani, da imajo antibiotiki škodljiv vpliv na ČM in na odziv na zdravljenje z ZIKT ali druge vrste onkološkega zdravljenja, se antibiotični terapiji ni mogoče izogniti predvsem pri imunsko kompritiranih, nevtropeničnih bolnikih in z zdravljenjem pri jasnih indikacijah ne smemo odlašati.

Nadaljnje raziskave ČM lahko ponudijo priložnost za izboljšanje oskrbe bolnikov z rakom na različnih stopnjah razvoja raka – od preprečevanja raka, presejanja do diagnoze in zdravljenja. Nastajajoče razumevanje mehanizmov interakcij med mikrobiomom, metabolomom in gostiteljem imunskega sistema povečuje potrebo po celovitih in standardiziranih raziskavah.

V prihodnosti morda lahko glede na podatke o različnem odzivu na zdravljenje z ZIKT v odvisnosti od ČM pričakujemo usmerjeno zdravljenje bolnikov z rakom glede na ČM podpis. Še več, določanje in napoved bolezenskega stanja prek mikrobiomskega biopodpisa bi bil zagotovo eden od pomembnejših odkritij medicine. Druge raziskave se usmerjajo v odkrivanje in identifikacijo ključnih metabolitov v presnovi ČM in metabolnih poti, kar predstavlja funkcionalni rezultat ČM in predvidevamo lahko, da bo metabolomika postala pomemben del raziskovanja na področju znanosti o mikrobiomu.

Spreminajnje sestave mikrobioma lahko posamezniku povzroči druge zdravstvene težave. Vedno več je dokazov o interakciji med ČM, črevesjem in centralnim živčnim sistemom. PČM se npr. trenutno preizkuša kot nova terapija za vrsto psihiatričnih diagnoz, vključno z depresijo in anksioznostjo (103).

ZAKLJUČEK

Zadnje desetletje je prineslo novo, vendar omejeno znanje o pomenu ČM v patogenezi raka, o možni vlogi pri razsoju, vplivu na preživetje bolnikov z rakom in učinkih na zdravljenje. Jasno je, da je ČM kompleksni ekosistem s prostorsko in časovno dinamiko, ki izhaja iz interakcij med mikrobi in gostiteljskimi celicami. Vsak rak se razvija v ekosistemu, v katerem prihaja do interakcij z okolnimi celicami, stromalnimi celicami in tumorskim mikrookoljem. Medtem ko so številne raziskave vpliva ČM na razvoj in zdravljenje raka v teku, je jasno, da je onkomikrobna znanost šele na začetku.

LITERATURA

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8):e1002533.
2. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: the human gut microbiome in health and disease. Integr Med (Encinitas). 2014;13:17–22.
3. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. Nutr Healthy Aging. 2018;4:267–85.
4. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of oral tolerance. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55:107–17.
5. Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñeiro AM, et al. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. Cell Host Microbe. 2015;18:582–92.
6. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. Pediatrics. 2014;134:e362–72.
7. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014;124:4204–11.
8. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun. 2014;38:1–12.
9. Yacoub R, Jacob A, Wlaschin J, McGregor M, Quigg RJ, Alexander JJ. Lupus: the microbiome angle. Immunobiology. 2018;223:460–5.
10. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. Nat Rev Microbiol. 2013;11:639–47.
11. Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the intricate interaction among Toll-like receptors, microbiota, and intestinal immunity can influence gastrointestinal pathology. J Immunol Res. 2015;2015: 489821.

12. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017;17:219–32.

13. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wiedrick J, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. Nat Metab. 2021;3(2):274-286.

14. Rangel I, Sundin J, Fuentes S, Repsilber D, de Vos WM, Brummer RJ. The relationship between faecal-associated and mucosal-associated microbiota in irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:1211–21.

15. Fouhy F, Deane J, Rea MC, O'sullivan Ó, Ross RP, O'callaghan G, et al. The effects of freezing on faecal microbiota as determined using MiSeq sequencing and culture-based investigations. PLoS ONE. 2015;10:e0119355.

16. Choo JM, Leong LE, Rogers GB. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. Sci Rep. 2015;5:16350.

17. Menke S, Gillingham MAF, Wilhelm K, Sommer S. Home-made cost effective preservation buffer is a better alternative to commercial preservation methods for microbiome research. Front Microbiol. 2017;8:102.

18. Brumfield KD, Huq A, Colwell RR, Olds JL, Leddy MB. Microbial resolution of whole genome shotgun and 16S amplicon metagenomic sequencing using publicly available NEON data. PLoS ONE. 2020;15:e0228899.

19. Zierer J, Jackson MA, Kastenmüller G, Mangino M, Long T, Telenti A, et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. Nat Genet. 2018;50:790–5.

20. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. Front Microbiol. 2015;6:791.

21. Lagier JC, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. Nat Microbiol. 2016;1:16203.

22. Baba Y, Iwatsuki M, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: pathogenesis and potential clinical implications. Ann Gastroenterol Surg. 2017;1:99–104.

23. Yu L-X, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:527–39.

24. Wei M-Y, Shi S, Liang C, Meng Q-C, Hua J, Zhang Y-Y, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. Mol. Cancer. 2019;18:97.

25. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Eur J Cancer. 2010;46:2555–62.

26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424.

27. Gomes SD, Oliveira CS, Azevedo-Silva J, Casanova MR, Barreto J, Pereira H, et al. The role of diet related short-chain fatty acids in colorectal cancer metabolism and survival: prevention and therapeutic implications. Curr Med Chem. 2020;27:4087–108.

28. Martin TA, Jiang WG. Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. Biochim Biophys Acta. 2009;1788:872–91.

29. Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, et al. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. Nat Microbiol. 2019;4:2319–30.

30. Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, et al. Bacteroides fragilis toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells. Cell Host Microbe. 2018;23:203–14.e5.

31. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède JP. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:11537–42.

32. Nowrouzian FL, Oswald E. Escherichia coli strains with the capacity for long-term persistence in the bowel microbiota carry the potentially genotoxic pks island. Microb Pathog. 2012;53:180–2.

33. Secher T, Samba-Louaka A, Oswald E, Nougayrède JP. Escherichia coli producing colibactin triggers premature and transmissible senescence in mammalian cells. PLoS ONE. 2013;8:e77157.

34. Wu S, Rhee KJ, Zhang M, Franco A, Sears CL. Bacteroides fragilis toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and gamma-secretase-dependent E-cadherin cleavage. J Cell Sci. 2007;120:1944–52.

35. Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nat Commun. 2015;6:6528.

36. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. Microbiome. 2018;6:70.

37. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science. 2017;358:1443–8.

38. Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, Han RP, Raab WJ, Sahoo D, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal cancer by inducing Wnt/β-catenin modulator Annexin A1. EMBO Rep. 2019;20:e47638.

39. Brennan CA, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum—symbiont, opportunist and oncobacterium. Nat Rev Microbiol. 2019;17:156–66.

40. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. Gut. 2016;65:1973–80.

41. 41. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. Science. 2013;342:967–70.

42. Gui QF, Lu HF, Zhang CX, Xu ZR, Yang YH. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. Genet Mol Res. 2015;14:5642–51.

43. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. Immunity. 2016;45:931–43.

44. Ramakrishna C, Corleto J, Ruegger PM, Logan GD, Peacock BB, Mendonca S, et al. Dominant role of the gut microbiota in chemotherapy induced neuropathic pain. Scientific Rep. 2019;9:20324.

45. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019;5:187–94.

46. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Fiveyear survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2019;381:1535–46.

47. Ubeda C, Djukovic A, Isaac S. Roles of the intestinal microbiota in pathogen protection. Clin Transl Immunology. 2017;6:e128-e.

48. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565–70.

49. Ravi R, Noonan KA, Pham V, Bedi R, Zhavoronkov A, Ozerov IV, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGFβ enhance the efficacy of cancer immunotherapy. Nat. Commun. 2018;9:741.

50. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018;359:1350–5.

51. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015;350:1079–84.

52. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates antiPD-L1 efficacy. Science. 2015;350:1084–9.

53. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018;359:91–7.

54. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018;359:97–103.

55. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018;359:104–8.

56. Limeta A, Ji B, Levin M, Gatto F, Nielsen J. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. JCI Insight. 2020;5:23.

57. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol. 2017;28:1368–79.

58. Mager LF, Burkhard R, Pett N, Cooke NCA, Brown K, Ramay H, et al. Microbiome derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. Science. 2020;369:1481–1489.

59. Wang T, Gnanaprakasam JNR, Chen X, Kang S, Xu X, Sun H. et al. Inosine is an alternative carbon source for CD8+-T-cell function under glucose restriction. Nat Metab. 2020;2:635–47.

60. Zhang L, Jiang L, Yu L, Li Q, Tian X, He J, et al. Inhibition of UBA6 by inosine augments tumour immunogenicity and responses. Nat Commun. 2020;13, 5413.

61. Derosa L, Routy B, Desilets A, Daillère R, Terrisse S, Kroemer G, et al. Microbiota-centered interventions: the next breakthrough in immuno-oncology? Cancer Discov.2021; 11, 2396–2412.

62. Crespin A, Le Bescop C, de Gunzburg J, Vitry F, Zalcman G, Cervesi J, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Front Oncol. 2023; 13, 1075593.

63. Elkrief A, Méndez-Salazar EO, Maillou J, Vanderbilt CM, Gogia P, Desilets A, et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. npj Precis. Onc. 2024; 8, 143.

64. Rashidi A, Karuppiah S, Ebadi M, Shanley R, Khoruts A, Weisdorf DJ, et al. A dose-finding safety and feasibility study of oral activated charcoal and its effects on the gut microbiota in healthy volunteers not receiving antibiotics. PLoS One. 2022; 17, e0269986.

65. Hakozaki T, Richard C, Elkrief A, Hosomi Y, Benlaïfaoui M, Mimpen I, et al. The Gut microbiome associates with immune checkpoint inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Res. 2020;8:1243–1250.

66. Derosa L, Routy B, Fidelle M, Iebba V, Alla L, Pasolli E, et al. Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients. Eur Urol. 2020;78:195–206.

67. Thomas AM, Fidelle M, Routy B, Kroemer G, Wargo JA, Segata N, et al. Gut oncomicrobiome signatures (GOMS) as next-generation biomarkers for cancer immunotherapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2023;20, 583–603.

68. Derosa L, Routy B, Thomas AM, Iebba V, Zalcman G, Friard S, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Nat. Med. 2022;28, 315–324.

69. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. Cell. 2018;174:1406–23.e16.

70. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. Nat. Rev. Microbiol. 2023;21, 772–788.

71. Fidelle M, Rauber C, Alves Costa Silva C, Tian AL, Lahmar I, de La Varende AM, et al. A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. Science. 2023; 380, eabo2296.

72. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819834511.

73. Jackson MA, Verdi S, Maxan M-E, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. Nat Commun. 2018;9:2655.

74. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. Gut. 2016;65:740–8.

75. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36:2872–8.

76. Skribek M, Rounis K, Afshar S, Skribek M, Rounis K, Afshar S, Grundberg O, Friesland S, Tsakonas G, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non–small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2021;145:245 – 254.

77. Huang EY, Inoue T, Leone VA, Dalal S, Touw K, Wang Y, et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:963–72.

78. Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing Clostridium difficile infection. Ther Adv Gastroenterol. 2012;5:403–20.

79. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013;368:407–15.

80. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versushost disease of the gut. Blood. 2016;128:2083–8.

81. Routy B, Lenehan JG, Miller WH Jr, Jamal R, Messaoudene M, Daisley BA, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2121-2132.

82. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021;371:602–9.

83. Fasanello MK, Robillard KT, Boland PM, Bain AJ, Kanehira K. Use of fecal microbial transplantation for immune checkpoint inhibitor Colitis. ACG Case Rep J. 2020;7:00360–e00360-e.

84. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol. 2017;2:17057.

85. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? Eur J Clin Nutr. 2019;73:24–37.

86. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetizou M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science. 2021;24;374(6575):1632-1640.

87. Ebrahimi H, Dizman N, Meza L, Malhotra J, Li X, Dorff T, et al. Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. Nat Med. 2024; 30:2576–2585.

88. Mego M, Holec V, Drgona L, Hainova K, Ciernikova S, Zajac V. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. Complement Ther Med. 2013;21:712–23.

89. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Can. 2020; 126(19): 4423-4431.

90. Hays SG, Patrick WG, Ziesack M, Oxman N, Silver PA. Better together: engineering and application of microbial symbioses. Curr Opin Biotechnol. 2015;36:40–9.

91. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. Nature. 2019;565:600–5.

92. Seljak BK, Valenčič E, Hristov H, Hribar M, Lavriša Ž, Kušar A, et al. Inadequate Intake of Dietary Fibre in Adolescents, Adults, and Elderlies: Results of Slovenian Representative SI. Menu Study. Nutrients. 2021;13, 3826.

93. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Uribe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. Am J Clin Nutr. 2011;93:62–72.

94. Zhang K, Dai H, Liang W, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cancer. Int J Cancer. 2019;144:2099–108.

95. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance?. Physiol Behav. 2016;164 (Part B):488–93.

96. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. Front Physiol. 2017;8:487.

97. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015;519:92–6.

98. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505:559–63.

99. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. Highprotein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. Am J Clin Nutr. 2011;93:1062–72.

100. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. Oncol Rev. 2015;9:288.

101. Spector T, Gardner C. Bacon rashers, statistics, and controversy. BMJ. 2019;367: l5989.

102. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-2913.

103. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. BMC Psychiatry. 2020;20:299.

© 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/

Razvoj raziskav cirkulirajočih tumorskih celic pri raku dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Advancing breast cancer circulating tumour cell research at the Institute of Oncology Ljubljana

Jesenko Tanja[1,2], Grašič Kuhar Cvetka[1,2], Pišljar Živa[1], Miceska Simona[1], Kloboves-Prevodnik Veronika[1,3], Čemažar Maja[1,4]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
[3]Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
[4]Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola
Korespondenca: znan. sod. dr. Tanja Jesenko, univ. dipl. biokem.
E-mail: tjesenko@onko-i.si
Poslano / Received: 5.11.2024
Sprejeto / Accepted: 16.11.2024
doi:10.25670/oi2024-010on

IZVLEČEK

Cirkulirajoče tumorske celice (CTC) so postale pomemben biološki označevalec pri raku dojk, saj omogočajo vpogled v razvoj in napredovanje razsejane bolezni ter spremljanje odziva na zdravljenje. Zaradi njihove izjemne redkosti in kompleksnosti sestave krvi, v kateri se nahajajo, sta njihova izolacija in karakterizacija velik izziv. Posebne metode izolacije omogočajo obogatitev CTC iz vzorca krvi in olajšajo nadaljnjo analizo. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo leta 2018 začeli s prvimi koraki v smeri razvoja preproste metode za izolacijo in karakterizacijo CTC, ki bi omogočala prepoznavanje teh celic s citopatološkimi analizami. Ocenili smo dve različni metodi izolacije CTC pri bolnicah z rakom dojk, ki temeljita na različnih pristopih. Prva metoda temelji na bioloških lastnostih celic, kot je izražanje epitelijskega označevalca celične adhezije (EpCAM), medtem ko druga metoda temelji na fizikalnih lastnostih CTC, kot sta večja velikost in stisljivost v primerjavi z drugimi krvnimi celicami. Ugotovili smo, da je fizikalna metoda primernejša, saj omogoča izolacijo večjega števila morfološko ohranjenih CTC in tudi skupkov CTC. Po izolaciji pripravimo citološke preparate, ki jih nato opredelimo s citopatološko analizo in dodatnimi imunocitokemičnimi ter imunofluorescenčnimi barvanji. Na ta način lahko trenutno določimo število CTC in skupkov CTC v krvi, ocenimo njihovo morfološko ohranjenost ter prepoznamo njihov fenotip. Poleg preučevanja vzorcev posamičnih CTC in skupkov CTC v okviru trenutno potekajočih kliničnih raziskav in načrtovane vzpostavitve translacijske platforme na mišjih modelih, pa v prihodnosti želimo nabor raziskav CTC še razširiti na genomsko in transkriptomsko analizo.

Ključne besede: cirkulirajoče tumorske celice (CTC), skupki CTC, rak dojk, raziskave raka

ABSTRACT

Circulating tumour cells (CTCs) have become an important biomarker in breast cancer, providing an insight into disease progression and monitoring of therapeutic response. Due to their extreme rarity in blood and the complexity of blood composition, their isolation and characterization is challenging. Specific isolation methods allow the enrichment of CTCs from a blood sample and facilitate further analysis. At the Institute of Oncology Ljubljana, in 2018 we initiated efforts to develop a simple method for the isolation and characterization of CTCs, aimed at identifying these cells through cytopathological analysis. We evaluated two different methods of CTC isolation in breast cancer patients based on different approaches. The first method is based on cell biological properties, such as the expression of the epithelial cell adhesion marker (EpCAM), while the second method is based on physical properties of CTCs, such as their larger size and deformability compared to other blood cells. We found that the physical method is more suitable, as it enables the isolation of higher numbers of morphologically intact CTCs. After isolation, cytological slides are prepared and then characterized by cytopathological analysis and immunocytochemical and immunofluorescence staining. This approach currently allows us to determine the number of single CTCs and CTC clusters in the blood, assess their morphological preservation, and identify their phenotype. In addition to evaluation of single CTCs and CTC clusters in ongoing clinical trials using currently established methods and the planned establishment of a translational platform in mouse models, we aim to expand the range of CTC studies in the future to include genomic and transcriptomic analysis.

Keywords: circulating tumour cells (CTC), CTC clusters, breast cancer, cancer research

UVOD

Tako kot je prvi korak za invazijo raka prečkanje rakavih celic prek bazalne membrane, je prvi korak za zasevanje rakavih celic v oddaljene organe njihov vstop v krvni obtok. Te rakave celice se imenujejo cirkulirajoče tumorske celice (CTC), njihov končni cilj pa je izstop iz krvnega obtoka in tvorba zasevka v oddaljenem organu (1,2). Čeprav CTC ohranjajo lastnosti primarnega tumorja, morajo pridobiti nove lastnosti, ki jim omogočajo, da se ločijo od primarnega tumorja, migrirajo in preidejo skozi endotelij v krvni obtok. Za CTC je potovanje skozi krvni obtok kot potovanje po razburkani reki, kar je za večino celic usodno zaradi škodljivega vpliva strižnih sil krvnega pretoka, zato so v krvi običajno prisotne zelo kratek čas. CTC lahko potujejo kot posamezne celice ali v obliki celičnih skupkov. Na poti jih lahko spremljajo različne krvne in stromalne celice, ki jim nudijo zaščito pred imunskimi celicami, nudijo rastne faktorje in jim s tem pomagajo pri potovanju v oddaljene organe (3). Sproščanje CTC je povezano s cirkadianim ritmom, v vzorcih krvi bolnikov so med spanjem zaznali več skupkov CTC kot čez dan, kar kaže na vključenost imunskega sistema v zasevanje, ki sledi dnevnemu ritmu in je ponoči v stanju počitka (4).

Metoda določanja CTC iz telesnih tekočin se imenuje tekočinska biopsija (Slika 1) in je načeloma lažje dostopna ter manj invazivna kot biopsija tumorja ali zasevkov (5). V zadnjem času se močno razvija tudi področje določanja cirkulirajoče tumorske DNA (ctDNA) s tekočinsko biopsijo. Ta metoda zaznava sledi tumorja v telesnih tekočinah, kar je težko zaznati, ko je breme bolezni nizko. Iskanje temelji predvsem na tumorsko specifičnih mutacijah, ki so se razvile z evolucijo tumorja in jih lahko ne odkrijemo, če ne uporabljamo ali nimamo na voljo ustrezne sonde za specifično tarčo ali ustrezne količine ctDNA (dovoljšno občutljivost metode). Proučevanje CTC kot živih komponent tumorja, ne le sledov razpadlih CTC (npr. njihove ctDNA), je zato veliko bolj privlačno, vendar hkrati težje izvedljivo.

Na začetku raziskovanja CTC je bil edini cilj izolirati CTC z različnimi metodami izolacije in opredeliti njihovo prisotnost oziroma odsotnost v krvi bolnikov. Pri zgodnjem raku dojke je bila 1 CTC na 7,5 ml krvi odkrita pri 20 % bolnikov (6). Pri razsejanem raku dojke je bil ta odstotek veliko višji, približno 75 % v prvi liniji razsejanega raka. Pri razsejanem raku je bilo prognostično pomembno, ali je bilo število CTC v 7,5 ml krvi večje ali manjše od 5 (7). Kasnejše raziskave so se osredotočile na fenotipske značilnosti CTC, ki izražajo epitelijske, mezenhimske ali hibridne celične označevalce. Sodobne raziskave so usmerjene v preučevanje profilov genske ekspresije posameznih celic v skupkih CTC (8).

Namen tega prispevka je predstaviti značilnosti CTC, ki močno vplivajo na njihovo možnost izolacije, razpravljati o različnih metodah izolacije CTC in predstaviti klinično uporabnost ter prognostično vrednost CTC pri raku dojk. Predstavili bomo tudi potek raziskovanja CTC pri raku dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana ter trenutno vzpostavljene metode raziskovanja, ki so na voljo na naši inštituciji.

ZNAČILNOSTI CTC

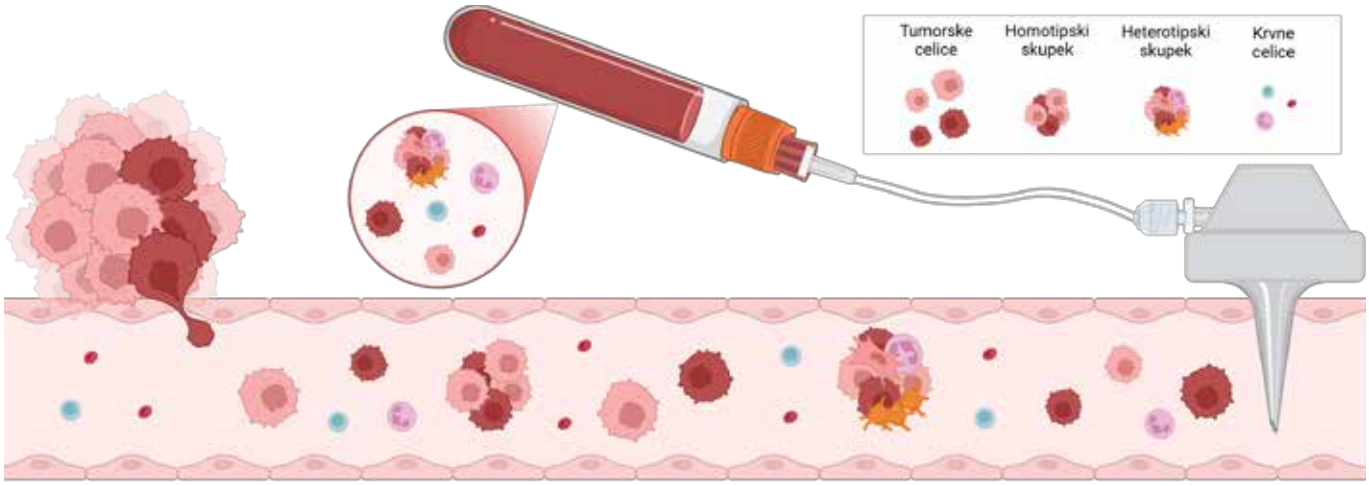
Ena izmed glavnih značilnosti CTC je njihova heterogenost, ki predstavlja velik izziv za njihovo izolacijo in detekcijo. Prvi vzrok heterogenosti izvira že iz same tumorske biologije, saj rak dojk sestavlja izjemno heterogena populacija tumorskih celic, ki so med evolucijo tumorja pridobile različne mutacije (9). Pri trojnem negativnem raku dojke so s sekvenciranjem posameznih CTC ugotovili, da izkazujejo izjemno visoko genomsko nestabilnost, kar se kaže v zelo veliki heterogenosti CTC (10). Dodaten vir heterogenosti CTC raka dojk predstavljajo tudi pogoste okvare mehanizmov homologne rekombinacije pri popravljanju DNA. Tumorske celice zato, da bi preprečile celično smrt zaradi nakopičenih napak pri okvarjeni homologni rekombinaciji, vključijo alternativne obhodne poti, ki še dodatno povečajo njihovo heterogenost (11).

Drugi vzrok njihove heterogenosti se skriva v njihovi fenotipski plastičnosti. V zgodnjih fazah procesa zasevanja epitelijske celice izgubijo svojo apikalno-bazalno orientacijo, medcelične stike in interakcije z zunajceličnim matriksom. Ta proces imenujemo epitelijsko-mezenhimski prehod (EMT), ki je temeljni fiziološki pojav, prisoten med embriogenezo in celjenjem ran. Med EMT CTC pridobi fenotip, podoben rakavim mezehimskim matičnim celicam ($CD44^{visok}$ in $CD22^{nizek}$) in epitelijskim podobnim rakavim celicam ($ALDH1^{visok}$) (12). Ravno ta proces pa tumorskim celicam omogoči, da se ločijo od primarnega tumorja in odpotujejo v krvno žilo. Med EMT-celice izgubijo svoje epitelijske označevalce, kot so E-kadherin, EpCAM, citokeratine in druge, ter pridobijo mezenhimske označevalce, kot sta vimentin in N-kadherin (13). Na novo pridobljeni mezenhimski fenotip omogoča celicam migracijo in invazijo skozi bazalno membrano v krvne žile. Raziskave so pokazale, da se tumorske celice lahko obnašajo različno invazivno, ena od najpomembnejših vrst invazije pa je kolektivna invazija in migracija v obliki celičnih skupkov (14,15). Med enotami, ki kolektivno migrirajo, lahko prepoznamo dve vrsti celic, vodilne in sledilne. Vodilne invazivne celice so lahko tako tumorske kot stromalne celice in ustvarjajo migratorne poti v okoliškem zunajceličnem matriksu, prek katerih lahko potujejo sledilne celice (14). V nasprotju z visoko invazivnimi vodilnimi celicami so sledilne najpogosteje opisane kot fenotipsko različna populacija rakavih celic, za katero je značilen nizek invazivni potencial. Zaradi tega lahko v krvi najdemo heterogeno populacijo CTC, ki lahko izražajo epitelijski (E), mezenhimski (M) ali pa mešani t. i. hibridni epitelijsko/mezenhimski (E/M) fenotip (Slika 1). Posamične CTC niso zelo uspešne pri tvorbi zasevkov; ocenjujejo, da manj kot 0,01 % posamičnih CTC lahko povzroči nastanek zasevkov, zato ni najbolj optimalno, da jih uporabljamo za evaluacijo potenciala zasevanja (16).

Celice v hibridnem E/M fenotipu imajo mešane epitelijske (npr. adhezijske) in mezenhimske (npr. migracijske in invazivne) lastnosti, ki jim omogoča kolektivno migracijo in invazijo v obliki celičnih skupkov. Skupki CTC so opredeljeni kot skupki dveh ali več celic, povezanih prek medceličnih povezav in predstavljajo le 2–5 % celotne populacije CTC (17). Skupki so lahko sestavljeni samo iz tumorskih celic (homotipski skupki CTC) ali pa poleg tumorskih tudi iz netumorskih stromalnih ali krvnih celic (heterotipski skupki CTC) (Slika 1) (18,19). Dokazano je bilo, da imajo skupki celic do 50-krat večji potencial zasevanja v primerjavi s posameznimi CTC, kar kaže na pomembno vlogo teh večceličnih agregatov v procesu zasevanja. Skupki CTC s tumorskimi fibroblasti imajo večji potencial zasevanja zaradi večje viabilnosti tumorskih celic v skupku (17).

Dodaten vir heterogenosti CTC pa je tudi njihova degeneracija v krvnem obtoku. V krvnem obtoku so CTC izpostavljene različnim škodljivim dejavnikom in zato le majhen delež CTC v krvi ostane viabilen. V krvnem obtoku so izpostavljene strižnim silam krvnega pretoka, pomanjkanju rastnih dejavnikov in napadu imunskih celic (1). S temi škodljivimi dejavniki se bolje spopadajo skupki CTC, saj jim interakcija z drugimi tumorskimi, krvnimi in stromalnimi celicami nudi mehansko zaščito, poleg tega pa jih stromalne celice oskrbujejo z različnimi rastnimi dejavniki (19). Podobno vlogo ima tudi interakcija s krvnimi celicami (trombociti, nevtrofilci in makrofagi), za katere je bilo dokazano, da pogosto interagirajo s CTC v krvnem obtoku (8,20,21).

Slika 1: Tekočinska biopsija heterogene populacije tumorskih celic v krvnem obtoku.



Raziskave kažejo, da so CTC v krvi kratkoživa populacija, čeprav se meritve razpolovnega časa v krvi zelo razlikujejo. Meng in sodelavci so s pretočno citometrijo ocenili, da je razpolovni čas CTC po odstranitvi primarnega tumorja dojke 1–2 uri (22), medtem ko je druga raziskava ocenila razpolovni čas glede na padec števila CTC po operativni odstranitvi raka prostate na približno 24 ur (23). Aceto in sodelavci so z dodajanjem tumorskih celic v kri miši ocenili razpolovni čas CTC na 10–30 minut (17). Ob tem ni znano, ali so CTC v tem kratkem času že podvržene celični smrti ali pa so le ustavljene v majhnih krvnih žilah in zato ne krožijo več v krvnem obtoku. Prisotnost skupkov CTC v krvnem obtoku je trikrat krajša od posamičnih CTC, verjetno zaradi še hitrejšega zagozdenja v majhnih žilah (obtičijo v žilah s premerom 5–10 µm) (17).

Zaradi vseh opisanih dejavnikov, kot so heterogenost posamičnih CTC in skupkov CTC ter njihova kratkoživost v krvnem obtoku, predstavlja standardizacija njihove izolacije, detekcije in nadaljnje karakterizacije velik izziv. Zato je eden izmed ključnih korakov pri raziskovanju prav gotovo izbor najprimernejše metode izolacije, ki omogoča izolacijo zelo heterogene populacije CTC iz vzorca tekočinske biopsije (krvi, ascitesa ...).

METODE IZOLACIJE CTC IZ KRVI

Izolacija CTC iz krvi zaradi njihove redkosti in heterogenosti zahteva zelo občutljive in specifične metode. Načini izolacije temeljijo na fizikalnih ali bioloških lastnostih, ki ločujejo tumorske celice od krvnih.

Biološke metode izolacije

Biološke metode izolacije CTC temeljijo na selekciji celic na podlagi izražanja specifičnih površinskih označevalcev. Najpogostejši je pristop izolacije s pomočjo protiteles, ki prepoznajo epitelijski površinski označevalec EpCAM, ki je izražen na celicah epitelijskih tumorjev, zelo redko pa je prisoten na normalno prisotnih celicah v periferni krvi. Poleg EpCAM pa lahko za izolacijo CTC uporabljamo tudi druge površinske označevalce, kot so receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) (24), receptor humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2 (HER2) (24,25), mucin 1 (MUC1) (26) in njihove kombinacije, ki omogočajo izolacijo CTC različnih fenotipov (24,26,27). Drug pristop za izolacijo CTC je odstranitev krvnih celic, ki temelji na odstranjevanju celic, ki izražajo specifične površinske označevalce, kot je skupni levkocitni antigen CD45.

Protitelesa za vezavo CTC ali krvnih celic so lahko vezana na površino kanalov v mikrofluidnih čipih, kot sta CTC-iChip ali GEDI, skozi katere prečrpamo kri (28,29). Pri tem se CTC vežejo na površino s protitelesi prevlečenih mikrokanalov znotraj čipov, za nadaljnjo analizo pa jih lahko iz čipov sprostimo z uporabo encima, ki jih odlepi s površine (30,31). Ena izmed glavnih pomanjkljivosti mikrofluidnih tehnologij je počasen pretok vzorca krvi in s tem nezmožnost analize velikega števila vzorcev. Protitelesa pa so lahko vezana tudi na površino magnetnih kroglic, ki jih inkubiramo z vzorcem krvi. Kroglice se s protitelesi vežejo na površino CTC, ki jih lahko nato od drugih celic ločimo z izpostavitvijo magnetnemu polju. Razvite so bile tudi magnetne kroglice, na katere so protitelesa vezana reverzibilno, kar omogoča kasnejšo sprostitev CTC iz magnetnih kroglic (24). Tudi tehnologija CellSearch®, ki jo odobri FDA za določanje CTC pri razsejanem raku dojk, črevesja ali prostate, ter tehnologija CellMag™ temeljita na magnetnem ločevanju celic, ki izražajo epitelijski označevalec EpCAM, hkrati pa omogočata tudi avtomatizirano imunofluorescenčno barvanje ter štetje zajetih celic (32–34).

Za izolacijo CTC na podlagi odstranitve krvnih celic je razvit magnetni sistem EasySep™, ki se veže na hematopoetske celice in trombocite s protitelesi, ki prepoznajo površinske označevalce CD2, CD14, CD16, CD19, CD45, CD61, CD66b in glikoforin A (34). Metode, ki temeljijo na odstranitvi krvnih celic, sicer vodijo v nižjo čistočo izoliranih CTC, njihova prednost pa je, da izolirajo neoznačene CTC, neodvisno od njihovega fenotipa in izražanja površinskih označevalcev (24,35,36).

Fizikalne metode izolacije

Poleg odstranitve krvnih celic se za izolacijo CTC neodvisno od njihovega fenotipa uporabljajo tudi fizikalne metode, ki izkoriščajo razlike v velikosti, stisljivosti in dielektričnih lastnostih med tumorskimi in krvnimi celicami. V splošnem velja, da so CTC večje od krvnih celic, kar izkoriščajo metode za izolacijo CTC na temelju velikosti. Kljub temu pa je del CTC in levkocitov primerljive velikosti – v literaturi najdemo podatke, da lahko premer CTC meri med 17 in 52 µm, medtem ko največji levkociti merijo do 25 µm (37). Za izolacijo celic na podlagi velikosti se lahko uporabljajo različni pristopi filtracije. To izkoriščata, npr. tehnologiji ISET® (*angl. Isolation by SizE of epiThelial cells*) in MetaCell®, kjer se vzorec krvi prefiltrira čez membrano s porami premera 8 µm (38). Nekatere raziskave so pokazale, da lahko na

ta način izoliramo večje število CTC kot z metodo CellSearch®, ki je omejena le na izolacijo EpCAM+ CTC (39). Poleg tega so CTC, izolirane po teh dveh metodah, viabilne v visokem deležu, kar omogoča nadaljnje in vitro gojenje ali analize.

Poleg razlik v velikosti imajo tumorske celice tudi večjo stisljivost in elastičnost kot krvne celice, kar je potrebno za zasevanje in je povezano s preureditvijo aktinskega citoskeleta (40–42). Eden od sistemov, ki temelji na razlikah v velikosti in v stisljivosti tumorskih ter krvnih celic, je Parsortix®. Vzorec krvi prečrpamo skozi separacijsko kaseto, v kateri so kapilare, ki se postopoma ožijo do končnega premera 6,5 µm. Krvne celice lahko prosto potujejo skozi kaseto, tumorske celice pa se zaradi velikosti zaustavijo in jih lahko zberemo v epruveti s spremembo smeri pretoka pufra nazaj proti širšemu delu kapilar. Metoda omogoča izolacijo viabilnih CTC, ki pa so zaradi mehaničnih sil, ki so jim celice izpostavljene pri prehodu skozi kaseto, lahko poškodovane (43–45). Naprava omogoča tudi imunofluorescenčno barvanje celic znotraj separacijske kasete. Leta 2022 je sistem Parsortix® PC1 odobrila FDA za izolacijo CTC iz periferne krvi bolnikov z razsejanim rakom dojk (46). Omogoča tudi detekcijo skupkov CTC.

Tumorske celice se od krvnih celic zaradi spremenjenega metabolizma razlikujejo tudi v dielektričnih lastnostih (47). To izkoriščajo metode, ki temeljijo na podlagi dielektroforeze, kot je npr. sistem ApoStream™, ki je sestavljen iz pretočne komore, ki ima na dnu elektrode za dovajanje električnega polja, kar privlači CTC na dno komore in odbija levkocite proti pretočnemu sredinskemu delu. Po prehodu vzorca krvi skozi električno polje lahko viabilne CTC zberemo skozi zbiralno odprtino na dnu komore (48).

Razvoj metod za izolacijo CTC stremi predvsem k vzpostavitvi zanesljivih, hitrih in učinkovitih pristopov, ki omogočajo izolacijo dobro ohranjenih CTC, kar poleg diagnostične vrednosti omogoča tudi nadaljnje in vitro gojenje ter poglobljene raziskave biologije CTC.

KLINIČNI POMEN CTC PRI RAKU DOJK

Največ raziskav na temo CTC in skupkov CTC je bilo narejenih pri raku dojk. Tako pri zgodnjem kot pri razsejanem raku dojk so CTC klinično pomembne in imajo prognostično vlogo. Pri zgodnjem raku dojk, kjer so v raziskavah uporabili metodo CellSearch®, ki zazna le CTC, ki izražajo epiteljiske označevalce, so poročali o najdbi CTC pri samo 20–25 % bolnic, le pri vnetnem raku dojk in pri lobularnem histološkem tipu je bil ta odstotek višji, do 40 %. Prisotnost ≥ 2 CTC na 7,5 ml krvi pred neoadjuvantno kemoterapijo in ≥ 1 CTC pred operacijo ima prognostičen pomen pri zgodnjem raku dojk, saj napoveduje značilno slabše preživetje brez oddaljenih zasevkov (dDFS; *angl. distant disease free survival*) in celokupno preživetje (OS, *angl. overall survival*), ne vpliva pa na dosego popolnega patološkega odgovora po neoadjuvantni kemoterapiji (6,49). V raziskavi SUCCESS je detekcija CTC tako pred kot po adjuvantni kemoterapiji pomenila slabši DFS in OS (50). Bolnice s CTC so imele v primerjavi z bolnicami brez CTC pogosteje zasevke v multiplih oddaljenih organih in v skeletu (51). V drugi raziskavi so celo pet let po operaciji zasledili CTC pri 5 % bolnic in so napovedovale pozne relapse pri hormonsko pozitivnih rakih (52).

Novejše raziskave uporabljajo platforme za detekcijo CTC in skupkov CTC, ki temeljijo na velikosti celic in ločevanju na mikrofluidnih filtrih (npr. CellSieve™ in ScreenCell™). V teh raziskavah poročajo o detekciji CTC v višjem odstotku in celo o detekciji skupkov CTC pri 70 % bolnic z zgodnjim rakom dojk (in le pri 20 % pri razsejanem raku dojk), kar nakazuje, da je tvorba skupkov CTC zgodnji proces in sodeluje pri zasevanju raka (53,54). Pri razsejanem raku dojk je prisotnost CTC robusten neodvisen napovedni dejavnik prognoze (za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, *angl. progression free survival*) in OS). V raziskavah je bilo validirano, da imajo bolnice s številom ≥ 5 CTC / 7,5 ml krvi, neodvisno od podtipa raka (trojno negativen, hormonsko odvisen ...) neugodno prognozo v primerjavi s tistimi, ki imajo število CTC < 5 / 7,5 ml krvi. Na podlagi tega so jih razdelili v stadij IV indolentna bolezen (mediana OS je bila 36,3 meseca) in stadij IV agresivna bolezen (mediana OS 16 mesecev); p<0,0001 (7). Zaradi tega je smiselno število CTC obravnavati kot pomembno orodje za določanje stadija in stratifikacijo razsejane bolezni v prospektivnih kliničnih raziskavah. Nedavna raziskava pa nakazuje še, da je vzorec spremembe števila CTC med celotnim zdravljenjem močnejši prognostični faktor kot izhodiščno število CTC (55). Izraženost nekaterih celičnih označevalcev na CTC, med drugim izraženost HER2, je napovedni dejavnik za krajši PFS in OS (56).

S CellSearch® platformo zaznamo pri 80 % bolnic vsaj 1 CTC/7,5 ml, pri polovici pa ≥ 5 celic/7,5 ml krvi (57). S platformami, ki izolirajo CTC ne glede na izraženost celičnih označevalcev na CTC, lahko zaznamo večje število CTC in skupkov CTC, saj lahko zajamemo tudi tiste, ki so v procesu EMT, to je tiste, ki naj bi bile ključne pri migraciji in invaziji v oddaljene organe. Taka platforma je tudi Parsortix®, ki lahko ujame epitelijske, mezenhimske in hibridne vrste CTC (58).

Nedavna raziskava je preučevala tudi vlogo skupkov CTC. Bolniki z izhodiščno visokim številom CTC in skupki CTC so imeli večje tveganje za napredovanje bolezni in smrt. Izkazalo se je tudi, da je OS bolnikov, ki imajo skupke CTC bistveno krajše od OS bolnikov brez skupkov. Tudi večja velikost skupka CTC pomeni večje tveganje za smrt (59,60). Tudi v naši raziskavi KORALA smo preučevali CTC in skupke CTC pri 59 bolnicah z razsejanim rakom dojk ne glede na trajanje bolezni. Naši rezultati so pokazali, da je bila prisotna vsaj ena CTC pri 80 % bolnic, ≥ 5 CTC pa pri 35 % bolnic. Skupki CTC so bili prisotni samo pri bolnicah z ≥ 5 CTC (pri 19 % teh). Presenetljivo pa smo našli pri 52 % bolnic v krvi megakariocite, ki se nahajajo po navadi le v kostnem mozgu, ne v periferni krvi. O tem doslej pri raku dojk ni poročala še nobena raziskovalna skupina (61).

RAZISKOVANJE CTC RAKA DOJK NA OIL

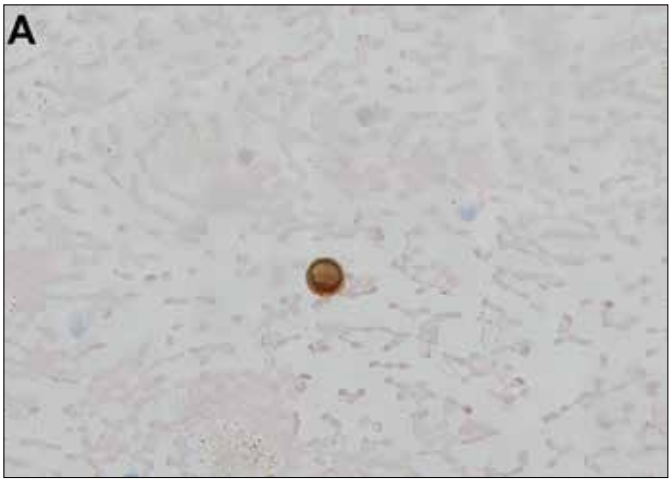
Na OIL smo z raziskovanjem CTC pri raku dojk začeli leta 2018. Želeli smo najti sistem za izolacijo CTC, ki bo omogočal izolacijo morfološko ohranjenih celic, ki bi jih lahko prepoznali na klasičnih citoloških preparatih, barvanih po metodi Giemsa ali Papanicolaou (PAP). Poleg tega pa je bila naša želja, da so izolirane celice viabilne, kar bi nam omogočilo kasnejši razvoj gojenja teh celic v laboratoriju. Prvi sistem, ki smo ga ocenili, je bil sistem MACS® (sortiranje celic v magnetu) ponudnika Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Nemčija). Sistem MACS® temelji na pozitivni selekciji celic epitelijskega izvora s pomočjo magnetnih kroglic, ki so konjugirane s protitelesi proti epiteljiskemu označevalcu EpCAM. Postopek izolacije obsega inkubacijo krvi z magnetnimi kroglicami in ločevanje označenih celic v magnetnem polju. Protitelesa na magnetnih kroglicah se vežejo na svoje tarče na površini celic, nato pa jih ločimo od okoliških celic s pomočjo magnetnega polja. Raziskave so potekale v sklopu klinične raziskave AKRA, ki je potekala na OIL (odobritev KME št. 0120-133/2017-2, glavna raziskovalka dr. Cvetka Grašič Kuhar). Metodo smo preizkusili na predkliničnem in kliničnem nivoju (62). Na predkliničnem nivoju smo v kri zdravih prostovoljcev dodajali znano število celic celične linije raka dojke MCF7 (epitelijske celice) in fibroblaste Wi-38 (mezenhimske celice) ter ugotavljali njeno občutljivost in specifičnost. Izkazalo se je,

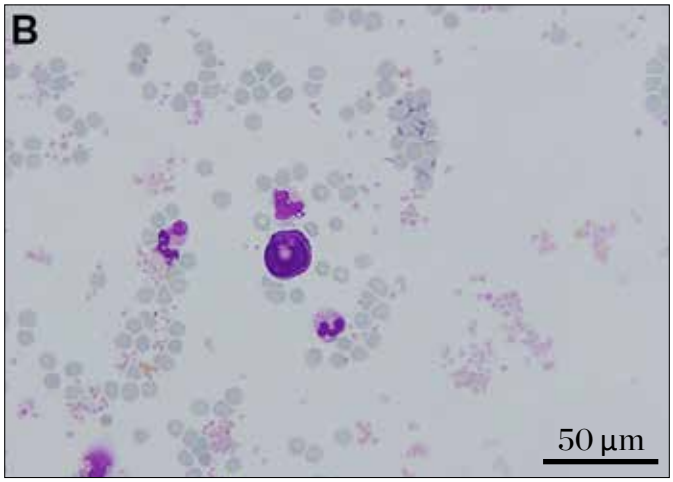
da je občutljivosti metode 34 %, medtem ko je bila specifičnost 100 %. Tumorske celice celične linije MCF7 so bile po izolaciji morfološko ohranjene. Opazili smo hidropsko degeneracijo celic ter prisotnost ozadja krvnih celic v citoloških preparatih. Imunocitokemično barvanje je pokazalo, da so celice po izolaciji ohranile antigenske lastnosti. Na kliničnem nivoju smo metodo izolacije preizkusili na vzorcih krvi 43 bolnic z zgodnjim rakom dojke. V vseh vzorcih so bile CTC morfološko degenerirane, kar je oteževalo njihovo identifikacijo. Pri 2 % bolnic smo opazili klasične CTC, ki so kazale morfološke značilnosti tumorskih celic in so bile pozitivne na imunocitokemično barvanje na pan-citokeratin CKAE1/AE3 (CK) (Slika 2A). Pri 33 % bolnic smo opazili neklasične CTC, ki so kazale morfološke značilnosti tumorskih celic in bile negativne na imunocitokemično barvanje na CK (Slika 2B). V 65 % vzorcev CTC niso bile prisotne. Z raziskavo smo dokazali, da se z metodo MACS® lahko izolira CTC, ki pa so morfološko neohranjene. Morfološko neohranjenost smo v tej točki pripisali že sami degeneraciji CTC v krvnem obtoku, saj smo raziskavo izvajali pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke in dejstvom, da je predklinični del raziskave pokazal ohranitev morfologije celic celične linije MCF7.

Zaradi slabe občutljivosti metode MACS® in dejstva, da z njo lahko izoliramo samo tisti del heterogene populacije CTC, ki izraža epitelijski fenotip, smo nadaljevali iskanje primernejše metode izolacije. Povezali smo se s podjetjem ANGLE plc. (Guildford, Združeno kraljestvo), ki nam je omogočilo kratkotrajno brezplačno ovrednotenje platforme Parsortix®. Njihova platforma omogoča izolacijo CTC na podlagi fizikalnih lastnosti, njihove velikosti in stisljivosti, kar pomeni, da lahko z njim izoliramo večji nabor heterogene populacije CTC v krvi, ki izražajo različne fenotipe. Celice se v sistemu Parsortix® ločujejo v separacijski kaseti, v kateri se nahaja sistem kapilar, ki se stopničasto ožijo do premera 6,5 µm. Tam se CTC in druge večje celice zagozdijo, ostale krvne celice pa stečejo naprej. Ko čez kapilare steče ves vzorec krvi, obrnemo pretok tekočine in na ta način izoliramo obogateno frakcijo večjih celic. Sistem Parsortix® smo prav tako testirali predklinično in klinično, tako da smo naredili sočasno primerjavo s sistemom MACS®, s katerim smo že imeli nekaj izkušenj (44). Na predkliničnem nivoju smo v kri zdravih prostovoljcev dodajali celice celične linije raka dojke MCF7 ter izolacijo izvedli po obeh postopkih. Po obeh načinih izolacije smo opazili morfološko ohranjene celice MCF7, ki so kazale znake hidropske degeneracije in prisotnost nekaterih degenerativnih značilnosti, kot so prisotnost resic in brstov na plazmalemi ter vakuol v citoplazmi. Pretočna citometrija je pokazala, da so po obeh načinih izolacije celice viabilne in bi lahko bile primerne za nadaljnje gojenje v laboratoriju. Pri kliničnem testiranju smo uporabili kri 30 bolnic z razsejanim rakom dojk, ki so bile vključene v klinično raziskavo KORALA (odobritev KME št. 0120-150-2019/4, glavna raziskovalka dr. Cvetka Grašič Kuhar). Pri tej skupini bolnic smo pričakovali večje število bolj morfološko ohranjenih CTC. Vsaki bolnici smo naenkrat odvzeli dve epruveti krvi (10 ml) ter iz vsake izolirali CTC z uporabo ene od metod. Ugotovili smo, da lahko z metodo Parsortix® izoliramo večje število CTC v primerjavi z metodo MACS®, kar smo tudi pričakovali, saj lahko metoda izolira CTC ne glede na fenotipov. Še bolj zanimiva ugotovitev pa je bila, da so bile CTC po izolaciji s sistemom Parsortix® morfološko bolj ohranjene od tistih, ki so bile izolirane z metodo MACS® (Slika 3). Na podlagi naše analize smo razvili tudi merila za identifikacijo in klasifikacijo CTC. Merila za morfološko ohranjene CTC so: celice z morfološkimi značilnostmi malignosti, kot so velika jedra, visoko razmerje med jedrom in citoplazmo, malo citoplazme, vidna struktura kromatina ali prisotnost mitoze. Kriteriji za opredelitev morfološko neohranjenih CTC so bili: celice z morfološkimi značilnostmi malignosti, kot so velika jedra, visoko razmerje med jedrom in citoplazmo, malo citoplazme ter izguba kromatinske strukture in celovitosti jedrske membrane.

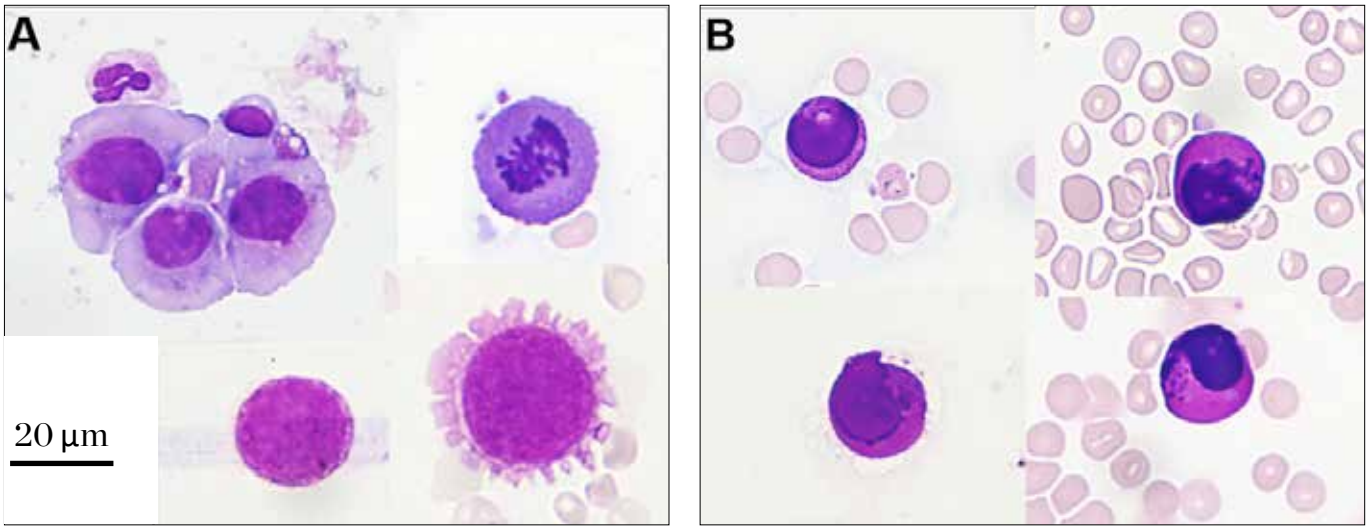
Zaradi spodbudnih rezultatov smo klinično raziskavo KORALA razširili z vključitvijo dodatnih bolnic z namenom ovrednotenja potencialnih kliničnih korelacij. Od skupno 59 vključenih bolnic z razsejanim rakom dojke je 63 % imelo luminalni podtip A ali B, 20 % HER2 pozitivni podtip ter 17 % trojno negativni podtip (61). Naši rezultati so pokazali, da so bile CTC prisotne pri 80 % bolnicah, skupki CTC pa pri 9 % bolnicah. V raziskavi nismo dokazali signifikantnih razlik med številom CTC in posameznimi podtipi raka dojke, prav tako število CTC ni bilo povezano s celokupnim preživetjem, kar pripisujemo izboru bolnic z razsejano boleznijo ne glede na linijo zdravljenja ter nizkemu številu vključenih bolnic. V raziskavi pa smo zasledili zelo zanimivo najdbo, in sicer da je kar 52 % bolnic v krvi imelo megakariocite. Megakariociti so prekurzorji trombocitov in se običajno nahajajo v kostnem mozgu in ne v periferni krvni. Celice megakariocitov so zelo velike in smo jih zato lahko

Slika 2: Primer klasične CTC barvane po metodi PAP s pozitivnim barvanjem na CK (A) in neklasične CTC pobarvane po metodi Giemsa (B). CTC so bile izolirane z biološko metodo MACS® pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke. Pri A in B lahko opazimo veliko ozadja krvnih celic.





Slika 3: Morfološko ohranjene CTC, izolirane s sistemom Parsortix® (A) in morfološko neohranjene CTC, izolirane s sistemom MACS® (B) iz krvi bolnic z razsejanim rakom dojke.



izolirali s sistemom Parsortix® poleg CTC. Vzrok prisotnosti megakariocitov v krvi bolnic ni znan, najdba pa nam odpira nadaljnje možnosti raziskovanja, saj je znano, da imajo trombociti pomembno vlogo pri zaščiti CTC med potovanjem po krvi.

TRENUTNO VZPOSTAVLJENE METODE IZOLACIJE IN DOLOČEVANJA CTC

V kliničnih raziskavah na Onkološkem inštitutu Ljubljana CTC izoliramo iz 10 ml periferne krvi, ki jo bolniku odvzamemo v epruveto s K_2 EDTA. Raziskave so pokazale, da imajo tumorske celice v vzorcu krvi zelo kratko življenjsko dobo, saj njihovo število po petih urah od odvzema upade za več kot 60 % (63,64). Zato izolacijo CTC izvedemo v najkrajšem možnem času (najkasneje štiri ure po odvzemu periferne krvi). Za izolacijo CTC uporabljamo aparat Parsortix®. Po separaciji izolirane celice prenesemo v hišni celični medij (4,5 % goveji serumski albumin, 0,45 % EDTA v fosfatnem pufru, 90.000 IE/ml penicilin in 4 g/ml garamicin) ter pripravimo tri citospine. Dva shranimo v metanolu za nadaljnje imunocitokemično ali imunofluorescenčno barvanje, enega pa posušimo na sobni temperaturi in nato obarvamo po metodi Giemsa. Obarvane preparate nato analiziramo pod svetlobnim ali fluorescenčnim mikroskopom, kjer določimo število, ohranjenost, morfologijo in fenotip izoliranih CTC. Potek obdelave vzorca za določanje CTC je prikazan na Sliki 4.

Citopatološka priprava vzorcev CTC za morfološko in imunofenotipsko analizo

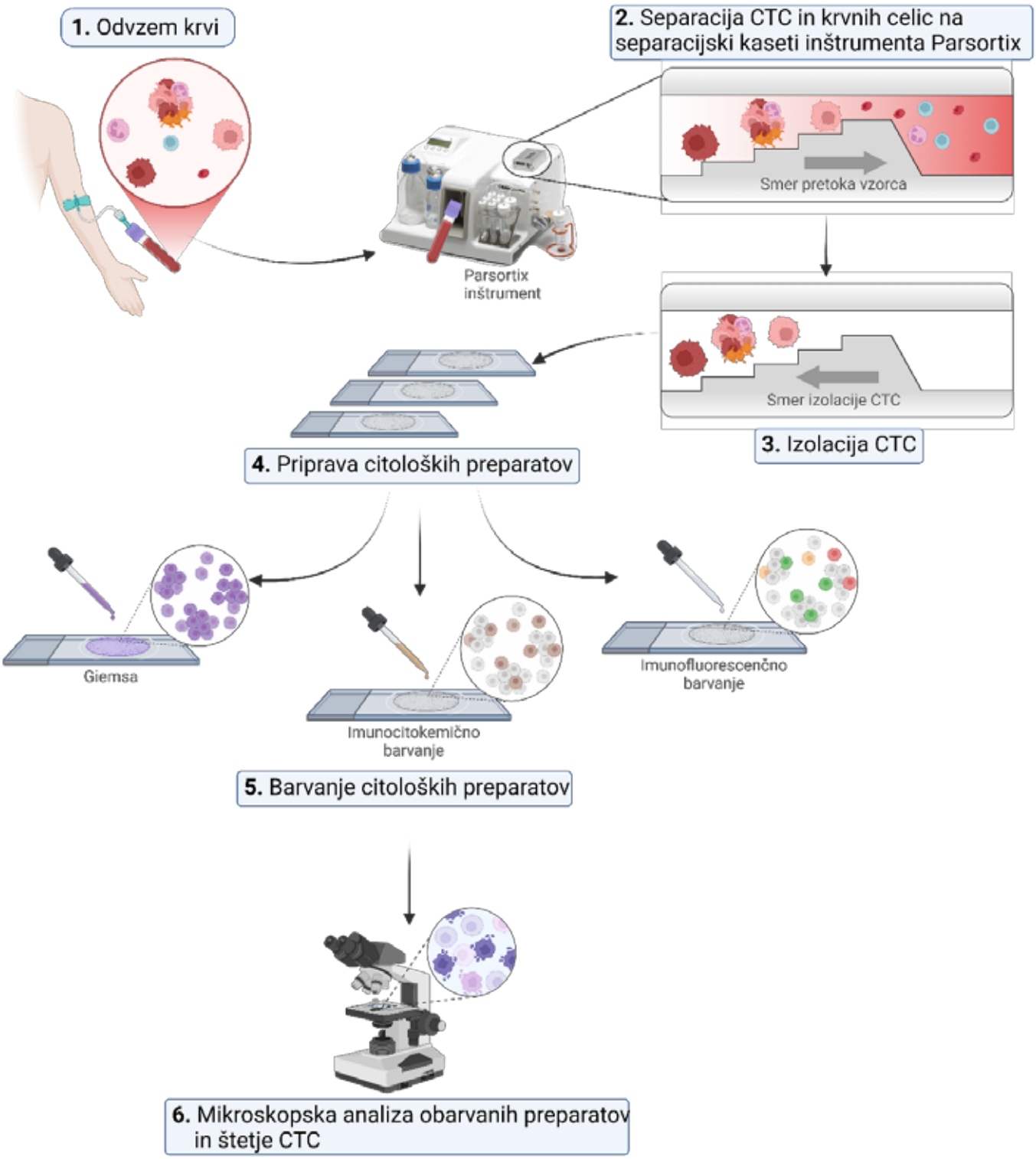
Prednost citopatološke preiskave je, da omogoča hitro obdelavo tekočinskih vzorcev, saj lahko preparate za mikroskopsko analizo in dodatna imunocitokemična barvanja pripravimo, pobarvamo in ocenimo v manj kot 24 urah. Pri analizi morfoloških in imunofenotipskih značilnosti CTC smo zato želeli uporabiti že uveljavljene metode, opremo in preizkušene protokole, ki jih v našem citopatološkem laboratoriju skrbno optimiziramo in izpopolnjujemo že več kot 70 let (65). Ker vzorci z izoliranimi CTC vsebujejo zelo malo celic, smo se odločili, da preparate za mikroskopsko oceno pripravimo s citocentrifugo. Za pripravo citospinov smo uporabili posebna stekelca z vnaprej označenim območjem za nanos celic, ki se v rutinski diagnostiki uporabljajo predvsem za vzorce likvorja. Prednost citospinov pred klasičnimi razmazi je, da s centrifugiranjem celice iz tekočinskih vzorcev skoncentrirano nanesemo na majhno področje stekelca, ki je označeno s krogom, kar olajša mikroskopski pregled vzorcev pod svetlobnim mikroskopom. Za pripravo citospinov v citocentrifugi potrebujemo kovinske sponke, plastične komore in označena stekelca, kot je prikazano na Sliki 5 (A-E). Običajno iz enega vzorca pripravimo tri citospine. En citospin posušimo na zraku in ga obarvamo po metodi Giemsa z avtomatiziranim barvalcem Leica ST5010 Autostainer XL (Leica Biosystems, Nussloch, Nemčija) (Slika 5D). Druga dva citospina takoj fiksiramo v absolutnem metanolu. Citospine lahko v metanolu hranimo več mesecev, kar nam omogoča lažje načrtovanje dodatnih imunocitokemičnih (Slika 5E) in imunofluorescenčnih barvanj (66). Imunocitokemična barvanja izvedemo z avtomatiziranim barvalcem BenchMark ULTRA (Ventana, Roche, Bazel, Švica).

V sklopu raziskave KORALA smo za analizo CTC pripravili tudi preparate, fiksirane v Delaunaju in pobarvane po metodi PAP, ki smo jih lahko uporabili za imunocitokemična barvanja. S primerjavo citospinov, pobarvnih po metodi Giemsa in PAP, smo ugotovili, da so preparati pobarvani po metodi Giemsa bolj primerni za oceno morfoloških značilnosti CTC. Poleg tega so rezultati imuncitokemičnih barvanj boljši na citospinih, ki so fiksirani v metanolu, kot na citospinih, ki so fiksirani v Delaunaju in pobarvani po metodi PAP.

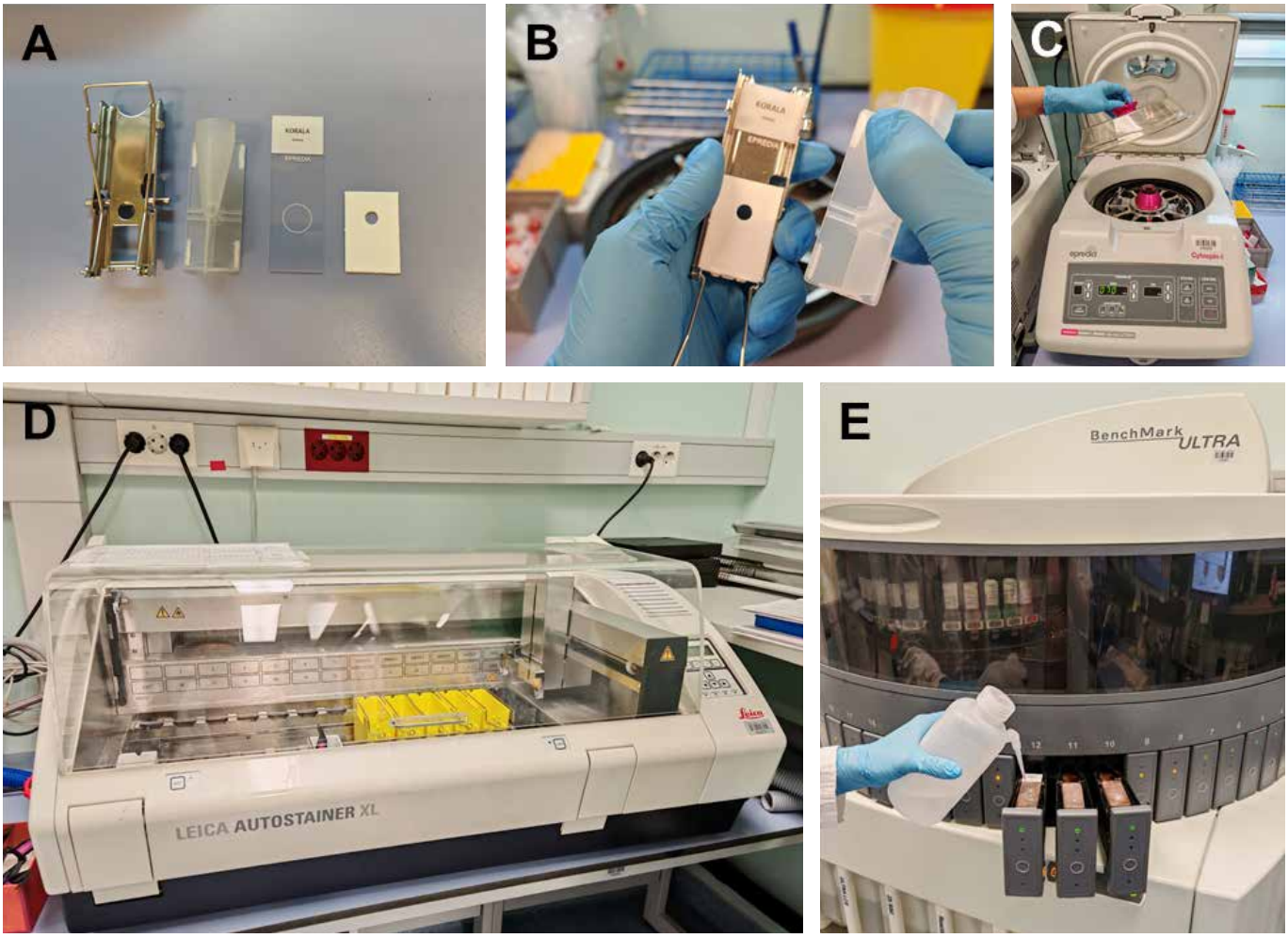
Barvanje po metodi Giemsa in imunocitokemično barvanje CTC

Na podlagi morfološke ocene CTC smo v sklopu raziskave KORALA ugotovili, da so morfološke značilnosti CTC drugačne kot v tkivnih vzorcih primarne biopsije karcinoma dojke (Slika 6A in 6C). Opazili smo, da so CTC v vzorcu iste bolnice veliko bolj polimorfne in se zelo razlikujejo po velikosti (44). Znano je, da so CTC v krvnem obtoku zelo krhke, zato postopek izolacije najverjetneje povzroči dodatne deformacije. Domnevamo, da je to tudi razlog za oteženo izolacijo CTC iz vzorcev krvi, njihovo prepoznavanje ter določanje morfoloških in antigenskih lastnosti. Tumorske celice v primarnem tumorju so močno pozitivne za citokeratinske označevalce, posebej na CK (Slika 6B). Žal pa smo z imunocitokemičnim barvanjem CTC dokazali CK le v posameznih vzorcih bolnic s CTC (Slika 6, D, E). Predpostavljamo, da CTC zaradi EMT izgubijo epitelijske citokeratinske označevalce ali pa so prisotni v tako majhni količini, da jih z metodami, ki jih trenutno uporabljamo v rutinski diagnostiki, ne zaznamo.

Slika 4: Shematski prikaz poteka obdelave vzorca za določanje CTC v periferni krvi bolnikov na Onkološkem inštitutu Ljubljana.



Slika 5: Prikaz izdelave citospinov in barvanja vzorcev s CTC v našem rutinskem citopatološkem laboratoriju na OIL. (A) Kovinska sponka, plastična komora, stekelce za vzorce z majhnim številom celic in filter papir; (B) prikaz sestavljanja komponent s Slike A; (C) Citocentrifuga; (D) Avtomatiziran barvalec za barvanje po metodi Giemsa; (E) Avtomatiziran barvalec za imunocitokemično barvanje.



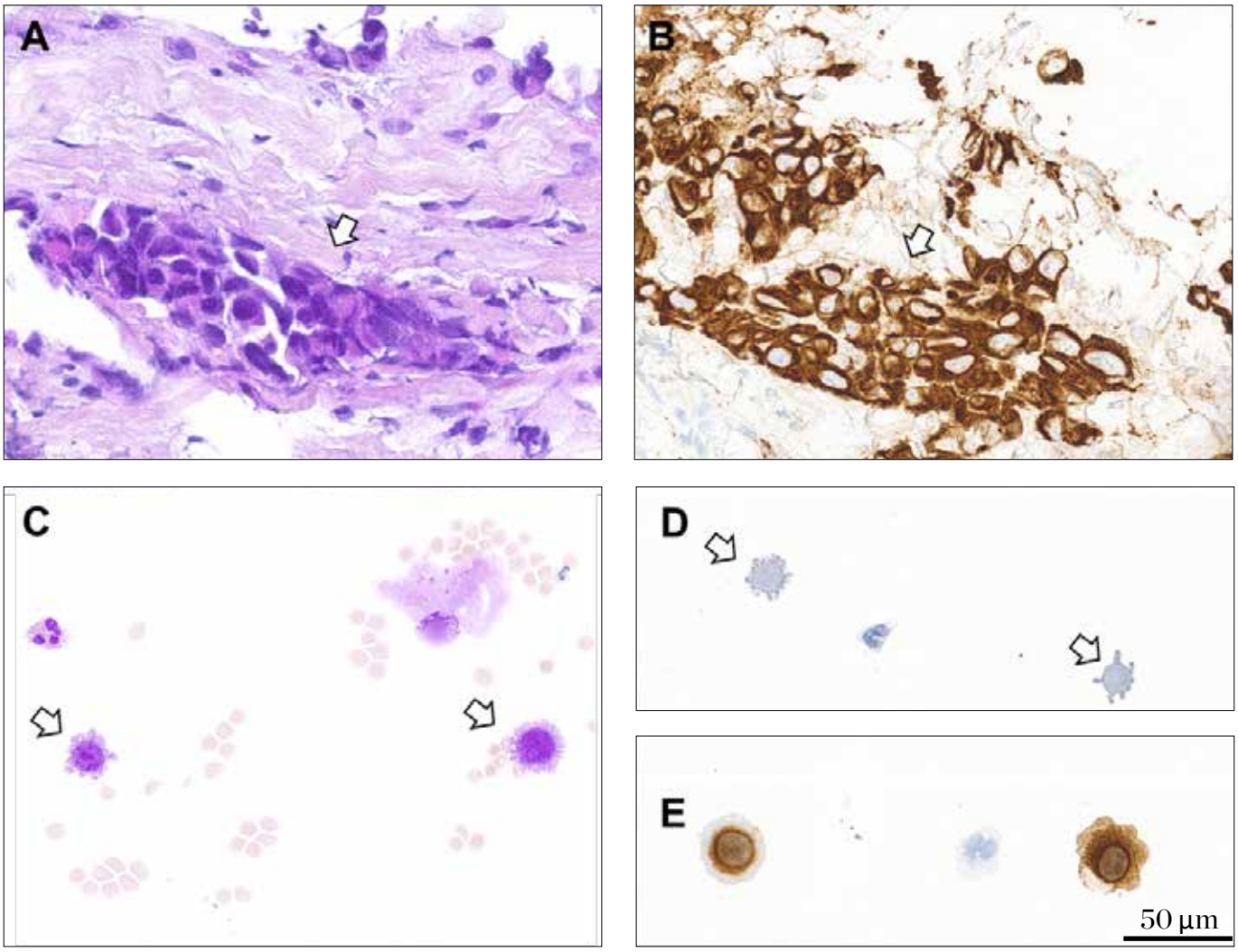
Zaradi naših prvih ne preveč spodbudnih rezultatov imunocitokemičnih barvanj na CTC, smo poskušali optimizirati protokol dvojnega imunocitokemičnega barvanja za CK in vimentin. Protokol barvanja smo testirali na ostankih citoloških vzorcev s celicami, ki so izražale CK ali vimentin. Naši rezultati so pokazali, da vimentin obarva tudi vse imunske celice. Močno obarvane imunske celice motijo oceno izražanja vimentina na CTC z mezenhimskim imunofenotipom, zato bi bilo za oceno mezenhimskega fenotipa CTC treba poiskati drug označevalec, ki ni izražen na belih krvnih celicah, trombocitih in njihovih prekurzorskih celicah v kostnem mozgu. Druga možnost je imunofluorescenčno barvanje, kjer močne reakcije ne zamaskirajo signala drugih označevalcev. V literaturi je le malo objav o morfoloških in imunofenotipskih značilnostih CTC, določenih z rutinskim imunocitokemičnim barvanjem, kar dodatno potrjuje, da CTC predstavljajo velik raziskovalni izziv in odpirajo možnost za nadaljnje raziskave.

Imunofluorescenčno barvanje

Z imunofluorescenčnim barvanjem lahko na istem vzorcu naenkrat označimo in opredelimo več različnih celičnih označevalcev. V našem primeru smo želeli postaviti panel barvanja, s katerim bi lahko prepoznali CTC in določili njihov fenotip. V ta namen smo si izbrali 4 označevalce – označevanje jeder z jedrnim barvilom Hoechst 33342, ki se veže na DNA, označevanje CK (epitelijski označevalci), označevanje vimentina (mezenhimski označevalec) ter označevanje skupnega levkocitnega antigena CD45 (označevalec za krvne celice, ki nam služi za razlikovanje CTC od krvnih celic). Kriteriji za opredelitev CTC so: celice s prisotnim jedrom, ki so negativne na barvanju za CD45 ter pozitivne na CK, vimentin ali oba.

V naši kohorti bolnic v sklopu raziskave KORALA smo večinoma zaznali prisotnost CTC mezenhimskega fenotipa (Slika 7A), pri eni bolnici pa tudi CTC v hibridnem fenotipu (Slika 7B). CTC z izključno epitelijskim fenotipom nismo zaznali. Nekatere celice, ki so fenotipsko ustrezale kriterijem za CTC (CD45 negativne, vimentin pozitivne), so imele zelo slabo vidna jedra ter so izkazovale druge morfološke znake degeneracije (brstenje membrane), kar lahko kaže na močno degeneracijo teh celic v krvi in močno otežuje njihovo identifikacijo (Slika 7C). Prav tako ni jasno, ali ima prisotnost močno degeneriranih CTC kakšen klinični pomen, saj celice najverjetneje nimajo več sposobnosti zasevanja. To pa odpira vrata nadaljnjim možnostim raziskav. Vimentin se je pri imunofluorescenčnem označevanju izkazal za bolj primernega kot pri imunocitokemičnem barvanju, saj s fluorescenčnim mikroskopom označevalce spremljamo v različnih kanalih in ne maskirajo signala drug drugemu.

Slika 6: Primerjava morfoloških značilnosti in rezultatov imunocitokemičnega barvanja celic karcinoma dojke v primarnem tumorju in v citospinih s CTC. (A) Histološka slika primarnega karcinoma dojke (tumorske celice so označene z belo puščico) v preparatu, ki je pobarvan z metodo hematoksilin-eosin; (B) Imuncitokemično barvanje z označevalcem CK na tkivni rezini primarnega karcinoma dojke (tumorske celice (rjave barve) so označene z belo puščico); (C) CTC (označene z belimi puščicami), pobarvane po metodi Giemsa; D) Primer negativnega imunocitokemičnega barvanja na CK na CTC; (E) Primer pozitivnega imunocitokemičnega barvanja za CK na CTC (rjave celice). Slike A–D prikazujejo rezultate barvanj pri isti bolnici, Slika E prikazuje rezultate barvanj pri drugi bolnici. Vse slike so zajete ob 400-kratni povečavi.



Pogled v prihodnost

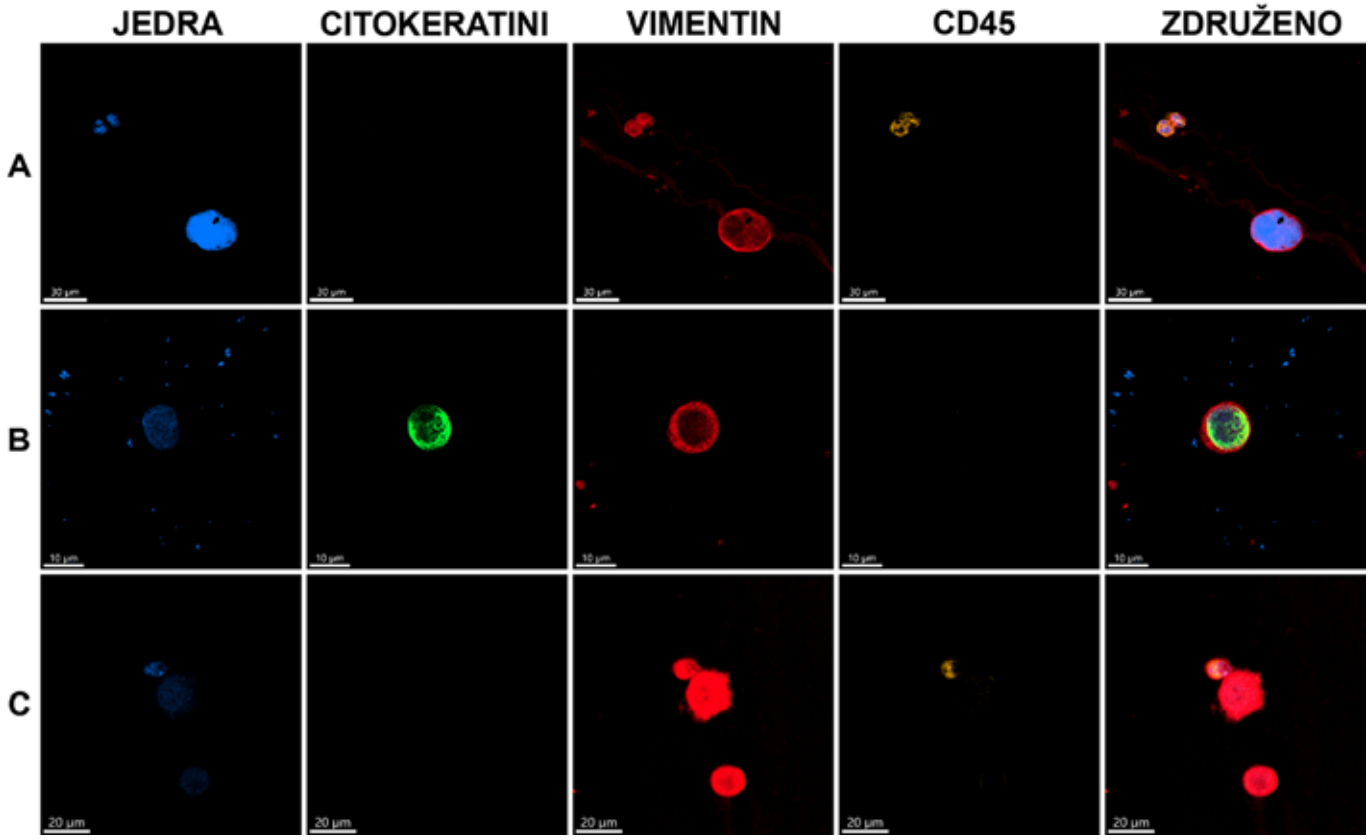
V prihodnosti načrtujemo izvajanje različnih kliničnih raziskav tekočinske biopsije in CTC, da bi poglobili razumevanje njihove vloge pri napovedovanju poteka bolezni in odziva na zdravljenje. Ena izmed ključnih raziskav je že potekajoča raziskava GALIA (odobritev KME št. 0120-156/2023/3, glavna raziskovalka dr. Cvetka Grašič Kuhar), kjer pri bolnicah z visoko tveganim rakom dojk preučujemo prognostični pomen CTC, skupkov CTC in megakariocitov. S to raziskavo želimo raziskati, ali lahko ti celični označevalci napovejo doseg patološkega popolnega odgovora po neoadjuvantni terapiji ter njihovo vlogo pri napovedovanju PFS in OS. V sklopu raziskave bolnice šestkrat med zdravljenjem darujejo vzorce krvi za izolacijo CTC in ctDNA.

Načrtujemo tudi širitev raziskovanja na druge vrste rakov, kjer CTC še niso tako raziskane kot pri raku dojke. Poleg tega si prizadevamo vzpostaviti gojenje CTC v laboratoriju, kar bi omogočilo namnožitev teh celic in izvedbo različnih funkcionalnih celičnih testov ter transkriptomske analize posameznih celic. S tem bi lahko poglobili naše razumevanje CTC in samega procesa zasevanja, kar bi lahko dolgoročno prispevalo k razvoju personaliziranih terapij in izboljšanju izidov zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Raziskovanje CTC postaja vse bolj pomembno orodje pri razumevanju kompleksnega procesa zasevanja, ki je še vedno glavni vzrok smrti pri onkoloških bolnikih. Zasevki se lahko pojavijo že v zgodnjih fazah razvoja tumorja, vendar mehanizmi, ki vodijo do tega, še niso v celoti pojasnjeni. Prav CTC imajo potencial, da nam razkrijejo ključne informacije o tem procesu in omogočijo razvoj novih pristopov za njegovo preprečevanje. S hitrim tehnološkim napredkom pa pričakujemo, da bomo v prihodnosti razvili še bolj učinkovite in zanesljive pristope za izolacijo in identifikacijo teh redkih in raznolikih celic.

Slika 7. Primeri CTC, ki smo jih izolirali iz krvi bolnic z razsejanim rakom dojke. (A) CTC mezenhimskega fenotipa, (B) CTC hibridnega fenotipa, (C) CTC z mezenhimskim fenotipom s slabo obarvanim jedrom in znaki degeneracije. Merilna skala 20 µm (A in C) ter 10 µm (B). Jedra so prikazana v modri barvi, CK v zeleni, vimentin v rdeči, skupni levkocitni antigen CD45 v oranžni. Slika združeno predstavlja sočasni prikaz vseh štirih kanalov.



LITERATURA

1. Lozar T, Gersak K, Cemazar M, Kuhar CG, Jesenko T. The biology and clinical potential of circulating tumor cells. Radiol Oncol 2019;53:131–47. https://doi.org/10.2478/raon-2019-0024.
2. Alix-Panabieres C, Pantel K. Circulating Tumor Cells: Liquid Biopsy of Cancer. Clin Chem 2013;59:110–8. https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.194258.
3. Amintas S, Bedel A, Moreau-Gaudry F, Boutin J, Buscail L, Merlio JP, et al. Circulating Tumor Cell Clusters: United We Stand Divided We Fall. Int J Mol Sci 2020;21. https://doi.org/10.3390/IJMS21072653.
4. Diamantopoulou Z, Castro-Giner F, Schwab FD, Foerster C, Saini M, Budinjas S, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. Nature 2022;607:156–62. https://doi.org/10.1038/S41586-022-04875-Y.
5. Kurma K, Eslami-S Z, Alix-Panabières C, Cayrefourcq L. Liquid biopsy: paving a new avenue for cancer research. Cell Adh Migr 2024;18:1–26. https://doi.org/10.1080/19336918.2024.2395807.
6. Janni WJ, Rack B, Terstappen LWMM, Pierga JY, Taran FA, Fehm T, et al. Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer. Clin Cancer Res 2016;22:2583–93. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1603.
7. Cristofanilli M, Pierga JY, Reuben J, Rademaker A, Davis AA, Peeters DJ, et al. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper. Crit Rev Oncol Hematol 2019;134:39–45. https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2018.12.004.
8. Fridrichova I, Kalinkova L, Ciernikova S. Clinical Relevancy of Circulating Tumor Cells in Breast Cancer: Epithelial or Mesenchymal Characteristics, Single Cells or Clusters? Int J Mol Sci 2022;23. https://doi.org/10.3390/IJMS232012141.
9. Kavan S, Kruse TA, Vogsen M, Hildebrandt MG, Thomassen M. Heterogeneity and tumor evolution reflected in liquid biopsy in metastatic breast cancer patients: a review. Cancer Metastasis Rev 2022;41:433–46. https://doi.org/10.1007/S10555-022-10023-9.
10. Di Cosimo S, Silvestri M, De Marco C, Calzoni A, De Santis MC, Carnevale MG, et al. Low-pass whole genome sequencing of circulating tumor cells to evaluate chromosomal instability in triple-negative breast cancer. Sci Rep 2024;14. https://doi.org/10.1038/S41598-024-71378-3.
11. Heitmeir B, Deniz M, Janni W, Rack B, Schochter F, Wiesmüller L. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients: A Balancing Act between Stemness, EMT Features and DNA Damage Responses. Cancers (Basel) 2022;14. https://doi.org/10.3390/CANCERS14040997.
12. Pereira-Veiga T, Martínez-Fernández M, Abuin C, Piñeir R, Cebey V, Cueva J, et al. CTCs Expression Profiling for Advanced Breast Cancer Monitoring. Cancers (Basel) 2019;11. https://doi.org/10.3390/CANCERS11121941.
13. Debnath P, Huirem RS, Dutta P, Palchaudhuri S. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors. Biosci Rep 2022;42. https://doi.org/10.1042/BSR20211754.
14. Vilchez Mercedes SA, Bocci F, Levine H, Onuchic JN, Jolly MK, Wong PK. Decoding leader cells in collective cancer invasion. Nat Rev Cancer 2021;21:592–604. https://doi.org/10.1038/S41568-021-00376-8.
15. Friedl P, Locker J, Sahai E, Segall JE. Classifying collective cancer cell invasion. Nat Cell Biol 2012;14:777–83. https://doi.org/10.1038/NCB2548.
16. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. Nature 2016;529:298–306. https://doi.org/10.1038/NATURE17038.
17. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. Cell 2014;158:1110–22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013.
18. Aceto N. Bring along your friends: Homotypic and heterotypic circulating tumor cell clustering to accelerate metastasis. Biomed J 2020;43:18. https://doi.org/10.1016/J.BJ.2019.11.002.
19. Schuster E, Taftaf R, Reduzzi C, Albert MK, Romero-Calvo I, Liu H. Better together: circulating tumor cell clustering in metastatic cancer. Trends Cancer 2021;7:1020–32. https://doi.org/10.1016/J.TRECAN.2021.07.001.
20. Jiang X, Wong KHK, Khankhel AH, Zeinali M, Reategui E, Phillips MJ, et al. Microfluidic isolation of platelet-covered circulating tumor cells. Lab Chip 2017;17:3498–503. https://doi.org/10.1039/c7lc00654c.
21. Lou X-L, Sun J, Gong S-Q, Yu X-F, Gong R, Deng H. Interaction between circulating cancer cells and platelets: clinical implication. Chin J Cancer Res 2015;27:450–60. https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.10.
22. Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, Shete S, Naftalis EZ, Huth JF, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. Clin Cancer Res 2004;10:8152–62. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1110.
23. Stott SL, Richard L, Nagrath S, Min Y, Miyamoto DT, Ulkus L, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells from patients with localized and metastatic prostate cancer. Sci Transl Med 2010;2. https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3000403.
24. Lu NN, Xie M, Wang J, Lv SW, Yi JS, Dong WG, et al. Biotin-triggered decomposable immunomagnetic beads for capture and release of circulating tumor cells. ACS Appl Mater Interfaces 2015;7:8817–26. https://doi.org/10.1021/ACSAMI.5B01397.
25. Xu H, Aguilar ZP, Yang L, Kuang M, Duan H, Xiong Y, et al. Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood. Biomaterials 2011;32:9758–65. https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2011.08.076.
26. Thege FI, Lannin TB, Saha TN, Tsai S, Kochman ML, Hollingsworth MA, et al. Microfluidic immunocapture of circulating pancreatic cells using parallel EpCAM and MUC1 capture: characterization, optimization and downstream analysis. Lab Chip 2014;14:1775–84. https://doi.org/10.1039/C4LC00041B.
27. Satelli A, Brownlee Z, Mitra A, Meng QH, Li S. Circulating tumor cell enumeration with a combination of epithelial cell adhesion molecule- and cell-surface vimentin-based methods for monitoring breast cancer therapeutic response. Clin Chem 2015;61:259–66. https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2014.228122.

28. Kirby BJ, Jodari M, Loftus MS, Gakhar G, Pratt ED, Chanel-Vos C, et al. Functional characterization of circulating tumor cells with a prostate-cancer-specific microfluidic device. PLoS One 2012;7. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0035976.

29. Burr R, Edd JF, Chirn B, Mishra A, Haber DA, Toner M, et al. Negative-Selection Enrichment of Circulating Tumor Cells from Peripheral Blood Using the Microfluidic CTC-iChip. Methods Mol Biol 2022;2471:309–21. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2193-6_18.

30. Adams AA, Okagbare PI, Feng J, Hupert ML, Patterson D, Götten J, et al. Highly efficient circulating tumor cell isolation from whole blood and label-free enumeration using polymer-based microfluidics with an integrated conductivity sensor. J Am Chem Soc 2008;130:8633–41. https://doi.org/10.1021/JA8015022.

31. Sheng W, Ogunwobi OO, Chen T, Zhang J, George TJ, Liu C, et al. Capture, release and culture of circulating tumor cells from pancreatic cancer patients using an enhanced mixing chip. Lab Chip 2014;14:89–98. https://doi.org/10.1039/C3LC51017D.

32. Riethdorf S, O'Flaherty L, Hille C, Pantel K. Clinical applications of the CellSearch platform in cancer patients. Adv Drug Deliv Rev 2018;125:102–21. https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2018.01.011.

33. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2004;351:781–91.

34. M Saini V, Oner E, Ward MP, Hurley S, Henderson BD, Lewis F, et al. A comparative study of circulating tumor cell isolation and enumeration technologies in lung cancer. Mol Oncol 2024. https://doi.org/10.1002/1878-0261.13705.

35. Yang L, Lang JC, Balasubramanian P, Jatana KR, Schuller D, Agrawal A, et al. Optimization of an enrichment process for circulating tumor cells from the blood of head and neck cancer patients through depletion of normal cells. Biotechnol Bioeng 2009;102:521–34. https://doi.org/10.1002/BIT.22066.

36. Lara O, Tong X, Zborowski M, Chalmers JJ. Enrichment of rare cancer cells through depletion of normal cells using density and flow-through, immunomagnetic cell separation. Exp Hematol 2004;32:891–904. https://doi.org/10.1016/J.EXPHEM.2004.07.007.

37. Low WS, Wan Abas WAB. Benchtop technologies for circulating tumor cells separation based on biophysical properties. Biomed Res Int 2015;2015. https://doi.org/10.1155/2015/239362.

38. Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schutze K, et al. Isolation by size of epithelial tumor cells : a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulatingtumor cells. Am J Pathol 2000;156:57–63. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64706-2.

39. Krebs MG, Hou JM, Sloane R, Lancashire L, Priest L, Nonaka D, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches. J Thorac Oncol 2012;7:306–15. https://doi.org/10.1097/JTO.0B013E31823C5C16.

40. Chen CL, Mahalingam D, Osmulski P, Jadhav RR, Wang CM, Leach RJ, et al. Single-cell analysis of circulating tumor cells identifies cumulative expression patterns of EMT-related genes in metastatic prostate cancer. Prostate 2013;73:813–26. https://doi.org/10.1002/PROS.22625.

41. Byun S, Son S, Amodei D, Cermak N, Shaw J, Kang JH, et al. Characterizing deformability and surface friction of cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:7580–5. https://doi.org/10.1073/PNAS.1218806110/-/DCSUPPLEMENTAL/PNAS.201218806SI.PDF.

42. Kuznetsova TG, Starodubtseva MN, Yegorenkov NI, Chizhik SA, Zhdanov RI. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. Micron 2007;38:824–33. https://doi.org/10.1016/J.MICRON.2007.06.011.

43. Lampignano R, Yang L, Neumann MHD, Franken A, Fehm T, Niederacher D, et al. A Novel Workflow to Enrich and Isolate Patient-Matched EpCAMhigh and EpCAMlow/negative CTCs Enables the Comparative Characterization of the PIK3CA Status in Metastatic Breast Cancer. Int J Mol Sci 2017;18. https://doi.org/10.3390/IJMS18091885.

44. Jesenko T, Modic Z, Kuhar CG, Cemazar M, Matkovic U, Miceska S, et al. Morphological features of breast cancer circulating tumor cells in blood after physical and biological type of isolation. Radiol Oncol 2021;55:292–304. https://doi.org/10.2478/RAON-2021-0033.

45. Miller MC, Robinson PS, Wagner C, O'Shannessy DJ. The ParsortixTM Cell Separation System—A versatile liquid biopsy platform. Cytometry Part A 2018;93:1234–9. https://doi.org/10.1002/cyto.a.23571.

46. Templeman A, Miller MC, Cooke MJ, O'shannessy DJ, Gurung Y, Pereira T, et al. Analytical performance of the FDA-cleared Parsortix® PC1 system. J Circ Biomark 2023;12:26–33. https://doi.org/10.33393/JCB.2023.2629.

47. Becker FF, Wang XB, Huang Y, Pethig R, Vykoukal J, Gascoyne PRC. Separation of human breast cancer cells from blood by differential dielectric affinity. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:860–4. https://doi.org/10.1073/PNAS.92.3.860.

48. Gupta V, Jafferji I, Garza M, Melnikova VO, Hasegawa DK, Pethig R, et al. ApoStream(TM), a new dielectrophoretic device for antibody independent isolation and recovery of viable cancer cells from blood. Biomicrofluidics 2012;6. https://doi.org/10.1063/1.4731647.

49. Bidard FC, Michiels S, Riethdorf S, Mueller V, Esserman LJ, Lucci A, et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2018;110:560–7. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJY018.

50. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2014;106. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJU066.

51. Trapp EK, Fasching PA, Fehm T, Schneeweiss A, Mueller V, Harbeck N, et al. Does the Presence of Circulating Tumor Cells in High-Risk Early Breast Cancer Patients Predict the Site of First Metastasis-Results from the Adjuvant SUCCESS A Trial. Cancers (Basel) 2022;14. https://doi.org/10.3390/CANCERS14163949.

52. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, Wolff AC, Northfelt DW, Dang CT, et al. Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:1700–6. https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2018.2574.

53. Mihalcioiu C, Li J, Badescu D, Camirand A, Kremer N, Bertos N, et al. Improved platform for breast cancer circulating tumor cell enrichment and characterization with next-generation sequencing technology. Am J Cancer Res 2023;13:25–44.

54. Reduzzi C, Di Cosimo S, Gerratana L, Motta R, Martinetti A, Vingiani A, et al. Circulating Tumor Cell Clusters Are Frequently Detected in Women with Early-Stage Breast Cancer. Cancers (Basel) 2021;13. https://doi.org/10.3390/CANCERS13102356.

55. Magbanua MJM, Hendrix LH, Hyslop T, Barry WT, Winer EP, Hudis C, et al. Serial Analysis of Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2021;113:443–52. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAA113.

56. Wang C, Mu Z, Ye Z, Zhang Z, Abu-Khalaf MM, Silver DP, et al. Prognostic value of HER2 status on circulating tumor cells in advanced-stage breast cancer patients with HER2-negative tumors. Breast Cancer Res Treat 2020;181:679–89. https://doi.org/10.1007/S10549-020-05662-X.

57. Dirix L, Buys A, Oeyen S, Peeters D, Liègeois V, Prové A, et al. Circulating tumor cell detection: A prospective comparison between CellSearch® and RareCyte® platforms in patients with progressive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2022;193:437–44. https://doi.org/10.1007/S10549-022-06585-5.

58. Cohen EN, Jayachandran G, Moore RG, Cristofanilli M, Lang JE, Khoury JD, et al. A Multi-Center Clinical Study to Harvest and Characterize Circulating Tumor Cells from Patients with Metastatic Breast Cancer Using the Parsortix® PC1 System. Cancers (Basel) 2022;14. https://doi.org/10.3390/CANCERS14215238.

59. Piñeiro R, Martínez-Pena I, López-López R. Relevance of CTC Clusters in Breast Cancer Metastasis. Adv Exp Med Biol 2020;1220:93–115. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35805-1_7.

60. Costa C, Muinelo-Romay L, Cebey-López V, Pereira-Veiga T, Martínez-Pena I, Abreu M, et al. Analysis of a Real-World Cohort of Metastatic Breast Cancer Patients Shows Circulating Tumor Cell Clusters (CTC-clusters) as Predictors of Patient Outcomes. Cancers (Basel) 2020;12. https://doi.org/10.3390/CANCERS12051111.

61. Grašič Kuhar C, Silvester J, Mencinger M, Ovčariček T, Čemažar M, Miceska S, et al. Association of Circulating Tumor Cells, Megakaryocytes and a High Immune-Inflammatory Environment in Metastatic Breast Cancer. Cancers (Basel) 2023;15. https://doi.org/10.3390/CANCERS15133397.

62. Lozar T, Jesenko T, Kloboves Prevodnik V, Cemazar M, Hosta V, Jericevic A, et al. Preclinical and Clinical Evaluation of Magnetic-Activated Cell Separation Technology for CTC Isolation in Breast Cancer. Front Oncol 2020;10. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.554554.

63. Ring A, Mineyev N, Zhu W, Park E, Lomas C, Punj V, et al. EpCAM based capture detects and recovers circulating tumor cells from all subtypes of breast cancer except claudin-low. Oncotarget 2015;6:44623–34. https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.5977.

64. Ma Y, Zhang J, Tian Y, Fu Y, Tian S, Li Q, et al. Zwitterionic microgel preservation platform for circulating tumor cells in whole blood specimen. Nat Commun 2023;14. https://doi.org/10.1038/S41467-023-40668-1.

65. Pohar-Marinsek Z. 60 let Oddelka za citopatologijo. Onkologija 2012;16:109–10.

66. Kuhar A. Obstojnost antigenov za imunocitokemijo v hišnem mediju za tekočinsko citologijo : magistrska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2018.

Financiranje:

Raziskava je bila finančno podprta s strani Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS), programi št. P3-0003, P3-0289 in P3-0321 ter terciarnima projektoma Onkološkega inštituta Ljubljana (nosilki dr. Cvetka Grašič Kuhar in dr. Tanja Jesenko).

Zahvala:

Avtorice se zahvaljujejo vsem sodelujočim v raziskavah, še posebno vsem zaposlenim na Oddelku za citopatologijo, Oddelku za eksperimentalno onkologijo, Sektorju internistične onkologije in Oddelku za laboratorijsko diagnostiko.

© 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/

Prizadevanja družbe Astellas v onkologiji niso omejena le na zdravljenje, saj bolniki z rakom potrebujejo nove rešitve za boljšo kakovost življenja.

Z osredotočanjem na raziskave novih zdravljenj in tehnologij ponuja družba Astellas širok portfelj onkoloških zdravil, usmerjenih na nekatere vrste raka, ki so za zdravljenje najbolj težavne in za katere obstajajo omejene možnosti zdravljenja. Tako bolnikom z rakom in njihovim družinam dajemo upanje z iskanjem načinov za zdravljenje tistih vrst raka, za katere je malo terapevtskih možnosti, na primer napredovalega raka prostate, akutne mieloične levkemije, napredovalega raka urotelija in napredovalega raka želodca, pri katerih so deleži preživetja majhni.

V družbi Astellas sledimo svojemu izročilu znanstvenih inovacij in si dolgoročno prizadevamo narediti korak dlje od samega zdravljenja z obljubo za izboljšanje vsakega dne za tiste, ki jih je prizadel rak.

Datum priprave: marec 2024 / MAT-AB-NON-2024-00019

Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

Psihoonkologija kot del celostne obravnave bolnikov z rakom

Psycho-oncology as part of holistic treatment of cancer patients

Škufca Smrdel Andreja C.[1], Markovič Jana[1], Knific Jana[1]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za psihoonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: asist. Jana Knific, dr. med
E-mail: jknific@onko-i.si
Poslano / Received: 31.10.2024
Sprejeto / Accepted: 19.11.2024
doi:10.25670/oi2024-011on

IZVLEČEK

Ko zdravstveni delavci stopamo v odnose z bolniki z rakom in njihovimi svojci v različnih obdobjih zdravljenja, se srečujemo tudi z njihovo stisko, ki jo opisujemo na kontinuumu – od pričakovane in prehodne stiske do stiske, ki je globoka, dolgotrajna ter ovira posameznikovo delovanje ter dosega kriterije duševne motnje. Z dobro komunikacijo, empatično podporo, obvladovanjem telesnih težav in informiranjem lahko pomembno podpremo bolnikove lastne vire moči za spoprijemanje z rakom. Prav tako je pomembna vloga prepoznavanja njihove stiske ter po potrebi uvedba zdravil in napotitev v ustrezno vrsto pomoči. Bolnik v hujši stiski ali z duševno motnjo lahko težje sodeluje v komunikaciji z zdravstvenim osebjem in se težje spoprijema s simptomi telesne bolezni in stranskimi učinki zdravljenja; njeno obvladovanje lahko posredno vpliva tudi na izhod zdravljenja maligne bolezni.

Ključne besede: spoprijemanje z rakom, duševna stiska, duševna motnja, psihoonkologija

ABSTRACT

When healthcare professionals interact with cancer patients and their families at various stages of their treatment, we also encounter their distress, which is described on a continuum from expectable and transient distress to profound, long-lasting distress that impairs the individual's ability to function and fulfils the criteria for a mental disorder. Through good communication, empathetic support, coping with physical problems, and information, we can significantly support the patient's sources of strength in coping with cancer. It is also important to recognize the patient's level of distress and, if necessary, administer medication and refer them to appropriate support services. A patient who is experiencing severe distress or has a mental health disorder may find it more difficult to participate in communication with healthcare professionals and to cope with the symptoms of physical illness and the side effects of treatment, which may indirectly influence the outcome of treatment for a malignancy.

Keywords: coping with cancer, psychological distress, mental disorder, psycho-oncology

UVOD

Rak je bolezen, ki je še vedno v splošni predstavi ljudi povezana s smrtjo in trpljenjem, posledično tudi s strahom in stigmo. Ne vpliva le na področje telesnega, temveč na vsa področja delovanja tako obolelega posameznika kot celotne družine. Bolezen je lahko odkrita na različne načine – včasih se ob simptomih hitro odkrije vzrok zanje, pri nekaterih je rak odkrit po daljšem obdobju diagnostike, pri drugih – navidezno zdravih – pa ob udeležbi na enem od presejalnih pregledov. Slišati za bolezen je za bolnike velik šok V prvem obdobju po diagnozi je ob velikokrat intenzivnem čustvenem odzivu treba zbrati dovolj informacij za informirano odločitev za zdravljenje, ki je večinoma dolgotrajno, izčrpajoče, multimodalno.

DUŠEVNA STISKA PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Spremljevalci spoprijemanja z boleznijo in zdravljenjem so številna obremenjujoča čustva, kot so strah, žalost, jeza, misli »zakaj jaz« in »kaj, če«, ki jih zaobjamemo z besedo duševna stiska (*angl. distress*). Duševno stisko opredelimo kot »neprijetno

čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo, ki bolnike ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu pa do ovirajočih težav, kot so depresija, anksioznost, panika in občutek izoliranosti« (1).

Raziskave kažejo, da 20–40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja klinično pomembno duševno stisko (1). V nedavni nemški študiji z bolniki z različno lokalizacijo raka je bila prevalenca klinično pomembne duševne stiske 49 %, prevalenca duševne motnje pa 32 %. Tako je imelo le 22 % bolnikov s pomembno izraženo duševno stisko tudi pridruženo duševno motnjo (2). Duševna stiska ni le anksioznost in depresivnost, je drugačen/širši koncept, saj izvira lahko npr. iz posameznikovega doživljanja bolečine, utrujenosti, strahu pred ponovitvijo bolezni, zmanjšane zmožnosti delovanja, prehranskih težav, drugih fizičnih simptomov ter socioekonomskih stisk.

Pri bolnikih z rakom z izraženo duševno motnjo je 2/3 prilagoditvenih motenj, pogoste pa so tudi depresivne motnje (10–15 %) ter deliriji (10 %) (3). Velika nemška študija Mehnertove in sod. je pokazala 4-tedensko prevalenco duševne motnje pri 31,8 % bolnikov, pri čemer so bile v ospredju anksiozne motnje (11,5 %), prilagoditvene (11,1 %) in razpoloženjske motnje (6,5 %) (4). Bolniki z rakom so bolj suicidalno ogroženi kot splošna populacija; vsaka misel na smrt pa ne pomeni samomorilne ogroženosti, lahko je v funkciji ohranjanja nadzora nad svojo boleznijo in izraz stiske (3, 5).

Z globljo stisko se lahko bolnik sooča v kateremkoli obdobju zdravljenja in rehabilitacije, še posebej pa so ranljiva obdobja sprejemanja odločitev o zdravljenju, čakanja na začetek zdravljenja, spreminjanja načina zdravljenja in ob napredovanju bolezni ter prehodu v paliativno oskrbo (1). Velikokrat je spregledano, da se stiska bolnikov pomembno stopnjuje tudi v obdobju po zaključenem zdravljenju, ko ni več jasne strukture zdravljenja, neželeni učinki pa vztrajajo, ob njih pa se bolniki vračajo v prejšnje vloge v družini in širšem socialnem okolju, tudi na delovno mesto.

Študije kažejo, da je duševna stiska pri bolnikih slabo prepoznana, posledično pa tudi neobravnavana; po eni strani zdravstveni delavci podcenjujejo izraženost stiske, prav tako pa lahko tudi bolniki o njej ne poročajo, če o njej niso povprašani (6, 7).

K slabšemu prepoznavanju stiske prispeva tudi dejstvo, da se na telesni ravni izraženi znaki duševne stiske prekrivajo z neželenimi učinki zdravljenja raka, kot so npr. utrudljivost, težave s spanjem, spremembe v telesni teži ipd. Pri razmejitvi si pomagamo predvsem s prisotnostjo simptomov disforičnosti, brezvoljnosti in kognitivnih znakov – brezupa, nemoči, brezvrednosti, krivde, suicidalnih ideacij.

Zaradi pomembnosti prepoznavanja in obravnave duševne stiske se na področju onkologije uveljavlja presejanje duševne stiske pri bolnikih z rakom; pogosto se uporabljajo vprašalniki, kot so distres termometer (8), V+vprašalnik generalizirane anksioznosti (Generalized Anxiety Disorder- GAD-7) in vprašalnik o bolnikovem zdravju (Patient Health Questionaire - PHQ-9) (9). Raziskave kažejo, da ostaja vrzel med prepoznano duševno stisko ter dejansko vključenostjo teh bolnikov v programe pomoči (10, 11).

Viri stiske bolnikov med in po zdravljenju raka so številni. 39–97 % bolnikov poroča o strahu pred ponovitvijo bolezni, ki je lahko različne intenzitete, pri čemer 15 % intenziteto opredeli kot zelo visoko (12). Strah, vezan na ponovitev ali napredovanje bolezni, se pomembno stopnjuje ob vsakem kontrolnem pregledu, ob vsaki zaznani spremembi v telesu, ob boleznih in smrtih v socialnem okolju ali ob razmišljanju in načrtovanju prihodnosti (13). Pomemben vir stisk je prav tako spremenjena telesna samopodoba. Stiska se ne navezuje le na (zunanji) videz telesa, temveč tudi na delovanje ter doživljanje lastnega telesa. Tako npr. po zdravljenju raka dojke na telesno samopodobo poleg posledic kirurškega posega pomembno vplivajo tudi posledice sistemskega zdravljenja (14). Kot pomemben vir stiske bolniki pogosto navajajo spopri-jemanje z utrudljivostjo in zmanjšano sposobnostjo delovanja, menopavzalne težave, kot so vročinski oblivi ter posledična nespečnost, kognitivne motnje, povečana telesna teža in težave na področju spolnosti (15). Pomembni viri stiske so psihosocialna in poklicna rehabilitacija po zaključenem zdravljenju raka.

BOLNIK V STISKI V AMBULANTI ONKOLOGA, DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA IN DRUGIH SPECIALISTOV

Po zaključenem procesu diagnostike je v času specifičnega onkološkega zdravljenja večina obravnav vezanih na odnos z zdravstvenimi delavci na področju onkologije, se pa po njem in v času rednega sledenje pri onkologu ponovno poveča vloga družinskega zdravnika.

Zakaj je odnos bolnik – zdravstveni delavec tako pomemben med zdravljenjem življenja ogrožujoče bolezni, nam lahko osvetli teorija navezanosti. Navezanost je sistem, kako ljudje vzpostavljamo vezi in odnose, ki se oblikuje v prvih letih v odnosih s staršem ali skrbnikom. Načini navezanosti so relativno stabilni v življenju ter predstavljajo vzorec za nadaljnje odnose v življenju (16).

Bolezen je stresna situacija, kjer je povečana ranljivost posameznika. Poleg bolnikovih bližnjih tudi zdravstveni delavci postajajo za bolnika zelo pomembne osebe, ki mu lahko omogočijo varen odnos (17). Bolniki se razlikujejo v tem, kako doživljajo občutja ranljivosti in potrebo po podpori ter v kolikšni meri jo zmorejo sprejeti (18). Nekateri potrebujejo izrazito bližino in občutek varnosti, drugim je blizu občutek samostojnosti in v ospredju je potreba po svobodi. Tudi zdravstveni delavci v odnose vstopamo z različnimi stili navezanosti ter potreb po odnosih z drugimi, kar vpliva tudi na to, kako se je posamezni zdravstveni delavec zmožen empatično odzvati na potrebe bolnikov in njihovih bližnjih (19). V odnosu bolnik – zdravnik je pomembna konstantnost odnosa.

Bolniki velikokrat ne poročajo o psihičnem počutju, več poročajo o telesnih simptomih – ti so namreč v akutnem zdravljenju osrednji fokus tako pri bolniku kot pri zdravstvenih delavcih. So pa telesne težave lahko »vstopnica« za poročanje tudi o psiholoških simptomih (še posebej, če po njih povprašamo). Govoriti o njih je lahko povezano s sramom, z občutki nesposobnosti, občutki, »da niso dovolj močni« ali da so svojega zdravnika razočarali.

Empatičen odnos, dobra komunikacija, ustrezno informiranje, psihoedukacija, obvladovanje telesnih težav ter osnovna čustvena podpora so osnovne intervencije skrbi za psihosocialne potrebe bolnikov (20). Zdravnik, ki vodi obravnavo raka, ima pomembno vlogo pri prepoznavanju stiske, psihoedukaciji, razbremenjevanju, v primeru pojava anksiozno-depresivne simptomatike pa je na mestu uvedba medikamentozne terapije in po potrebi nadaljnje usmerjanje v ustrezno specialistično obravnavo.

PSIHOONKOLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKOM

Psihoonkologija oz. psihosocialna onkologija se ukvarja s psihosocialnimi, vedenjskimi, duhovnimi in eksistencialnimi dimenzijami na poti zdravljenja bolnikov z rakom ter njihovih bližnjih. Intenzivno se je začela razvijati po letu 1970, ko je ob napredkih v medicini poleg vprašanja preživetja v ospredje stopalo vprašanje kakovosti življenja (21). Psihoterapevtske intervencije dokazano zmanjšujejo duševno stisko bolnikov, prispevajo k višji kakovosti življenja ter pomagajo pri obvladovanju simptomov, kot so bolečina, utrudljivost, nespečnost. Pri tem je najpogosteje uporabljena in najbolj raziskana terapevtska modaliteta kognitivno vedenjske terapije (22).

Obravnava duševne stiske in duševne motnje ni pomembna zgolj z vidika kakovosti življenja bolnika z rakom, temveč lahko posredno vpliva tudi na obravnavo in izhod raka, saj bolnik v stiski težje

sprejema odločitve za zdravljenje, težje sodeluje pri njem, slabše obvladuje neželene učinke ter težje komunicira z zdravstvenim osebjem (1).

Kliničnopsihološka in psihiatrična obravnava je bolnikom, ki se zdravijo na Onkološkem inštitutu, na voljo na Oddelku za psihoonkologijo, ki deluje že od leta 1984. Tudi v večini drugih bolnišnic v Sloveniji, kjer zdravijo raka, je bolnikom in njihovim svojcem na voljo kliničnopsihološka obravnava, psihiatrična pa (večinoma) prek konziliarne dejavnosti (23).

Dejavnost psihoonkologije obsega obravnavo bolnikov v ambulanti in na bolnišničnih oddelkih. Dostopna obravnava hospitaliziranim bolnikom in njihovim svojcem je še posebej pomembna, saj gre večinoma za stiske ob poslabšanjih bolezni ali resnih zapletih bolezni ter bolnike v paliativni oskrbi. Za obravnavo vsebin, vezanih na raka, sprejemamo v obravnavo tudi bolnikove svojce (npr. komunikacija z otroki, stiska ob oskrbi bolnika, anticipatorno žalovanje).

V triažnem razgovoru na oddelku smo posebej pozorni tudi na obdobje zdravljenja raka, saj lahko v nekaterih obdobjih psihoonkološka obravnava pomembno vpliva tudi na bolnikovo zmožnost sodelovanja pri zdravljenju ter tako tudi na izhod bolezni; to so bolniki s stisko pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem, ob ponovitvi bolezni in v paliativni oskrbi (23).

Obravnava na Oddelku za psihoonkologijo se po klinični poti usmerja v obravnavo bolnikov z rakom med zdravljenjem in paliativni oskrbi ter v obravnavo vsebin, vezanih na raka. Kadar so pri bolniku ali svojcih v ospredju vsebine in problematika, ki niso v ožjem smislu vezane na raka, ter v času remisije oz. po zaključenem zdravljenju bolnike informiramo ter usmerjamo v kliničnopsiholško in/ali psihiatrično obravnavo v lokalne institucije.

ZAKLJUČEK

Psihoonkološka obravnava se osredotoča na obvladovanje duševne stiske in duševne motnje, posredno pa omogoča, da bolnik lažje vstopa in sodeluje v odnosih ter komunikaciji z zdravstvenimi delavci in se lažje spoprijema z zahtevami zdravljenja onkološke bolezni. Zdravstveni delavci, ki vodijo bolnika skozi zdravljenje raka, pa imajo pomembno vlogo pri prepoznavanju duševne stiske ter usmerjanju v ustrezno vrsto specialistične obravnave. Tako so v središču vseh zdravstvenih delavcev – bolnik in njegove potrebe.

Tabela 1: Prikaz najpogostejših psihičnih težav in simptomov v psihoonkoloških obravnavah bolnikov, glede na obdobje zdravljenja (23).

Obdobja	Vsebine/izvori duševne stiske	Simptomi/motnje
• **pred začetkom zdravljenja**	• Akutna stresna reakcija ob spoprijemanju z diagnozo. • Sprejemanje odločitve glede zdravljenja • Strah pred zdravljenjem/stranskimi učinki. • Komunikacija o bolezni (še posebej komunikacija z otroki).	Reakcije na hud stres in prilagoditvene motnje Anksiozne motnje Depresivne motnje Organske motnje (delirij, org. razpoloženjske motnje, psihoorganski sindrom)
• **med zdravljenjem,** • **ob ponovitvi bolezni,** • **paliativna oskrba**	• Spoprijemanje s telesnimi težavami, neželenimi učinki zdravljenja, posledicami zdravljenja. • Anksiozne reakcije (npr. ob zdravljenju z obsevanjem). • Strah pred ponovitvijo/nadaljnjim potekom bolezni, anksioznost, depresivnost. • Stiske v partnerstvu, družinskih odnosih, drugih socialnih odnosih.	
• **po zaključenem zdravljenju***	• Strah pred ponovitvijo bolezni • Spoprijemanje s telesnimi težavami, neželenimi učinki zdravljenja, posledicami zdravljenja.	
• **obdobje remisije bolezni***	• Strah pred ponovitvijo bolezni. • Spoprijemanje s telesnimi težavami, neželenimi učinki zdravljenja, posledicami zdravljenja.	

LITERATURA

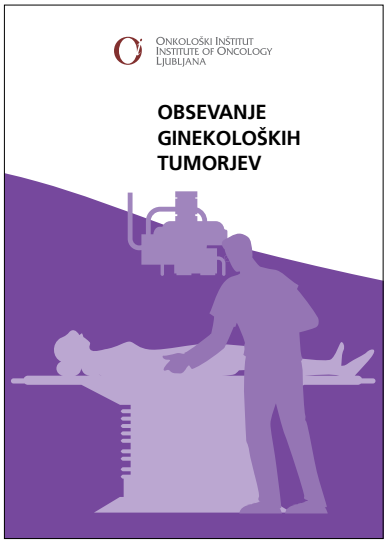
1. Ahmed K, Andersen B, Braun Ii, Dana-Farber θ, Center William Breitbart CS, et al. NCCN Guidelines Version 2.2023 Distress Management Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2022 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 14.8.2024]. Dostopno na: https://www.nccn.org/home/
2. Ernst J, Friedrich M, Vehling S, Koch U, Mehnert-Theuerkauf A. Cancer-Related Distress: How Often Does It Co-occur With a Mental Disorder? - Results of a Secondary Analysis. Front Psychol. 2021;12:660588. doi: 10.3389/fpsyg.2021.660588.
3. Holland JC, Alici Y. Management of distress in cancer patients. J Support Oncol. 2010;8(1):4–12.
4. Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. J Clin Oncol. 2014;32(31):3540–6.
5. Vehling S, Mehnert-Theuerkauf A, Glaesmer H, Bokemeyer C, Oechsle K, Härter M, Koch U. Thoughts of death and suicidality among patients with cancer: Examining subtypes and their association with mental disorders. Psychooncology. 2021;30(12):2023-2031. doi: 10.1002/pon.5706.
6. Kissane DW. Unrecognised and untreated depression in cancer care. Lancet Psychiatry. 2014 Oct;1(5):320-1. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70345-1.
7. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Löwe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. Ann Oncol. 2004;15(8):1243-9.
8. Bultz BD. Guide to implementing screening for distress, the 6th vital sign: Background, recommendations, and implementation. Cancer Journey Action Gr. 2009;4–43.
9. Andersen BL, Lacchetti C, Ashing K, Berek JS, Berman BS, Bolte S, et al. Management of Anxiety and Depression in Adult Survivors of Cancer: ASCO GuidelineUpdate. J ClinOncol. 2023 Jun 20;41(18):3426-3453. doi: 10.1200/JCO.23.00293.
10. Funk R, Cisneros C, Williams RC, Kendall J, Hamann HA. What happens after distress screening? Patterns of supportive care service utilization among oncology patients identified through a systematic screening protocol. Support CareCancer. 2016 Jul;24(7):2861-8. doi: 10.1007/s00520-016-3099-0.
11. Mitchell AJ. Screening for cancer-related distress: when is implementation successful and when is it unsuccessful? ActaOncol. 2013 Feb;52(2):216-24. doi: 10.3109/0284186X.2012.745949.
12. Simard S, Thewes B, Humphris G, Dixon M, Hayden C, Mireskandari S, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. J Cancer Surviv. 2013;7(3):300–22.
13. Johnson Vickberg SM. Fears about breast cancer recurrence:. Cancer Pract. 2018;9(5):237–43.
14. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. Cancer Nurs. 2016;39(1):E39-58.
15. Škufca Smrdel AC. Psihosocialne razsežnosti rakave bolezni ter kakovost življenja pri bolnikih z rakom. V: Rakave bolezni v Sloveniji. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2007; 76(12):827-831.
16. Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 3 : sadness and depression. London: Pimlico; 1980.
17. Beesley H, Goodfellow S, Holcombe C, Salmon P. The intensity of breast cancer patients' relationships with their surgeons after the first meeting: Evidence that relationships are not 'built' but arise from attachment processes. Eur J Surg Oncol. 2016;42(5):679-84. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.001.
18. Shalev D, Jacobsen JC, Rosenberg LB, Brenner KO, Seaton M, Jackson VA, Greer JA. (Don't) Leave Me Alone: Attachment in Palliative Care. J Palliat Med. 2022;25(1):9-14. doi: 10.1089/jpm.2021.0491.
19. Asayesh MH, Rezapour-Mirsaleh Y, Koohestani F, Asadi N. Mediating role of self-compassion in relationship between attachment styles and empathy in nurses. BMC Nurs. 2024;23(1):545. doi: 10.1186/s12912-024-02222-2.
20. Hutchison SD, Steginga SK, Dunn J. Thetiered model of psychosocial intervention in cancer: a community based approach. Psychooncology. 2006;15(6):541-6. doi: 10.1002/pon.973. PMID: 16331595.
21. Holland JC, Breitbart WS, Butow PN, Jacobsen PB, Loscalzo MJ, McCorkle R [Eds]. Psycho-oncology (3rd ed.) [e-knjiga]. 2015. Dostopno na: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS& PAGE=reference&D=psyc12&NEWS=N&AN=2014-48591-000
22. Cobeanu O, David D. Alleviation of Side Effects and Distress in Breast Cancer Patients by Cognitive-Behavioral Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Psychol Med Settings. 2018;25(4):335-355.
23. Knific J, Škufca Smrdel AC. Klinična pot psihoonkološke obravnave na Oddelku za psihoonkologijo. Onkološki inštitut Ljubljana, 2023

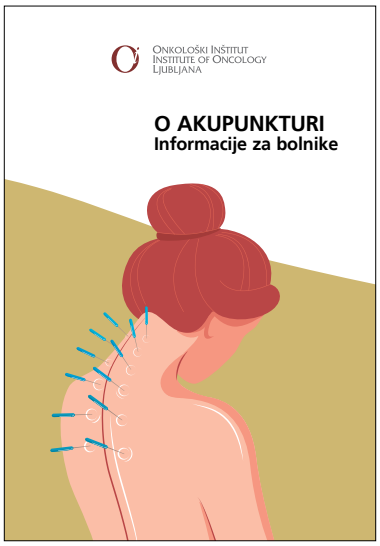
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© 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/

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



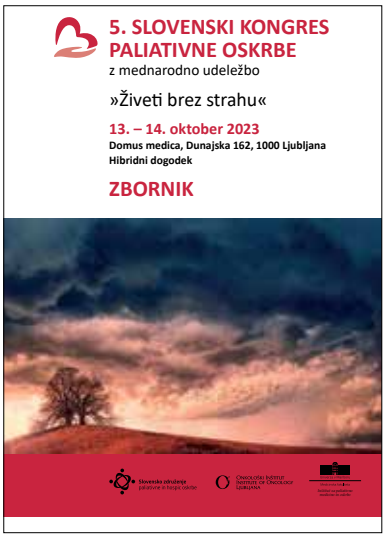


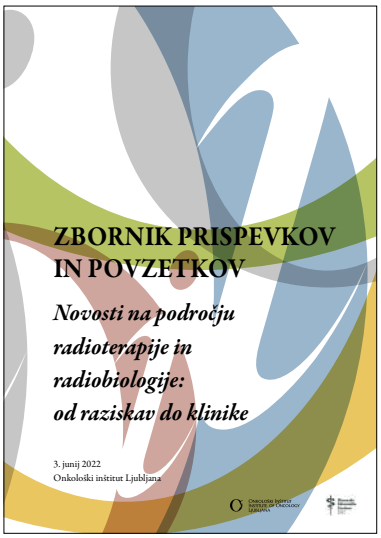
PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

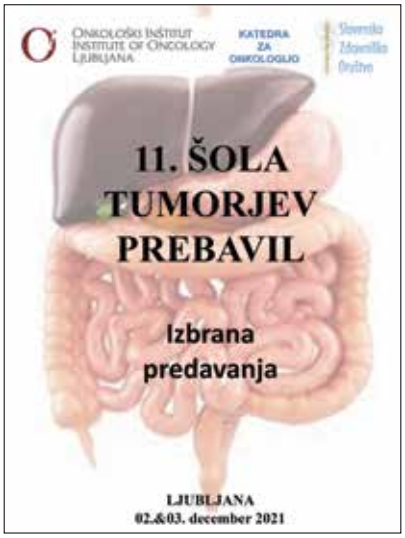
www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije

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

KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE

Urednika
Erika Matos
Boštjan Šeruga

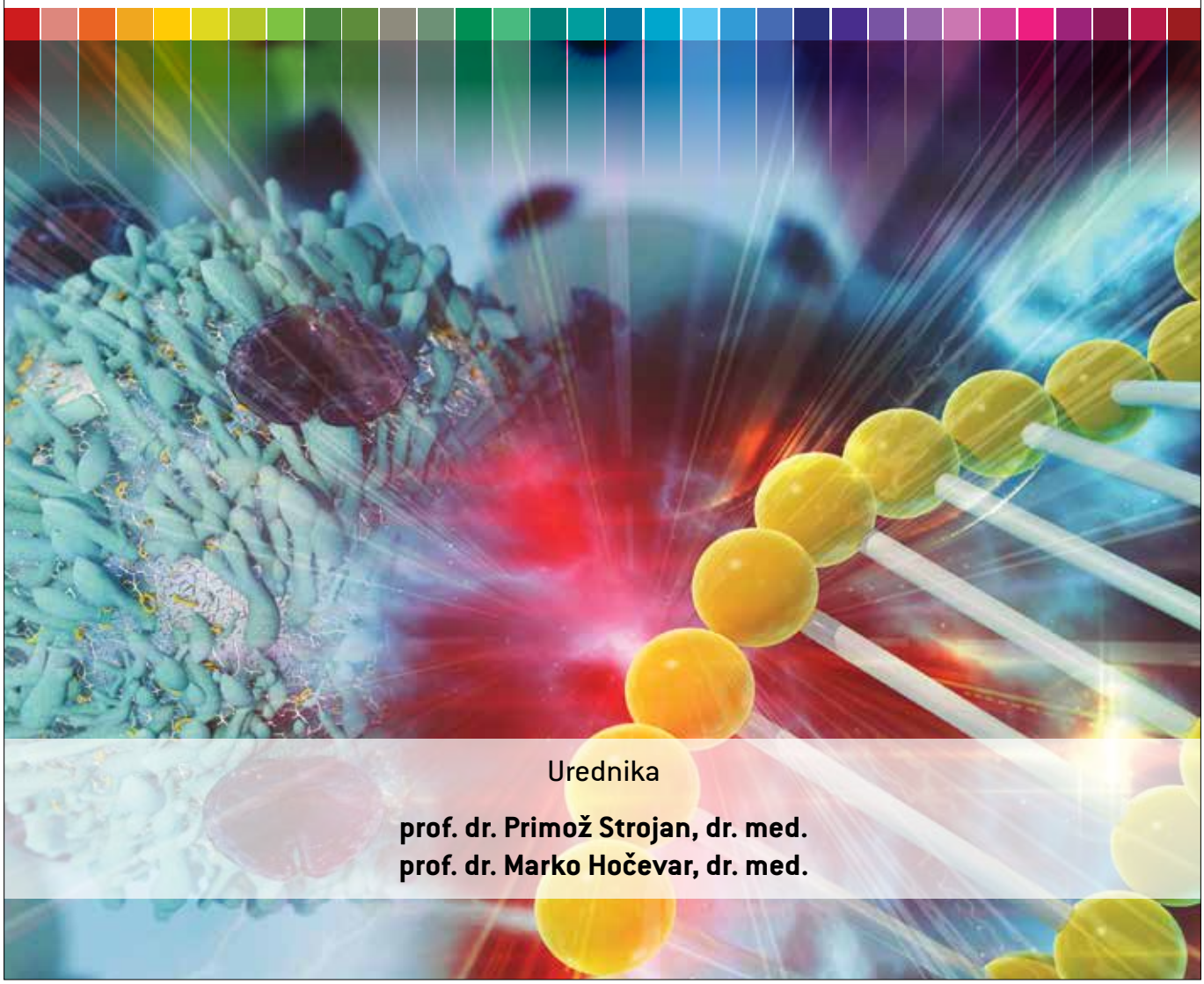
Onkološki inštitut Ljubljana, 2024, 179 str., ISBN 9789617029758, COBISS.SI-ID 174963459
Dostopno tudi na spletni povezavi: https://www.onko-i.si/ucbenik-klinicno-raziskovanje-v-onkologiji

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana je izdal učbenik Onkologija, ki ponuja celovit vpogled v področje onkologije: od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Izdan je v elektronski obliki (pdf format). Do njega lahko študentje obeh slovenskih medicinskih fakultet in drugi zainteresirani dostopajo brezplačno na spletni povezavi:

https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

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 objav

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljeni 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 slovenščini 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 **vancouvrski način citiranja.**

Pravila vancuvrskega 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 BRCA 1 and BRCA 2 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, objavljem 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 dojk. 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 dojk. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kanceološko 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.

- Krajc M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojk v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.

- slovarji

- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33nd 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, Strojan 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 izvirnosti 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, izvirnosti, 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 plagiatorstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzenstvo 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 recenzijskem 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.

Posodobljeno 18.4.2023

Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

1 – THE EDITORIAL POLICY

The double-blind peer-reviewed Slovenian Journal of Oncology - Onkologija is published 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 into English.

With the aim of facilitating a rapid communication 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.

Ethical Standards

The editorial board of the journal acts in accordance with the applicable guidelines and recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the World Association of Medical Editors (WAME), and the Open Access Scholarly Publishers Association in collaboration with Directory of Open Access Journals (DOAJ), COPE, and WAME. These guidelines and recommendations define the mutual roles of all the participants in the publication process, i.e. the authors, editors and editorial board, reviewers, and the publisher.

Open access and copyright policy

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. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (https://revijaonkologija.si/) and Institute of Oncology Ljubljana's website (www.onko-i.si/onkologija/). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

The Onkologija journal supports open access to research data. Open data has valuable potential for continued use and allows research findings to be verified and reproduced. Authors are encouraged to publish their research data, but the decision is up to every author. The journal's editorial board encourages and allows storing of data in the DIRROS repository while providing authors with technical support. Authors retain copyright to their research data.

Nevertheless, authors may, at their own discretion, choose any other suitable repository to publish their data. A comprehensive list of repositories is available on the Registry of Research Data Repositories website (www.re3data.org). If an author does not wish to publish their data in a repository, but this data is required to verify the findings, the author must provide this data when submitting their paper to the editorial board. Authors who use existing data sources in their research are required to cite them properly.

Payment of authors and publication charges

Authors receive no payment for the publication of their articles. There are no publication fees charged to the authors.

2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Manuscripts should be written in the Slovene language. The title, abstract, and keywords of a manuscript must also be provided in the English language. The texts are to be submitted in .DOC, .DOCX, or .ODT format.

Specification of the manuscript typology

The journal Onkologija publishes original scientific articles, review articles, professional articles, guidelines, case reports, and event reports.

The editorial board classifies a manuscript according to the applicable typology in the COBISS system (accessible at http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_eng.pdf). The typology can be proposed by the author; however, the final decision is made by the editor in chief.

Typology of documents/works for bibliography management in the COBISS system:

1.01 Original scientific article

An original scientific article is the first-time publication of original study results that allows for the study to be reproduced and the findings re-examined. As a rule, the article is to be organized either according to the IMRaD scheme for experimental studies, or in a descriptive manner when dealing with descriptive areas of science.

1.02 Review article

A review article is an overview of the most current works covering a specific subject area, or works by an individual researcher or group of researchers that is aimed at summarizing, analysing, evaluating, or synthesizing previously published information. A review article is aimed at providing new syntheses which also incorporate the results of the author's own research. In the preparation of a review article, the author can make use of international standards to present the results of the literature review they have conducted (e.g. PRISMA).

1.03 Short scientific article

A short scientific article is an original scientific article that may omit certain elements of the IMRaD scheme, providing a brief summary on the findings of either a completed original study or a work still in progress. Also falling into this category are brief reviews and previously published works with the characteristics of a short scientific article.

1.04 Professional article

A professional article presents already known data, drawing emphasis on the applicability of the results from original studies and the communication of knowledge.

Title page

The title page is the front page of a manuscript. It can exceed the length of a single page if so required.

The title page must include the title, authors, abstract, and keywords provided in the Slovene and English languages.

Title

A concise and informative title must be provided in the Slovene and English languages. Should the title exceed 100 characters, a short title must be provided, limited to 100 characters including spaces.

Authorship

The manuscript must include the names of the authors, accurately providing their academic and professional titles and the complete address of the affiliated institution, institute, or clinic where the manuscript was drawn up. The contact information of the corresponding author must also be provided (phone number, email address, and physical address).

If two or more authors are given, the authors are obliged to specify each author's contribution to the manuscript, as is specified in the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The authors have to meet the following authorship criteria:

- Contribute to the conception and design or the analysis and interpretation of data;
- ntellectually conceive or critically review the manuscript;
- Agree on the final version of the manuscript;
- Take responsibility for the credibility of the manuscript.

Abstract

All scientific and professional articles must be equipped with an abstract. The abstract is written by the author themselves. The abstract should be placed on the front page, between the title and the text. It must not exceed the length of 250 words, and should be written in third person. It should be understandable on its own without the reader having to read the entire article. As a rule, the abstract should be structured as a single paragraph; only in exceptional cases may it comprise more than one paragraph. In the manuscript, the Slovene abstract must be followed by an English abstract. The author should provide the translation themselves.

The abstract summarizes the essence of the manuscript, specifies the aims and objectives, and describes the methods used, research techniques, and scientific approach. The crucial study results addressing the research problem and purpose of the study must be described. In quantitative studies, the result value and level of statistical significance must also be included. Only conclusions based on the data obtained in the study may be presented. The applicability of the findings also has to be clarified, along with the importance of further research required for a better understanding of the research problem. Positive and negative findings should be presented to the same extent.

Keywords

The abstract must be followed by keywords (up to six) signifying the content of the work. The keywords should be simple expressions (words and phrases) in the nominative singular case, and should be provided in the Slovene and English languages.

Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited statement. References in the text, images, and tables should be provided in parentheses with Arabic numerals ((1), (2, 3), or (4-7)). References that only appear in tables and images must be enumerated according to the order in which they appear in the text. Not to be included as references are abstracts and personal agreements (the latter can be mentioned in the text). A list of the literature cited should be appended at the end of the manuscript.

The journal Onkologija follows the Vancouver referencing style.

The names of all the authors must be provided. If there are more than six authors, reference the first six authors and abbreviate the remaining authors to et al. Electronic links must be checked.

Examples of literature referencing:

Example for a book:

- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Mahy BWJ.A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997.

Example for a book where the author is an organization:

- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2005.

Example for a chapter in a book:

- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, urednik. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32–6.

Example for a journal article:

- 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: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. Globe 1998; 2: 8–10.

Example for a journal article where the author is an organization:

- 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.

Example for an article from a journal supplement with a volume and number:

- 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(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- 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.

Example for master's theses, doctoral dissertations, and Prešeren awards:

- Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Trans-

parency of Health Research [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2016 s spletne strani: http://www.equator-network.org/.

- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15.7.2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Example for research data:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/. DOI:10.17898/ADP_KAJEN06_V1

Tables

Tables should adequately accompany the manuscript. They must be compiled in either Excel or Word. They must consist of rows and columns intersecting in cells. Enumerate them according to the order in which they appear, with each table referenced in the text. A table must be equipped with a concise title. A table key should provide all the acronyms, abbreviations, and non-standard values appearing in the table.

Images, illustrations, and photographs

Images must be professionally created and provided in separate files of the best possible quality. Their location in the text must be clearly marked.

Letters, numbers, or symbols used in the images must be clear, unified, and large enough to be readable in a downsized image. Handwriting in images is impermissible.

Each image must be referenced in the text. The text accompanying the image must include the title of the image, and an explanation of its content. The image should be understandable without the accompanying text. All abbreviations used in the image must be explained. The use of abbreviations in the accompanying text is not allowed. Accompanying texts should be included at the location of the image in the text.

For photographs disclosing a patient's identity, provide an informed consent signed by the patient.

Units of measure

Units of measure must be in accordance with the International System of Units (SI).

Acronyms and abbreviations

Avoid using acronyms and abbreviations, with the exception of international symbols for units of measure. The title and abstract must not include acronyms. In the first occurrence of an expression that is to be substituted with an acronym, the full form should be provided, followed by the acronym enclosed in parentheses. In the text that follows, use the acronym instead of the full expression.

3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The corresponding author must submit the manuscript electronically using the Open Journal System (OJS) available at: https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions.

The authors should adhere to the accepted guidelines and fill in all the sections given. To maintain the anonymity of the review process, the author shall be obliged to submit the manuscript in e-form via the web system of the journal in two separate files:

1. Title page that includes:

- title of the article;
- authors in the order in which they must be listed in the article;
- complete information about all authors (surname, name, level of education, habilitation title, employment, e-address) and information about the correspondence author.

2. Text of the manuscript

is anonymised and includes the title (without mentioning any authors and contact information), extract, key words, text of the article in the prescribed structure, and source literature. If the article also includes illustrative material (images, photos, illustrations, etc.), we kindly ask the authors to submit each piece separately. Their location in the text should be clearly marked.

Further, the authors must also submit a **form with the following statements:** Authorship and originality statement, Copyright and license statement, Conflicts of interest statement, Funding, Statement on the potential risk to human or animal research subjects, Acknowledgments. The statements must be signed by all authors. Forms with the statements are available at https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions/.

Prior to their publication, all works undergo a double-blind peer review process organized independently by the editorial team.

Editorial decisions about a manuscript are based on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. The journal has an obligation to its readers and patients to ensure that the research published is accurate and that it adheres to the highest ethical standards.

The peer reviewing process plays an essential role in the editorial board's decisions, and is indispensable in ensuring the professionality and quality of an article. The professional opinion of a peer reviewer helps an editor decide on the publication, and provides the author with feedback.

Based on their objectivity and scientific knowledge, peer reviewers are carefully selected by editors to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of a written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript, and to identify and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, citation manipulation, and data falsification or fabrication. In the process of identifying and dealing with allegations of research misconduct, the journal, editors, and reviewers abide by COPE's guidelines.

The identities of the reviewer and the author remain undisclosed to each other throughout the review process.

After the peer review, the manuscript is returned to the author for correction approval, consideration, and the preparation of a clean copy. The author is obliged to review the improvements, take them into consideration to the largest extent possible, and amend the article within a deadline set by the editors. Should the author fail to return the article within the set deadline, the article shall be rejected. If the author does not take into account any of the proposed improvements, they must provide in writing the reasons for having done so.

The editors send the clean copy to a proofreader.

After the review, the text is formatted by a designer. The author receives the first print and is requested to identify any typing errors. The corrections are to be returned within three days; otherwise, the editors shall deem that the author agrees with the first print.

Updated on May 6, 2020

APREPITANT TEVA
125 mg in 80 mg trde kapsule

Preprečevanje navzee in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.[1]

1 SmPC Aprepitant Teva, marec 2023

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Aprepitant Teva

IME ZDRAVILA: Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg trde kapsule. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena kapsula zdravila Aprepitant Teva 125 mg vsebuje 125 mg aprepitanta. Ena kapsula zdravila Aprepitant Teva 80 mg vsebuje 80 mg aprepitanta. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje navzee in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Aprepitant Teva 125 mg in 80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja. **POVZETEK ODMERJANJA IN NAČINA UPORABE:** Odmerjanje *Odrasli* Aprepitant se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje kortikosteroid in antagonist serotoninskih 5-HT_3-receptorjev. Priporočeni odmerek je 125 mg peroralno enkrat na dan eno uro pred pričetkom kemoterapije 1. dan ter 80 mg peroralno enkrat na dan 2. in 3. dan zjutraj. *Pediatrična populacija Mladostniki (stari od 12 do 17 let)* Aprepitant se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje antagonist 5-HT_3-receptorjev. Priporočeni odmerek aprepitanta, v obliki kapsul, je 125 mg peroralno 1. dan in 80 mg peroralno 2. in 3. dan. Način uporabe Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Zdravilo Aprepitant Teva se lahko jemlje s hrano ali brez. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Sočasna uporaba s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom. **POVZETEK OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter Pri teh bolnikih je treba aprepitant uporabljati previdno. Interakcije s CYP3A4 Aprepitant je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo učinkovine, ki se dajejo peroralno in se primarno presnavljajo s CYP3A4 ter imajo ozko terapevtsko okno, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin. Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija povzroči povečanje toksičnega učinka. Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9) Pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z varfarinom, je treba internacionalno normalizirano razmerje (INR - *International Normalised Ratio*) skrbno spremljati med zdravljenjem z aprepitantom in še 14 dni po vsakem 3-dnevnem ciklusu zdravljenja z aprepitantom. Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi Med jemanjem aprepitanta in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Pomožne snovi: *Saharoza* Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. *Natrij* To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Aprepitant (v odmerku 125 mg in 80 mg) je substrat, zmerni zaviralec in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z aprepitantom je CYP3A4 inhibiran. Po koncu zdravljenja aprepitant povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije. Zdi se, da aprepitant ne interagira s P-glikoproteinskim prenašalcem, na kar kaže odstotnost medsebojnega delovanja z digoksinom. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Varnostne značilnosti aprepitanta so ocenili pri približno 6.500 odraslih v več kot 50 študijah ter 184 otrocih in mladostnikih v 2 ključnih pediatričnih kliničnih preskušanjih. Pogosti neželeni učinki: zmanjšan apetit, glavobol, kolcanje, zaprtje, dispepsija, utrujenost in povišanje vrednosti ALT. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA** H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemska. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 23.03.2023

Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: februar 2024. APR-SI-00002
Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani Centralne baze zdravil (www.cbz.si) ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si.

DOVOLI SI VERJETI

Lynparza®
olaparib
tablete 100 mg
tablete 150 mg

*Prvi in edini zaviralec PARP odobren za 5 različnih lokalizacij tumorjev[1-5]**

RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovalega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo *gena BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).[1-3, 5]

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvega reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.[1-4]

RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojk.[1-2, 4]

RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.[1-4]

RAK ENDOMETRIJA

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija v kombinaciji z durvalumabom za bolnice, ki nimajo okvare popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.[1-4,*]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete / LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, **1L** – v prvem redu zdravljenja, **2L** – v drugem redu zdravljenja,
HRD – pomanjkanje homologne rekombinacije, **KORP** – na kastracijo odporen rak prostate
*Zdravili Lynparza in durvalumab za zdravljenje raka endometrija še nista razvrščeni na listo zdravil ZZZS

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.
INDIKACIJE: Rak jajčnikov: 1) *zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za*:
• vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.
• vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelijskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.
2) *zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:*
• vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomsko nestabilnostjo.
Rak dojk: *zdravilo Lynparza je indicirano kot:*
• monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojk z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo.
• monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za hormonsko zdravljenje.
Adenokarcinom trebušne slinavke: zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije.
Rak prostate: *zdravilo Lynparza je indicirano:*
• kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravilo.
• v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.
Rak endometrija: Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki nimajo okvare popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.
ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočeni odmerek zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 300 mg (dve 150 mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 600 mg. 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralec aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dajati s 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija brez okvare MMR (pMMR), ki jim bolezen ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je odmerek durvalumaba 1500 mg na 4 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovalega raka jajčnikov z mutacijo gena BRCA in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk je prporočljivo, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leto ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, raka dojk, adenokarcinoma trebušne slinavke,raka prostate in napredovalega ali ponovljenega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk ni. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti obojestransko orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatkov o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni. Če je zdravilo uporabljeno v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovalega ali ponovljenegaraka endometrija, ki nima okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Glejte informacije o zdravilu za durvalumab. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA* in/ali genomsko nestabilnost morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genomsko testiranje ni potrebno. Pri zdravljenju v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovalega ali ponovljenega raka endometrija, ki nima okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je pred uvedbo zdravljenja treba z validiranim testom potrditi, da ima bolnica stanje tumorja brez okvare MMR (pMMR). Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje ne glede na obroke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Hematološki toksični učinki:* Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevtropenije, trombocitopenije in limfopenije. Če je bilo zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA) in/ali o avtoimunski hemolitični anemiji (AIHA). Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematoloških toksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvisen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. Če je PRCA ali AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza in durvalumabom prenehati. *Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML):* Celokupna pojavnost MDS/AML je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemali monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja, < 1,5 %, z večjo pojavnostjo pri bolnicah z *BRCA*m, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in so jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnico napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. *Venski trombembolični dogodki:* Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih trombemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega doslednega kliničnega vzorca. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejemali tudi androgeno deprivacijsko zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati. *Pnevmonitis:* V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predispozicijski dejavniki. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. *Hepatotoksičnost:* Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na razvoj hepatotoksičnosti, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja, kot je klinično primerno. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci tega izoencima ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkinega soka. Prav tako olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi do močnimi induktorji tega izoencima, ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olapariborn prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. *In vitro* so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalca beljakovine. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z olapariborn. *In vitro* olaparib zavira efluksni prenašaleca P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. *In vitro* olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom, vendar klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso opazili. **NEŽELENI UČINKI:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov, v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom pri raku prostate, ali v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za raka endometrija, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku. *Zelo pogosti neželeni učinki:* anemija, nevtropenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispepsija in utrujenost (vključno z astenijo). *Pogosti neželeni učinki:* limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaj, zvišanje kreatinina v krvi in venska trombembolija. Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Lynparza v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, so se v večjo pogostnostjo pojavili neželeni učinki: trombocitopenija in izpuščaj (zelo pogosti) ter preobčutljivost (pogosti). Ugotovili so tudi dodatni neželeni učinek čiste aplazije rdečih krvnih celic. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dodatni nehormonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisliti o dveh nehormonskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tudi partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme. **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 12.8.2024 (SI-4324) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 12.8.2024, **2.** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca, dostopano 1.9.2024, **3.** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula, dostopano 1.9.2024, **4.** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna, dostopano 1.9.2024, **5.** https://www.ema.europa.eu/en/news/lynparza-recommended-approval-ovarian-cancer, dostopano 1.9.2024

AstraZeneca
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, tel: 01/51 35 600

Samo za strokovno javnost. Datum priprave gradiva: september 2024 SI-4341

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m2 telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m2. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitev 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 ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, 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 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

SI-ERB-00006; 01/2024

Prelomnica v zdravljenju **EGFRm+ raka pljuč**

TAGRISSO®
osimertinib

Lokalno napredovali ali metastatski NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije

38,6 vs **31,8**

mesecev mediana OS

za zdravilo Tagrisso v primerjavi z gefitinibom/erlotinibom v raziskavi FLAURA;

ROg = 0,80 (95 % IZ: 0,64, 1; p=0,46)[1*]

Resektabilni NSCLC (stadiji IB-IIIA), katerega EGFR ima Del19 ali L858R

51 %

zmanjšana verjetnost za smrt

v primerjavi s placebom v celokupni populaciji[2]

ROg = 0,49 (95 % IZ: 0,34, 0,70; p<0.001)[2]

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) delecije 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. Zdravilo Tagrisso je indicirano v kombinaciji s: pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki imajo tumorje z delecijo eksona 19 EGFR ali substitucijsko mutacijo eksona 21 (L858R) EGFR. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravili za zdravljenje raka. Pri odločanju o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacije EGFR (v vzorcih tumorja pri adjuvantnem zdravljenju in v vzorcih tumorja ali plazme pri lokalno napredovalem ali metastatskem raku) z uporabo validirane testne metode. Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravilo jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenja, 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 odmerek zdravila Tagrisso, ga mora vzeti, razen če je do naslednjega odmerka že manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Med uporabo s pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine je priporočeni odmerek zdravila Tagrisso 80 mg osimertiniba enkrat na dan. 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 odmerek 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. Odmerek pemetrekseda, cisplatina ali karboplatina je treba prilagoditi v skladu z navodili v ustreznih povzetkih glavnih značilnosti zdravil. Cisplatin in/ali karboplatin je treba uporabljati do 4 cikle. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Šentjanževke se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločanju o uporabi zdravila TAGRISSO za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja ali če je zdravilo TAGRISSO uporabljeno v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine za prvo linijo zdravljenj je pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (delecije 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 odločanju o uporabi zdravila Tagrisso za zdravljenje lokalno napredovalega 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. Določitev prisotne 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 preiskavah 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 bolezni pljuč (IBP) ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 4,0 % od 1813 bolnikov, ki so v študijah ADAURA, FLAURA, FLAURA2 in AURA prejemali zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalega ali metastatskega raka so poročali o sedmih smrtnih primerih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtnih primerih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 11,2 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 2,3 % in pri neazijskih bolnikih 2,7 %. O IBP ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 3,3 % od 276 bolnikov, ki so v študiji FLAURA2 prejemali zdravilo TAGRISSO v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine; ti učinki so bili s smrtnim izidom pri 0,4 % (n = 1). Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 14,9 % in pri neazijskih bolnikih 1,7 %; v skupini s kombinacijo v študiji FLAURA2 ni imel IBP noben bolnik nejaponske azijske etnične pripadnosti. Mediani čas od prvega odmerka do pojava IBP ali njej podobnih neželenih učinkov podobnih IBP je bil 161 dni. 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. Hudi kožni neželeni učinki (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions): V povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISSO so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS), s kategorijo pogostnosti redko in o primerih toksične epidermalne nekrolize (TEN) s kategorijo pogostnosti neznano. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi SJS in TEN. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SJS ali TEN, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSO prekiniti. Če se diagnosticira SJS ali TEN se mora zdravljenje z zdravilom TAGRISSO nemudoma ukiniti. 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, FLAURA2 ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma, povezanih s QTc. Uporabi zdravila Tagrisso 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, elektrolitskimi motnjami in prejemnikih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki se 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 manjšem odmerku. Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Tagrisso, če se bolniku pojavi podaljšanje intervala QTc v kombinaciji s čimer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Spremembe v krčljivosti srca: V kliničnih preskušanjih se je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF "left ventricular ejection fraction") za ≥ 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 4,2 % (65/1557) bolnikov, zdravljenih z monoterapijo z zdravilom TAGRISSO, ki so imeli LVEF izmerjen izhodiščno in vsaj še enkrat med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki prizadenejo LVEF, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca. vključno z ocenjevanjem LVEF izhodiščno in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V s placebom nadzorovanem preskušanju adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za ≥ 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,5 % (5/335) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, in 1,5 % (5/331) bolnikov, zdravljenih s placebom. V študiji FLAURA2 se je LVEF zmanjšal za 10 odstotnih točk ali več oziroma je upadel na manj kot 50 % pri 8,0 % (21/262) bolnikov, ki so prejemali zdravilo TAGRISSO v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine ter so imeli LVEF izmerjen izhodiščno in vsaj še enkrat med obdobjem spremljanja. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študijah ADAURA, FLAURA, FLAURA2 in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečine v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specialistu oftalmologu. Aplastična anemija: V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Tagrisso 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 zdravilom Tagrisso. Pri bolnikih s potrjeno aplastično anemijo je treba zdravljenje z zdravilom Tagrisso 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 pojav neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **MEDSEBOJNO DELOVANJE 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 pretežno s CYP3A4 in CYP3A5. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da ni verjetno, da bi zaviralci CYP3A4 vplivali na izpostavljenost osimertinibu. Dodatnih katalizacijskih encimov niso odkrili. Podatki klinične farmakokinetične študije o sočasni uporabi z rifampicinom kažejo, da se je sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina) in zdravila Tagrisso priporočljivo izogniti. Izpostavljenost osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmerni induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogniti, če je mogoče. Kliničnih podatkov, ki bi omogočali priporočilo za prilagoditev odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasna uporaba šentjanževke je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in rosuvastatina ter ostalih zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od BCRP in imajo ozek terapevtski indeks, treba bolnike skrbno spremljati glede znakov spremenjenega 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 ozek terapevtski indeks (npr. digoksin, dabigatran, in aliskiren), je treba skrbno spremljati glede znakov spremenjenega prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu v času prejemanja zdravila Tagrisso. **NEŽELENI UČINKI:** Podatki iz štirih randomiziranih študij III. faze (ADAURA – adjuvantno zdravljenje, FLAURA – prva linija FLAURA in FLAURA2 (skupina z monoterapijo) in AURA3 – le druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURAex in AURA2 – druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA1 – prva linija ali več) povzemajo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1813 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 %), izpuščaj (46 %), paronihija (34 %), suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 11 % in 4. stopnje 0,2 %. Med bolniki, ki so prejemali zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odmerek zmanjšali 3,9 % bolnikom. Ukinitev uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 5,2 %. Varnost zdravila TAGRISSO v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na podlagi platine temelji na podatkih 276 bolnikov z NSCLC in pozitivno mutacijo EGFR in se sklada z varnostjo monoterapije z zdravilom TAGRISSO in znanimi varnostnimi značilnostmi pemetrekseda in kemoterapije na podlagi platine. Najpogosteje poročani neželeni učinki med uporabo zdravila TAGRISSO v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine, so bili izpuščaj (49 %), driska (43 %), zmanjšan apetit (31 %), stomatitis (31 %), paronihija (27 %) in suha koža (24 %). Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšan apetit, driska, stomatitis, izpuščaj, suha koža, paronihija, srbenje ter zmanjšano število levkocitov, limfocitov, trombocitov in nevtrofilcev. Pogosti neželeni učinki: epistaksa, intersticijska bolezen pljuč, alopecija, urtikarija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, zvišanje ravni kreatinina v krvi, zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi, zmanjšan iztisni delež levega prekata. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** Al/Al perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek. Škatle z 28 x 1 tableto (4 pretisni omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 28.06.2024. (SI-3575) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Švedska.
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.

Samo za strokovno javnost. Informacija pripravljena novembra 2024.

Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50. 2. 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. 3.Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tagrisso.

AstraZeneca

SI-4511

PRVI IN EDINI V EU ODOBREN ZAVIRALEC PD-(L)1 ZA ZDRAVLJENJE RAKA V OBLIKI PODKOŽNE INJEKCIJE[1,2]

TECENTRIQ® SC
subkutani atezolizumab

Možnost hitrejšega odmerjanja atezolizumaba za vas in vaše bolnike[2]

Zdravilo TECENTRIQ SC je zdaj v EU odobreno **v vseh indikacijah** za intravensko zdravilo TECENTRIQ, med drugim za nekatere vrste pljučnega raka, raka jeter, mehurja in dojke[2]

Zdravilo TECENTRIQ SC nudi prednosti za bolnike, zdravstvene delavce/ negovalce in celoten zdravstveni sistem[2–6]

Bolniki

Bolnikom omogoča, da prejmejo zdravljenje v približno 7 minutah, za večino injekcij se porabi od **4 do 8 minut**, medtem ko intravensko dajanje zdravila TECENTRIQ traja od 30 do 60 minut[2,3]

Zdravstveni delavci

Večina zdravstvenih delavcev (75–90 %) je menila, da lahko zdravilo TECENTRIQ SC osebju **prihrani čas**, da je **priročno**, bili so zadovoljni z zdravljenjem,odmerjanje se jim je zdelo **preprosto**[3]

Zdravstveni sistem

Pri uporabi subkutanih farmacevtskih oblik so se pokazali **pomembni stroškovni in časovni prihranki**,[5] bolnikom pa nudijo možnosti zdravljenja **zunaj bolnišnice**[6]

Indikacija še ni krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Reference: 1. Roche (2024). NASLOV: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2024-01-16 (datum dostopa: januar 2024). 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf. 3. Burotto M et al. Presented at ESMO 2023, Madrid, Spain, 20–24 October 2023 (Poster 1447). 4. Burotto M et al. Ann Oncol 2023;34(8):693–702. 5. McCloskey C et al. Pharmacoecon Open. 2022;23:1–34. 6. Bittner B et al. 2018;32(5):425–440

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg/1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (v nadaljevanju 840 mg in 1200 mg i.v.) in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje (v nadaljevanju 1875 mg s.c.)
Kakovostna in količinska sestava: 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba.1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki: so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in kateriih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 5 %. Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, kateriih tumorji izražajo PD-L1 na ≥ 50 % tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Napredovali NDRP: Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na ≥ 50 % TC ali ≥ 10 % imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. Drobnocelični rak pljuč (DRP): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. Trojno negativni rak dojk (TNRD): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 1 % in predhodno še niso prejemali kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Hepatocelularni karcinom (HCC): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejemali sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje. Odmerjanje: 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne, kot je navedeno v celotnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila Tecentriq. 1875 mg s.c.: priporočeni odmerek je 1875 mg, dan na tri tedne, kot je navedeno v celotnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila Tecentriq. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. *Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:* odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. *Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe* glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. Način uporabe: Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. 840 in 1200 mg i.v.: intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. 1875 mg s.c.: zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab 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. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa. V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opažali miastenijski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč, in parezo obraza. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitis. V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. Imunsko pogojeni nefritis: Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miozitis. Z infundiranjem povezane reakcije: pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom. Pri bolnikih, ki so prejemali atezolizumab, so poročali o imunsko pogojenih hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Uporabo atezolizumaba je treba odložiti pri bolnikih s sumom na SJS ali TEN. Pri potrjenem SJS ali TEN je treba trajno prenehati z uporabo atezolizumaba. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje, vključno s perikarditisom, perikardialnim izlivom in tamponado srca. Pri sumu na perikarditis 1. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in se tako posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Pri sumu na perikardialne motnje ≥ 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, uvesti takojšnje zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je postavljena diagnoza perikardialne motnje, je treba v primeru perikardialnih motenj ≥ 2. stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Pri bolnikih, ki so prejemali atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi, vključno s smrtnimi primeri. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Kartica za bolnika: Zdravnik, ki predpише zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** *Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji:* najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaj, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. *Varnost atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:* najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so bili anemija, nevtropenija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaj, diareja, trombocitopenija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija: 4.0/24**

Roche

Samo za strokovno javnost.
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, Ljubljana.

M-SI-00001267(v1.0) | Datum priprave informacije: september 2024.

▼ **TIBSOVO®** 250 mg filmsko obložene tablete:

PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE ZA VEČJO KORIST

Pri predhodno zdravljenih bolnikih s holangiokarcinomom (CCA) in prisotno mutacijo IDH1 R132 Tibsovo (ivosidenib) omogoča:

- podaljšanje mPFS v primerjavi s placebom in 63-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt (p<0,0001)[1]
- dvakrat daljši mOS v primerjavi s placebom in 51-% zmanjšanje tveganja za smrt (p<0,001; RPSFT-prilagojeni)[2]
- obvladljiv profil varnosti.[1-3]

Omogočite svojim bolnikom s CCA in prisotno mutacijo IDH1 R132 TARČNO ZDRAVLJENJE z zdravilom TIBSOVO®

▼ 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.

1. Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020;21:796-807. 2. Zhu AX et al. JAMA Oncol. 2021;7:1669-1677. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete, december 2023.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Tibsovo 250 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA*: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE*:** V kombinaciji z azacitidinom za zdravljenje odraslih bolnikov z novoodkrito akutno mieloično levkemijo (AML) s prisotno mutacijo izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) R132, ki niso primerni za standardno indukcijsko kemoterapijo. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom (CCA) s prisotno mutacijo IDH1 R132, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno predhodno linijo sistemske terapije. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*:** Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Bolniki morajo imeti pred začetkom jemanja zdravila Tibsovo z ustreznim diagnostičnim testom potrjeno mutacijo IDH1 R132. Pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem je treba posneti EKG in oceniti celotno krvno sliko in biokemijske izvide krvi. Interval QT, popravljen glede na srčni utrip (QTc), mora biti pred uvedbo zdravljenja manj kot 450 ms. Priporočeni odmerek pri AML: 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat na dan. Ivosidenib je treba začeti na 1. dan 1. cikla zdravljenja v kombinaciji z azacitidinom v odmerku 75 mg/m² telesne površine, intravensko ali subkutano, enkrat dnevno na 1. do 7. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Priporočljivo je, da bolniki prejmejo vsaj 6 ciklov zdravljenja. Priporočeni odmerek pri holangiokarcinomu: 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat na dan. Bolniki 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet ne smejo uživati hrane. Priporočene so prilagoditve odmerka pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4 in za obvladovanje diferenciacijskega sindroma, levkocitoze, podaljšanja intervala QTc ter neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 ali dagibatranom (glejte Interakcije), prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT, nenadna smrt ali polimorfna ventrikularna aritmija v družinski anamnezi, interval QT/QTc > 500 ms ne glede na metodo popravka. **OPOZORILA*:** Sindrom diferenciacije pri bolnikih z AML: Brez zdravljenja je sindrom diferenciacije lahko življenje ogrožajoč ali smrten. Bolniki morajo biti obveščeni o znakih in simptomih sindroma diferenciacije. Treba jim je svetovati, naj se ob pojavu le-teh takoj posvetujejo z zdravnikom ter naj imajo vedno pri sebi opozorilno kartico za bolnika. Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če hudi znaki/simptomi vztrajajo več kot 48 ur po uvedbi sistemskih kortikosteroidov. Podaljšanje intervala QTc: Nepravilnosti je treba obravnavati takoj. V primeru značilne simptomatike je treba posneti EKG, kot je to klinično indicirano. V primeru hudega bruhanja in/ali driske je treba oceniti nepravilnosti serumskih elektrolitov. Bolnike je treba obvestiti o tveganju za podaljšanje intervala QT, njegovih znakih in simptomih (palpitacije, omotica, sinkopa ali celo srčni zastoj) in jim svetovati da takoj obvestijo zdravnika, če se ti pojavijo. Pri zdravljenju bolnikov je potrebna previdnost in pozorno spremljanje glede podaljšanja intervala QTc, če ni mogoča uporaba drugega ustreznega zdravljenja namesto zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, ali zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4. Pozorno je treba spremljati bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami oz. če je za obvladovanje znakov/simptomov sindroma diferenciacije klinično indicirano dajanje furosemida. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti, če bolniki razvijejo podaljšanje intervala QTc z znaki ali simptomi življenje ogrožajoče aritmije. Ivosidenib je treba pri bolnikih, ki imajo znižane vrednosti albumina oz. imajo majhno telesno maso, uporabljati s previdnostjo. Huda ledvična okvara: previdnost pri uporabi in skrbno spremljanje. Jetrna okvara: zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno in s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) in to skupino bolnikov je treba skrbno spremljati. Zdravilo Tibsovo je treba pri bolnikih z blago jetrno okvaro uporabljati previdno (Child-Pugh razred A). Pomožne snovi: vsebuje laktozo in natrij (v bistvu ‚brez natrija'). **INTERAKCIJE*:** Kontraindicirano: močni induktorji encima CYP3A4; dabigatran. Ni priporočljivo: zmerni ali močni zaviralci CYP3A4; zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc; substrati OAT3 ali OATP1B1/1B3; substrati CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom, ali substrati CYP2C19; itrakonazol ali ketokonazol; substrati UGT. Previdnostni ukrepi: hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*. NOSEČNOST*:** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE*:** Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **KONTRACEPCIJA*:** Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo opraviti test nosečnosti ter se morajo med zdravljenjem izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Blag vpliv. Utrujenost in omotico je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. **NEŽELENI UČINKI*: Pri AML:** Zelo pogosti: sindrom diferenciacije, levkocitoza, trombocitopenija, nevtropenija, nespečnost, glavobol, omotica, bruhanje, bolečina v okončinah, artralgija, bolečina v hrbtu, podaljšanje intervala QT. Pogosti: levkopenija, periferna nevropatija, orofaringealna bolečina. **Pri CCA:** Zelo pogosti: anemija, zmanjšan apetit, periferna nevropatija, glavobol, ascites, diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, izpuščaj, utrujenost, zvišanje aspartat aminotransferaze, zvišanje bilirubina. Pogosti: holestatična zlatenica, hiperbilirubinemija, padec, podaljšanje intervala QT, zvišanje alanin aminotransferaze, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Ni na voljo specifičnega antidota. Bolnike je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno nego. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** Ivosidenib je zaviralec mutiranega encima IDH1. Mutirana oblika IDH1 pretvarja alfa-ketoglutarat (α-KG) v 2-hidroksiglutarat (2-HG), ki blokira celično diferenciacijo in spodbuja tumorigenezo tako pri hematoloških kot pri nehematoloških malignih boleznih. Mehanizem delovanja ivosideniba pri posameznih indikacijah še ni povsem pojasnjen, razen sposobnosti zaviranja 2-HG in obnavljanja celične diferenciacije. **PAKIRANJE*:** Pakiranje vsebuje 60 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA: Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: december 2023. Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, 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. Navodilo za uporabo v slovenskem jeziku je priloženo ovojnini skupaj z opozorilno kartico za bolnika. Opozorilna kartica je namenjena bolnikom z AML, ki jim je bilo predpisano zdravilo Tibsovo, da zagotovi dodatne informacije glede pomembnega ugotovljenega tveganja sindroma diferenciacije (objavljena je tudi na spletni strani JAZMP: http://www.jazmp.si/dokumenti/). Informacije o zdravilu v slovenskem jeziku so dostopne na uradni spletni strani http://www.cbz.si"www.cbz.si. Na voljo so tudi na https://servier-pro.si/.

▼ TIBSOVO®
250 mg filmsko obložene tablete
(ivosidenib)

SERVIER
moved by you

TIB AD1 C2 2023-24. Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: maj 2024.

ZASNOVANO, DA TRAJA

Kombinacija dveh zaviralcev kontrolnih točk bolnikom omogoča najpomembnejše: čas

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab)

Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba. Zdravilo je na voljo v viali s 4 ml koncentrata (40 mg nivolumaba), 10 ml koncentrata (100 mg nivolumaba) ali 24 ml koncentrata (240 mg nivolumaba). **INDIKACIJE: v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let); **v monoterapiji** za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov (≥ 12 let) z melanomom v stadiju IIB ali IIC ali z melanomom, ki se je razširil na bezgavke, ali z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi, za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) po predhodni kemoterapiji pri odraslih, za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) po predhodnem zdravljenju pri odraslih, za zdravljenje odraslih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL) po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) in zdravljenju z brentuksimabom vedotinom, za zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN) pri odraslih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine, za zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, za adjuvantno zdravljenje odraslih z mišično invazivnim urotelijskim karcinomom (MIUC) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, pri katerih obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma, za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika (OSCC) pri odraslih po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine, za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom požiralnika (OC) ali ezofagogastričnega stika (GEJC) z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji; **v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK; **v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine** za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih z ekspresijo PD-L1 ≥ 1 %; **v kombinaciji z ipilimumabom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim malignim mezoteliomom plevre (MPM), za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji s kabozantinibom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (RCC); **v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom; **v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine** za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, za prvo linijo zdravljenja odraslih s HER-2 negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ) ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombinirano pozitivno oceno (CPS) ≥ 5. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Opdivo temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. Odmerjanje: *Opdivo v monoterapiji: Melanom (napredovali melanom ali adjuvantno zdravljenje):* odrasli in mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso ≥ 50 kg): 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. ali 30-min. i.v. infuzije (adjuvantno zdravljeni melanom). Mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso < 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije. *RCC in MIUC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije. *OC ali GEJC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije prvih 16 tednov in nato 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. *NSCLC, cHL, SCCHN, urotelijski karcinom, OSCC:* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije. Prosimo, glejte celotni SmPC za informacije glede menjave sheme zdravljenja. *Opdivo + ipilimumab: Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki) - odrasli in mladostniki ≥ 12 let: 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji - odrasli in mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso ≥ 50 kg): 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji - mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso < 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Opdivo + kabozantinib: RCC:* 240 mg nivolumaba/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije, v kombinaciji s 40 mg kabozantiniba peroralno 1x/dan. *Opdivo + ipilimumab + kemoterapija: NSCLC:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov in kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje s 360 mg nivolumaba i.v./3 tedne, v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Opdivo + kemoterapija: Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne, v 3 ciklih. *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 240 mg nivolumaba/2 tedna ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Adenokarcinom želodca, GEJ ali požiralnika:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine/3 tedne ali 240 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine/2 tedna. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Prva linija zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min i.v. infuzije v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom/3 tedne v do 6 ciklih, nato pa sledi nivolumab v monoterapiji 240 mg/2 tedna v obliki 30-min i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min i.v. infuzije. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev od prvega odmerka, kar od tega je prej. Trajanje zdravljenja: Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z zdravilom Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Poročali so o atipičnih odzivih. Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom/nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje/zmanjšanje odmerka zdravila Opdivo pri zdravljenju v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka in zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen SmPC. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Opdivo, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika; seznaniti jih je treba s tveganji, povezanimi z zdravljenjem. Pri uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje/zdravljenje z zdravilom Opdivo v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Kadar se Opdivo uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen SmPC. Če se zdravljenje s katerim koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. *Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC:* Če se Opdivo uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja nanašajo tudi na Opdivo. Za ukrepe v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov glejte celoten SmPC. Posebne populacije: Varnost in učinkovitost zdravila Opdivo pri mlajših od 18 let nista bili dokazani, razen pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, z melanomom. Pri bolnikih ≥ 65 let, bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba Opdivo uporabljati previdno. Način uporabe: Le za i.v. uporabo. Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-min. ali 60-min. i.v. infuzije, odvisno od odmerka, preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por 0,2—1,2 µm. Zdravilo Opdivo se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Celotni odmerek zdravila Opdivo se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% raztopino glukoze za injiciranje. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo je treba najprej aplicirati Opdivo, sledi aplikacija ipilimumaba (če je predvidena), nato pa še kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Vrednotenje statusa PD-L1: Pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom je bila pogostnost imunsko pogojenih neželenih učinkov podobna kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov veljajo tudi pri uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem. Pri kombiniranem zdravljenju so poročali tudi o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. Bolnike je treba nepretano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju/ukinitvi zdravljenja z nivolumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni kolitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluz/kri v blatu). Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. *Imunsko pogojeni hepatitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojene endokrinopatije:* Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Poročali so o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunsko pogojen. Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe nivolumaba previdno pretehtati. *Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki,* o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rabdomioliza in mielitis. V obdobju trženja so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidizma in neinfektivnega cistitisa. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali so o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov solidnih organov. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Hemofagocitno limfohistiocitozo so opazili pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji in v kombinaciji z ipilimumabom. Potrebna je previdnost. Infuzijske reakcije: V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju zdravljenja z nivolumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi: Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posamezni indikaciji, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri katerih so potrebni za bolezen specifični previdnostni ukrepi. Pri teh skupinah bolnikov je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija je treba upoštevati, da Opdivo vsebuje natrij. Nosečnost in dojenje: Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku nivolumaba. Ni znano, ali se nivolumab izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba. *Sistemska imunosupresija:* Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetki varnostnega profila (najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki). *Nivolumab:* utrujenost, mišično-skeletna bolečina, driska, izpuščaj, kašelj, navzea, srbenje, zmanjšanje apetita, artralgija, zaprtje, dispneja, bolečina v trebuhu, okužba zgornjih dihal, zvišana telesna temperatura, glavobol, anemija in bruhanje. *Nivolumab + ipilimumab (s kemoterapijo ali brez nje): zbrani podatki:* utrujenost, izpuščaj, driska, navzea, srbenje, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, kašelj, zmanjšanje apetita, bruhanje, dispneja, zaprtje, artralgija, bolečina v trebuhu, hipotiroidizem, glavobol, okužba zgornjih dihal, edem in omotica. *Pri bolnikih, ki so se zdravili z 1 mg/kg nivolumaba v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba,* so o utrujenosti, izpuščaju, driski, navzei, srbenju, zvišani telesni temperaturi in glavobolu poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih. *Pri bolnikih, ki so se zdravili s 360 mg nivolumaba v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba in kemoterapijo*, so o anemiji in nevtropeniji poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih. *Nivolumab + kemoterapija:* navzea, utrujenost, periferna nevropatija, zmanjšanje apetita, zaprtje, driska, bruhanje, stomatitis, bolečina v trebuhu, izpuščaj, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom), kašelj, srbenje in hipoalbuminemija. *Nivolumab + kabozantinib:* driska, utrujenost, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, stomatitis, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, izpuščaj, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, navzea, bolečina v trebuhu, paragevzija, okužba zgornjih dihal, kašelj, srbenje, artralgija, bruhanje, hripavost, glavobol, dispepsija, omotica, zaprtje, zvišana telesna temperatura, edem, mišični krči, dispneja, proteinurija in hipertiroidizem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** maj 2024.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (ipilimumab)

Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: 1 ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba. Zdravilo je na voljo v 10-ml viali (50 mg ipilimumaba) ali 40-ml viali (200 mg ipilimumaba). **INDIKACIJE: v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih ≥ 12 let; **v kombinaciji z nivolumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom; za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim malignim mezoteliomom plevre (MPM); za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Yervoy temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. Odmerjanje: *Yervoy v monoterapiji: Melanom:* indukcijsko zdravljenje: 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne (4 odmerki) (bolniki morajo glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na pojav novih lezij ali razrast obstoječih; vrednotenje odziva tumorja je treba izvesti šele po zaključenem indukcijskem zdravljenju). *Yervoy + nivolumab: Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki) - pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let, s telesno maso ≥ 50 kg): 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji - odrasli in mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso ≥ 50 kg): 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji - mladostniki (≥ 12 let, s telesno maso < 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Yervoy + nivolumab + kemoterapija: NSCLC:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/ 6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z 1 mg/kg ipilimumaba i.v./6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba/3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Trajanje zdravljenja: Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z zdravilom Yervoy v kombinaciji z nivolumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Pred uvedbo zdravljenja in pred aplikacijo vsakega nadaljnjega odmerka zdravila Yervoy je treba ovrednotiti teste delovanja jeter in ščitnice. Med zdravljenjem z zdravilom Yervoy je treba ovrednotiti kateri koli znak ali simptom imunsko pogojenih neželenih učinkov, vključno z drisko in kolitisom. *Trajna ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerkov:* V primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda treba zadržati odmerek ali Yervoy trajno ukiniti in uvesti zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov. Pri posameznih bolnikih bo morda potrebno še dodatno imunosupresivno zdravljenje. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede Smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka in Smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi zdravila Yervoy v kombinaciji z nivolumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila, zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. *Pediatrična populacija:* Zdravila Yervoy se pri otrocih < 12 let ne sme uporabljati. *Starejši:* O razlikah v varnosti in učinkovitosti med bolniki ≥ 65 let in bolniki < 65 let niso poročali. Pri bolnikih ≥ 75 let z RCC, zdravljenih v prvi liniji, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Pri tej skupini bolnikov odmerka ni treba posebej prilagajati. *Okvara ledvic ali jeter:* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali z blago okvaro jeter odmerka ni treba posebej prilagajati. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja vrednosti aminotransferaze ≥ 5 x ZNV ali bilirubina > 3 x ZNV, je treba Yervoy uporabljati previdno. Način uporabe: Le za i.v. uporabo. Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-min. i.v. infuzije. Yervoy se lahko daje i.v. brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml. Zdravila Yervoy se ne sme dajati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija zdravila Yervoy, nato pa še kemoterapija na isti dan (če je primerno). Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Vrednotenje statusa PD-L1: Pomembno je, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. Ipilimumab + nivolumab: Pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri kombiniranem zdravljenju so poročali o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje v kombinaciji ukiniti. Bolnike je treba nepretano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Ipilimumab je povezan z vnetnimi neželenimi učinki, ki so posledica povečane ali prekomerne imunske aktivnosti (imunsko pogojeni neželeni učinki). Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni ali življenjsko nevarni, lahko prizadenejo prebavila, jetra, kožo, živčevje, endokrine žleze ali druge organske sisteme. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je pojavila med indukcijskim obdobjem zdravljenja, vendar pa so o pojavu poročali tudi več mesecev po uporabi zadnjega odmerka ipilimumaba. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba drisko, pogostejše odvajanje blata, krvavo blato, zvišane vrednosti testov delovanja jeter, kožni izpuščaj in endokrinopatije obravnavati kot vnetne in povezane z uporabo ipilimumaba. Zgodnje odkritje in ustrezno ukrepanje sta nujna za zmanjšanje pojavnosti življenjsko nevarnih zapletov. V primeru hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda potrebno zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov z ali brez sočasnega dodatnega zdravljenja z imunosupresivi. Glede za ipilimumab specifičnih smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom glejte celoten SmPC. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z ipilimumabom ali z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka, ki se pojavi kot posledica kombiniranega zdravljenja, uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti. *Imunsko pogojeni neželeni učinki v prebavilih:* Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v prebavilih. Poročali so o smrtnih primerih zaradi perforacije v prebavilih. Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov v prebavilih, ki bi lahko kazali na pojav imunsko pogojenega kolitisa ali perforacije v prebavilih. Klinična slika lahko vključuje drisko, pogostejše odvajanje blata, bolečine v trebuhu ali hematohezijo s povišano telesno temperaturo ali brez. V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofilci. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, so se pojavili primeri okužbe/reaktivacije okužbe s citomegalovirusom. Ob pojavu driske ali kolitisa je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki. Bolnike je treba ovrednotiti glede znakov perforacije v prebavilih ali peritonitisa. *Imunsko pogojeni kolitis:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluz/kri v blatu). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na jetra:* Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. Poročali so o odpovedi jeter, ki je bila usodna. Pred vsako aplikacijo ipilimumaba je treba ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Biopsija jeter pri bolnikih z imunsko pogojeno hepatotoksičnostjo je pokazala znake akutnega vnetja (nevtrofilce, limfocite in makrofage). Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe ipilimumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom previdno pretehtati. Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih neželenih učinkov na kožo, ki bi lahko bili imunsko pogojeni. Poročali so o redkih primerih TEN (vključno s SJS), v nekaterih primerih s smrtnimi izidom. Poročali so tudi o redkih primerih reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). DRESS lahko dolgo ostane prikrit in se pojavi šele dva do osem tednov po izpostavljenosti zdravilu. Z ipilimumabom povzročeni izpuščaj in srbenje sta bila v glavnem blaga ali zmerna in sta se odzvala na simptomatsko zdravljenje. Ipilimumab + nivolumab: Poročali so o hudem izpuščaju in o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na živčevje:* Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov na živčevje. Poročali so o pojavu Guillain-Barréjevega sindroma, ki je bil usoden, ter o pojavu simptomov, podobnih miasteniji gravis. Pri bolnikih je lahko prisotna mišična oslabelost, pojavi pa se lahko tudi senzorična nevropatija. Nepojasnjeno motorično nevropatijo, mišično oslabelost ali senzorično nevropatijo, ki trajajo več kot 4 dni, je treba ovrednotiti in izključiti nevnetne vzroke, kot so napredovanje bolezni, okužbe, metabolni sindrom in sočasno uporabljena zdravila. Znake napredovale motorične nevropatije je treba obravnavati kot imunsko pogojene in ustrezno zdraviti. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojena endokrinopatija:* Ipilimumab v monoterapiji: Ipilimumab lahko povzroči vnetje organov endokrinega sistema, ki se kažejo kot hipofizitis, hipopituitarizem, insuficienca nadledvične žleze, hipotiroidizem, sladkorna bolezen tipa 1 in diabetična ketoacidoza. Bolniki imajo lahko nespecifične simptome, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Najpogostejša klinična slika vključuje glavobol in utrujenost. Simptomi lahko vključujejo tudi motnje v vidnem polju, vedenjske spremembe, motnje elektrolitov in hipotenzijo. Pri bolniku je kot vzrok simptomov treba izključiti adrenalno krizo. Bolnika je treba ovrednotiti glede prisotnosti sepse ali okužb. Če so prisotni znaki insuficience nadledvične žleze, vendar pa bolnik ni v adrenalni krizi, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah, vključno z laboratorijskimi in slikovnimi. Ipilimumab + nivolumab: Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. Infuzijska reakcija: Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom: V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki: Ipilimumab v monoterapiji: Poročali so o naslednjih, domnevno imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, eozinofiliji, zvišanju vrednosti lipaze in glomerulonefritisu, ter o iritisu, hemolitični anemiji, zvišanju vrednosti amilaze, odpovedi več organov in pljučnici; o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. Zdravljenje z ipilimumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z ipilimumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa. Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z zaviralcem PD-1 ali PD-L1: Opazili so hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri zdravljenju je potrebna previdnost. Ipilimumab + nivolumabom: O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rabdomioliza in mielitis. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali so o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s srčnimi ali srčno pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju zdravljenja z ipilimumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi: Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posamezni indikaciji, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri katerih so potrebni za bolezen specifični previdnostni ukrepi. Pri teh skupinah bolnikov je potrebna posebna previdnost. Bolniki z avtoimunsko boleznijo: Ipilimumab lahko povzroči poslabšanje osnovne bolezni ali poveča tveganje za zavrnitev presadka. Pri bolnikih s hudimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, kjer bi nadaljnja imunska aktivacija lahko ogrozila življenje bolnika, se je uporabi ipilimumaba treba izogibati. Pri drugih bolnikih s predhodno avtoimunsko boleznijo pa je ipilimumab treba uporabljati previdno, po skrbni presoji možnih tveganj in koristi pri vsakem bolniku posebej. Yervoy vsebuje natrij. Sočasna uporaba z vemurafenibom ni priporočljiva. Pri uporabi ipilimumaba po predhodni uporabi vemurafeniba je potrebna previdnost. Nosečnost in dojenje: Zdravila Yervoy ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Yervoy, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da ipilimumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ipilimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se ne presnavlja z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi. Uporabi *sistemskih kortikosteroidov* v izhodišču, pred začetkom zdravljenja z ipilimumabom, se je treba izogibati. Sistemske kortikosteroide in *druga imunosupresivna zdravila* pa se lahko uporablja po začetku zdravljenja z ipilimumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Pri uporabi *antikoagulantov* se poveča tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve. Bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z antikoagulanti, je treba skrbno nadzirati. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetki varnostnega profila (najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki). *Ipilimumab:* Uporaba ipilimumaba je bila najpogosteje povezana s pojavom neželenih učinkov zaradi povečane ali prekomerne imunske aktivnosti. Večina teh neželenih učinkov, vključno z resnimi neželenimi učinki, je minila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prekinitvi zdravljenja z ipilimumabom. Poročali o: driski, izpuščaju, srbenju, utrujenosti, slabosti, bruhanju, zmanjšanju apetita in bolečinah v trebuhu. Večinoma so bili blagi do zmerni. Zaradi pojava neželenih učinkov je bilo zdravljenje z ipilimumabom prekinjeno pri 10 % bolnikov. *Ipilimumab + nivolumab (s kemoterapijo ali brez nje): zbrani podatki:* utrujenost, izpuščaj, driska, navzea, srbenje, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, kašelj, zmanjšanje apetita, bruhanje, dispneja, zaprtje, artralgija, bolečina v trebuhu, hipotiroidizem, glavobol, okužba zgornjih dihal, edem in omotica. *Pri bolnikih, ki so se zdravili s 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba,* so o utrujenosti, izpuščaju, driski, navzei, srbenju, zvišani telesni temperaturi in glavobolu poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih. *Pri bolnikih, ki so se zdravili z 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji s 360 mg nivolumaba in kemoterapijo,* so o anemiji in nevtropeniji poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih. *Pri mladostnikih ≥ 12 let* niso poročali o novih neželenih učinkih zdravila. *Pri bolnikih ≥ 75 let z MPM* so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in delež prekinitev zdravljenja kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** marec 2024.

Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska
7356-ELR-2400202; Approval date: 7/2024

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2024-7-4132
Datum odobritve: 7/2024

Swixx BioPharma

Za več informacij se obrnite na:
Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com

Odziv, ki šteje

z zdravilom

KISPLYX® (lenvatinib).

pri sistemskem zdravljenju odraslih z napredovalim RCC

V kombinaciji s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora.

V kombinaciji z everolimusom po predhodnem enkratnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF.

RCC: karcinom ledvičnih celic; VEGF: rastni faktor vaskularnega endotelija

KISPLYX® (lenvatinib) kapsule | ODZIV, KI ŠTEJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Kisplyx 4 mg trde kapsule, Kisplyx 10 mg trde kapsule. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Kisplyx 4 mg trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata). Kisplyx 10 mg trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata). Vsebina kapsule: kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, smukec. Ovojnica kapsule: hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172). Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** indicirano za zdravljenje odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (renal cell carcinoma – RCC): v kombinaciji s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora; v kombinaciji z everolimusom po predhodnem enkratnem zdravljenju, usmerjenem v rastni faktor vaskularnega endotelija (vascular endothelial growth factor – VEGF). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil za zdravljenje raka. *Zdravilo Kisplyx v kombinaciji s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora:* Priporočeni odmerek lenvatiniba je 20 mg (dve 10-miligramski kapsuli) peroralno enkrat na dan v kombinaciji z 200 mg pembrolizumaba vsake 3 tedne ali 400 mg pembrolizumaba vsakih 6 tednov, danega v obliki 30 minutne intravenske infuzije. Dnevni odmerek lenvatiniba spreminjajte po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti. Zdravljenje z lenvatinibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Zdravljenje s pembrolizumabom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljive toksičnosti ali toliko časa, kolikor je najdaljše dovoljeno trajanje zdravljenja s pembrolizumabom. *Zdravilo Kisplyx v kombinaciji z everolimusom kot zdravljenje drugega izbora:* Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 18 mg (ena 10-miligramska kapsula in dve 4-miligramski kapsuli) peroralno v kombinaciji s 5 mg everolimusa enkrat na dan. Dnevni odmerek lenvatiniba in po potrebi tudi everolimusa spreminjajte po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti. Če bolnik pozabi vzeti odmerek lenvatiniba in ga ne more vzeti v naslednjih 12 urah, naj ta odmerek preskoči in ob običajnem času uporabe vzame naslednji odmerek. Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je klinično koristno ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. *Prilagajanje odmerka lenvatiniba in ukinitev zdravljenja z njim:* Zaradi obvladovanja neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitev odmerjanja lenvatiniba, prilagoditev odmerka ali ukinitev zdravljenja z lenvatinibom. Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če ga bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne more prenašati, je potrebna prekinitev odmerjanja lenvatiniba do izboljšanja neželenega učinka na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje. Pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka je treba uvesti najprimernejše ukrepe za medicinsko obvladovanje (tj. zdravljenje ali terapijo) navzeje, bruhanja in driske; toksičnost za prebavila je treba aktivno zdraviti, da se zmanjša tveganje za razvoj okvare ledvic ali odpovedi ledvic. Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z lenvatinibom, naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba. Pri uporabi v kombinaciji s pembrolizumabom je treba po potrebi prekiniti zdravljenje z enim ali obema zdraviloma. Po potrebi je treba prekiniti zdravljenje z lenvatinibom, zmanjšati njegov odmerek ali ukiniti zdravljenje z njim. Zdravljenje s pembrolizumabom je treba prekiniti ali ukiniti v skladu z navodili v SmPC za pembrolizumab. Zmanjšanje odmerka pembrolizumaba ni priporočljivo. Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z everolimusom, je treba zdravljenje prekiniti, zmanjšati odmerek na odmerjanje vsak drugi dan ali zdravljenje ukiniti (za priporočila glede prilagajanja odmerka pri specifičnih neželenih učinkih glejte SmPC za everolimus). Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane tako z lenvatinibom kot everolimusom, je treba odmerjanje lenvatiniba zmanjšati prej kot odmerjanje everolimusa. Vsa zdravljenja je treba prekiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), z izjemo laboratorijskih nenormalnosti, za katere sodimo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3). **POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV:** Kot kaže, bolniki, stari ≥ 65 let, bolniki, ki imajo ob začetku zdravljenja hipertenzijo, in bolniki z okvaro ledvic slabše prenašajo lenvatinib. Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic, naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 20 mg lenvatiniba na dan in pembrolizumabom ali 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa enkrat na dan, kot je indicirano, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej. *Bolniki s hipertenzijo:* Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati. *Bolniki z okvaro jeter:* Prilagoditev začetnega odmerka kombinacije zdravil na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan. Kombinacija naj se pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporablja le, če je pričakovana korist večja od tveganja. Za bolnike z okvaro jeter podatkov za kombinacijo lenvatiniba in everolimusa ni na voljo. Prilagoditev začetnega odmerka kombinacije zdravil na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan v kombinaciji z odmerkom everolimusa skladno s priporočilom za bolnike s hudo okvaro jeter navedenim v SmPC za everolimus. Kombinacija naj se uporablja pri bolnikih s hudo okvaro jeter le, če je pričakovana korist večja od tveganja. *Bolniki z okvaro ledvic:* Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 10 mg lenvatiniba enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic glejte SmPC za pembrolizumab ali everolimus. Glede na posameznikovo prenašanje zdravljenja bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva. *Starejša populacija:* Na podlagi starosti prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do < 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2 celotnega povzetka glavnih značilnosti zdravila, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih *Rasa:* Na podlagi rase prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. *Telesna masa, manjša od 60 kg:* Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi telesne mase ni potrebna. Za bolnike z RCC s telesno maso, manjšo od 60 kg, je na voljo malo podatkov o zdravljenju z lenvatinibom v kombinaciji z everolimusom. *Stanje zmogljivosti:* Razmerja med koristmi in tveganji pri teh bolnikih niso ovrednotili. Način uporabe: namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan približno ob istem času, bodisi s hrano bodisi brez nje. Da bi se izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul, naj skrbniki bolnikov kapsul ne odpirajo. Kapsule lenvatiniba se lahko pogoltnejo cele z nekaj vode ali se dajejo kot suspenzija, ki se pripravi tako, da se cela kapsula (cele kapsule) dispergira (dispergirajo) v vodi, jabolčnem soku ali mleku. Suspenzija se lahko daje peroralno ali po cevki za hranjenje. Če se suspenzija daje po cevki za hranjenje, jo je treba pripraviti z vodo. Če se suspenzija lenvatiniba ne uporabi takoj po pripravi, se ta lahko hrani v pokriti posodi, vendar obvezno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur. Ko se suspenzija vzame iz hladilnika, jo je treba pred uporabo približno 30 sekund stresati. Če se suspenzija ne uporabi v 24 urah, jo je treba zavreči. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** Hipertenzija: Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipertenziji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja. Krvni tlak (KT) naj bo pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan. Bolnikom s hipertenzijo v anamnezi je potrebno vsaj 1 teden pred zdravljenjem z lenvatinibom uvesti stabilen odmerek antihipertenzivne terapije. Anevrizme in disekcije arterij: Pred uvedbo lenvatiniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme. Ženske v rodni dobi: Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo. Proteinurija: Beljakovine v urinu je treba redno spremljati. Če z urinskim testnim lističem odkrijemo proteinurijo ≥ 2+, bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Pri bolnikih, ki so uporabljali lenvatinib, so poročali o primerih nefrotičnega sindroma. V primeru nefrotičnega sindroma je treba zdravljenje z lenvatinibom ukiniti. Ledvična odpoved in okvara: Toksičnost za prebavila je treba aktivno obvladovati, da se zmanjša tveganje nastanka okvare ledvic ali odpovedi ledvic. Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba. Disfunkcija srca: Bolnike je treba spremljati glede kliničnih simptomov ali znakov dekompenzacije srca, ker bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (Posterior reversible encephalopathy syndrome ali PRES) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome ali RPLS): Uvesti je treba primerne ukrepe za obvladanje krvnega tlaka. Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Hepatotoksičnost: Teste funkcije jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa prva 2 meseca vsaka 2 tedna in nato enkrat na mesec. V primeru hepatotoksičnosti bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Če imajo bolniki hudo okvaro jeter, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba. Arterijske trombembolije: Pri bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih arterijsko trombembolijo je treba lenvatinib previdno uporabljati. Odločitev o zdravljenju je treba sprejeti na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. Po arterijskem trombotičnem dogodku je treba lenvatinib ukiniti. Krvavitev: V primeru krvavitve bodo morgoče potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule: V primeru gastrointestinalne perforacije ali fistule bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitev odmerjanja. Ne-gastrointestinalna fistula: Da se izognemo poslabšanju, lenvatiniba ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in kakršno koli fistulo stopnje 4; o uporabi prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja za zdravljenje drugih dogodkov, so v nekaterih primerih opazili poslabšanje, zato je potrebna previdnost. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran. Podaljšanje intervala QT: Elektrokardiograme je treba spremljati pri vseh bolnikih, posebno pa moramo biti pozorni na tiste s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim popuščanjem srca, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Lenvatiniba ne smemo dajati, če se razvije podaljšanje intervala QT, večje od 500 ms. Lenvatinib se ponovno uvede v zmanjšanem odmerku, ko se podaljšanje QTc vrne na < 480 ms ali izhodiščno vrednost. Motnje elektrolitov, na primer hipokaliemija, hipokalciemija ali hipomagneziemija, zvečujejo tveganje podaljšanja intervala QT; zato moramo spremljati in odpraviti motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem. Okvara supresije tiroideo stimulirajočega hormona / disfunkcija ščitnice: Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Raven tiroideo stimulirajočega hormona (TSH), je treba redno spremljati in prilagoditi dajanje ščitničnega hormona tako, da bo TSH dosegel ustrezno raven v skladu z bolnikovim terapevtskim ciljem. Driska: Začeti moramo takojšnjo medicinsko obravnavo driske, da preprečimo dehidracijo. Lenvatinib je treba ukiniti v primeru driske stopnje 4, ki vztraja kljub medicinski obravnavi. Zapleti pri celjenju ran: Poročali so o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Osteonekroza čeljusti (osteonecrosis of the jaw – ONJ): Pri sočasni ali zaporedni uporabi lenvatiniba s protiresorpcijskimi zdravili in/ali drugimi zaviralci angiogeneze je zato potrebna previdnost. Znan dejavnik tveganja so invazivni zobozdravstveni posegi. Posebne skupine bolnikov: Lenvatinib je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno, saj bolniki, ki pripadajo azijski rasi, in starejši bolniki lenvatinib slabše prenašajo. Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivnih toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja spiranja. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** *Kemoterapevtiki:* Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni pomembno vplivala na farmakokinetiko katere koli od teh treh učinkovin. Poleg tega sočasna uporaba everolimusa ni pomembno vplivala na farmakokinetiko lenvatiniba pri bolnikih z RCC. *Substrati CYP3A4:* Med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja. *Peroralna kontracepcijska sredstva:* Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev; zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne zanosijo in naj uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, naj dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije. Lenvatinib je bil embriotoksičen in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem. Lenvatinib naj se med nosečnostjo ne uporablja, če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod. Ni znano, ali se lenvatinib izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je lenvatinib med dojenjem kontraindiciran. Plodnost: Učinki pri ljudeh niso znani. Vendar so pri podganah, psih in opicah opazili toksičnost za moda in jajčnike. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zaradi neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni. **Povzetek neželenih učinkov: Monoterapija: zelo pogosti (≥ 1/10):** okužba sečil; trombocitopenija, limfopenija, levkopenija, nevtropenija; hipotiroidizem, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi; hipokalciemija, hipokaliemija, hipomagneziemija, hiperholesterolemija, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase; nespečnost; omotica, glavobol, disgevzija; krvavitev, hipertenzija, hipotenzija; disfonija; driska, bolečina v prebavilih in trebuhu, bruhanje, navzea, vnetje v ustih, bolečina v ustih, zaprtje, dispepsija, suha usta, zvišane vrednosti lipaze, zvišane vrednosti amilaze; zvišan bilirubin v krvi, hipoalbuminemija, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana gama-glutamiltransferaza; sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, palmarni eritem, izpuščaj, alopecija; bolečina v hrbtu, artralgija, mialgija; bolečina v okončini, bolečina v mišicah in kosteh; proteinurija, zvišan kreatinin v krvi; utrujenost, astenija, periferni edem. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** dehidracija, cerebrovaskularni insult; miokardni infarkt, popuščanje srca, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zmanjšanje iztisne frakcije; pljučna embolija; analna fistula, flatulenca, gastrointestinalna perforacija; odpoved jeter, jetrna encefalopatija, holecistitis, abnormalna funkcija jeter; hiperkeratoza; odpoved ledvic, okvara ledvic, zvišana sečnina v krvi; splošno slabo počutje. **Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100):** perinealni absces; infarkt vranice; adrenalna insuficienca; sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, monopareza, tranzitorna ishemična ataka; pnevmotoraks; pankreatitis, kolitis; hepatocelularna poškodba/hepatitis; osteonekroza čeljusti; nefrotični sindrom; slabše celjenje. **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): anevrizme in disekcije arterij; ne gastrointestinalna fistula. **Zdravljenje v kombinaciji z everolimusom: zelo pogosti (≥ 1/10):** trombocitopenija, limfopenija, levkopenija, nevtropenija; hipotiroidizem, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi; hipokalciemija, hipokaliemija, hipomagneziemija, hiperholesterolemija, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase; nespečnost; omotica, glavobol, disgevzija; krvavitev, hipertenzija; disfonija; driska, bolečina v prebavilih in trebuhu, bruhanje, navzea, vnetje v ustih, bolečina v ustih, zaprtje, dispepsija, suha usta, zvišane vrednosti amilaze; zvišan bilirubin v krvi, hipoalbuminemija, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi; sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, izpuščaj; bolečina v hrbtu, artralgija, mialgija, bolečina v okončini, bolečina v mišicah in kosteh; proteinurija, zvišan kreatinin v krvi; utrujenost, astenija, periferni edem. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** okužba sečil; dehidracija, omotica; miokardni infarkt, popuščanje srca, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu; hipotenzija; pljučna embolija, pnevmotoraks; suha usta, flatulenca, gastrointestinalna perforacija; holecistitis, abnormalna funkcija jeter, zvišana gama-glutamiltransferaza, zvišan bilirubin v krvi; alopecija; mialgija, bolečina v okončini, bolečina v mišicah in kosteh; odpoved ledvic, okvara ledvic, zvišana sečnina v krvi; splošno slabo počutje. **Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100):** perinealni absces; adrenalna insuficiena; cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemična ataka; zmanjšanje iztisne frakcije; pankreatitis, analna fistula, kolitis; odpoved jeter, jetrna encefalopatija; hiperkeratoza; osteonekroza čeljusti; slabše celjenje; ne gastrointestinalna fistula. **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): anevrizme in disekcije arterij. **Zdravljenje v kombinaciji s pembrolizumabom: zelo pogosti (≥ 1/10):** trombocitopenija, limfopenija, levkopenija, nevtropenija; hipotiroidizem, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi; hipokalciemija, hipokaliemija, hipomagneziemija, hiperholesterolemija, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase; nespečnost; omotica, glavobol, disgevzija; krvavitev, hipertenzija; disfonija; driska, bolečina v prebavilih in trebuhu, bruhanje, navzea, vnetje v ustih, bolečina v ustih, zaprtje, dispepsija, suha usta, zvišane vrednosti lipaze, zvišane vrednosti amilaze; zvišan bilirubin v krvi, hipoalbuminemija, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi; sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, izpuščaj; bolečina v hrbtu, artralgija, mialgija, bolečina v okončini, bolečina v mišicah in kosteh; proteinurija, zvišan kreatinin v krvi; utrujenost, astenija, periferni edem. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** okužba sečil; dehidracija, omotica; miokardni infarkt, popuščanje srca, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu; hipotenzija; pljučna embolija; pankreatitis, kolitis, flatulenca, gastrointestinalna perforacija; holecistitis, abnormalna funkcija jeter, zvišana gama-glutamiltransferaza alopecija, hiperkeratoza; odpoved ledvic, zvišana sečnina v krvi; splošno slabo počutje **Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100):** perinealni absces; cerebrovaskularni insult, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, tranzitorna ishemična ataka; popuščanje srca, zmanjšanje iztisne frakcije; pnevmotoraks; analna fistula; odpoved jeter, jetrna encefalopatija, hepatocelularna poškodba in hepatitis; okvara ledvic, nefrotični sindrom; ne-gastrointestinalna fistula, slabše celjenje. **Neznana pogostnost:** anevrizme in disekcije arterij. **Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom:** Skrbniki bolnikov naj ne odpirajo kapsul, da se bodo izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul. **Režim predpisovanja/izdaje:** Rp/Spec **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Nemčija.

Za izčrpne informacije o odmerjanju pembrolizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za pembrolizumab. Za izčrpne informacije o odmerjanju everolimusa glejte SmPC za everolimus. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Datum priprave: 5/2024; EP-KIS-24-00001

ewo pharma
Ewopharma d.o.o.
Cesta 24. junija 23 I 1231 Ljubljana-Črnuče
T: +386 (0) 590 848 40 I E: info@ewopharma.si

Eisai

NOVARTIS

Novartis onkologija

Soustvarjamo medicino, skupaj.

KISQALI® ribociklib

PLUVICTO® lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

KYMRIAH® tisagenlecleucel

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost. | Datum priprave informacije: marec 2024 | SI-783067

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj[1]

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 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 ≥ 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 prednodnem 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 prednodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem prednodnem 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 kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po prednodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka maternicnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli prednodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka maternicnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro 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 izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja. Za 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. Za lokalno napredovalega raka maternicnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali 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 prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali kemoradioterapijo (CRT) so ocenili pri 6093 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali 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 (53 %), navzea (52 %), diareja (36 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom maternicnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, in pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3. stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljeno v Sloveniji, 11/2024; SI-KEY-00712

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.